

Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine

Menactra®

FOR INTRAMUSCULAR INJECTION

INDICATIONS AND USAGE

Menactra®, Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine, is indicated for active immunization to prevent invasive meningococcal disease caused by *N meningitidis* serogroups A, C, Y and W-135. Menactra vaccine is approved for use in individuals 9 months through 55 years of age. Menactra vaccine does not prevent *N meningitidis* serogroup B disease.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Preparation for Administration

Menactra vaccine is a clear to slightly turbid solution. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever

solution and container permit. If any of these conditions exist, the vaccine should not be administered.

Withdraw the 0.5 mL dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe.

Dose and Schedule

Menactra vaccine is administered as a single 0.5 mL dose by **intramuscular** injection, preferably in the anterolateral thigh or deltoid region depending on the recipient's age and muscle mass.

In children 9 through 23 months of age, Menactra vaccine is given as a 2-dose series at least three months apart.

Individuals 2 through 55 years of age receive a single dose.

Do not administer this product intravenously, subcutaneously, or intradermally.

The need for, or timing of, a booster dose of Menactra vaccine has not yet been determined.

Use of the Vaccine Vial Monitor (VVM):

The Vaccine Vial Monitors (VVM) are on the label of Menactra vaccine supplied through SANOFI PASTEUR. The colour dot which appears on the label of the vial is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.



✓

Inner square lighter than outer circle. If the expiry date has not been passed,

USE the vaccine.



✗

Discard point: inner square matches colour of outer circle. **DO NOT USE the vaccine.**



✗

Beyond the discard point: inner square darker than outer circle. **DO NOT USE the vaccine.**

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the circle, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the circle or of a darker colour than the circle, then the vial should be discarded.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity

Severe allergic reaction (eg, anaphylaxis) after a previous dose of a meningococcal capsular polysaccharide-, diphtheria toxoid- or CRM₁₉₇-containing vaccine, or to any component of Menactra vaccine (see [DESCRIPTION](#)).

Febrile or Acute Disease

Vaccination must be postponed in case of febrile or acute disease. However, a minor febrile or non-febrile illness, such as mild upper respiratory infection, is not usually a reason to postpone immunization.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Guillain-Barré Syndrome

Persons previously diagnosed with Guillain-Barré syndrome (GBS) may be at increased risk of GBS following receipt of Menactra vaccine. The decision to give Menactra vaccine should take into account the potential benefits and risks.

GBS has been reported in temporal relationship following administration of Menactra vaccine.

The risk of GBS following Menactra vaccination was evaluated in a post-marketing retrospective cohort study (see [Post-Marketing Experience, Post-Marketing Safety Study](#)).

Preventing and Managing Allergic Vaccine Reactions

Prior to administration, the healthcare provider should review the immunization history for possible vaccine sensitivity and previous vaccination-related adverse reactions to allow an assessment of benefits and risks. Epinephrine and other appropriate agents used for the control of immediate allergic reactions must be immediately available should an acute anaphylactic reaction occur.

Thrombocytopenia or Bleeding Disorders

Menactra vaccine has not been evaluated in persons with thrombocytopenia or bleeding disorders. As with any other vaccine administered intramuscularly, the vaccine risk versus benefit for persons at risk of hemorrhage following intramuscular injection must be evaluated.

Altered Immunocompetence

Immunocompromised persons, including individuals receiving immunosuppressant therapy, may have a diminished immune response to Menactra vaccine.

Limitations of Vaccine Effectiveness

Menactra vaccine may not protect all recipients.

ADVERSE REACTIONS

Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

Children 9 Through 18 Months of Age

The safety of Menactra vaccine was evaluated in four clinical studies that enrolled 3721 participants who received Menactra vaccine at 9 and 12 months of age. At 12 months of age, these children also received one or more other vaccines [Measles, Mumps, Rubella and Varicella Virus Vaccine Live (MMRV) or Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine (MMR) and Varicella Virus Vaccine Live (V); Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM₁₉₇ Protein) (PCV7); Hepatitis A Vaccine (HepA)]. A control group of 997 children was enrolled at 12 months of age and received two or more childhood vaccines [MMRV (or MMR + V), PCV7, HepA] at 12 months of age (see [CLINICAL STUDIES - Concomitant Vaccine Administration](#)). Three percent of individuals received MMR and V, instead of MMRV, at 12 months of age.

The primary safety study was a controlled trial that enrolled 1256 children who received Menactra vaccine at 9 and 12 months of age. At 12 months of age, these children received MMRV (or MMR + V), PCV7, and HepA. A control group of 522 children received MMRV, PCV7, and HepA. Of the 1778 children, 78% of participants (Menactra vaccine, N=1056; control group, N=322) were enrolled at United States (US) sites and 22% at a Chilean site (Menactra vaccine, N=200; control group, N=200).

Individuals 2 Through 55 Years of Age

The safety of Menactra vaccine was evaluated in eight clinical studies that enrolled 10,057 participants aged 2–55 years who received Menactra vaccine and 5266 participants who received Menomune® – A/C/Y/W-135, Meningococcal Polysaccharide Vaccine, Groups A, C, Y and W-135 Combined. There were no substantive differences in demographic characteristics between the vaccine groups. Among Menactra vaccine recipients 2-55 years of age 24.0%, 16.2%, 40.4% and 19.4% were in the 2-10, 11-14, 15-25 and 26-55-year age groups, respectively. Among Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients 2-55 years of age 42.3%, 9.3%, 30.0% and 18.5% were in the 2-10, 11-14, 15-25 and 26-55-year age groups, respectively. The three primary safety studies were randomized, active-controlled trials that enrolled participants 2–10 years of age (Menactra vaccine, N=1713; Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine, N=1519), 11–18 years of age (Menactra vaccine, N=2270; Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine, N=972), and 18–55 years of age (Menactra vaccine, N=1384; Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine, N=1170), respectively. Of the 3232 children 2-10 years of age, 68% of participants (Menactra vaccine, N=1164; Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine, N=1031) were enrolled at US sites and 32% (Menactra vaccine, N=549; Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine, N=488) of participants at a Chilean site. The median ages in

the Chilean and US subpopulations were 5 and 6 years, respectively. All adolescents and adults were enrolled at US sites. As the route of administration differed for the two vaccines (Menactra vaccine given intramuscularly, Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine given subcutaneously), study personnel collecting the safety data differed from personnel administering the vaccine.

Safety Evaluation

Participants were monitored after each vaccination for 30 minutes for immediate reactions.

Solicited injection site and systemic reactions were recorded in a diary card for 7 consecutive days after each vaccination. Participants were monitored for 28 days (30 days for infants and toddlers) for unsolicited adverse events and for 6 months post-vaccination for visits to an emergency room, unexpected visits to an office physician, and serious adverse events. Unsolicited adverse event information was obtained either by telephone interview or at an interim clinic visit. Information regarding adverse events that occurred in the 6-month post-vaccination time period was obtained via a scripted telephone interview.

Serious Adverse Events in All Safety Studies

Serious adverse events (SAEs) were reported during a 6-month time period following vaccinations in individuals 9 months through 55 years of age. In children who received Menactra vaccine at 9 months and at 12 months of age, SAEs occurred at a rate of 2.0% - 2.5%. In participants who received one or more childhood vaccine(s) (without co-administration of Menactra vaccine) at 12 months of age, SAEs occurred at a rate of 1.6% - 3.6%, depending on the number and type of vaccines received. In children 2–10 years of age, SAEs occurred at a rate of 0.6% following Menactra vaccine and at a rate of 0.7% following Menomune – A/C/Y/W-135

vaccine. In adolescents 11 through 18 years of age and adults 18 through 55 years of age, SAEs occurred at a rate of 1.0% following Menactra vaccine and at a rate of 1.3% following Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine.

Solicited Adverse Events in the Primary Safety Studies

The most frequently reported solicited injection site and systemic adverse reactions within 7 days following vaccination in children 9 months and 12 months of age were injection site tenderness and irritability.

The most frequently reported solicited local and systemic adverse reactions in US children aged 2–10 years were injection site pain and irritability. Diarrhea, drowsiness, and anorexia were also common. In adolescents ages 11–18 years and adults ages 18–55 years, the most commonly reported solicited injection site and systemic adverse reactions were injection site pain, headache, and fatigue. Except for redness in adults, injection site reactions were more frequently reported after Menactra vaccination than after Menomune – A/C/Y/W-135 vaccination.

Adverse Events in Concomitant Vaccine Studies

Solicited Injection Site and Systemic Reactions When Given With Other Pediatric Vaccines

In the primary safety study, 1378 US children were enrolled to receive Menactra vaccine alone at 9 months of age and Menactra vaccine plus one or more other routinely administered vaccines (MMRV, PCV7, and HepA) at 12 months of age (N=961). Another group of children received two or more routinely administered vaccines (MMRV, PCV7, and HepA vaccines) (control group, N=321) at 12 months of age. Participants who received Menactra vaccine and the concomitant

vaccines at 12 months of age described above reported similar frequencies of tenderness, redness, and swelling at the Menactra vaccine injection site and at the concomitant vaccine injection sites. Tenderness was the most frequent injection site reaction (48%, 39%, 46%, and 43% at the Menactra vaccine, MMRV, PCV7, and HepA vaccine sites, respectively). Irritability was the most frequent systemic reaction, reported in 62% of recipients of Menactra vaccine plus concomitant vaccines, and 65% of control group. (See [CLINICAL STUDIES - Concomitant Vaccine Administration](#)).

Solicited Injection Site and Systemic Reactions When Given With Tetanus and Diphtheria Toxoid Adsorbed Vaccine (Td)

Injection site pain was reported more frequently after Td vaccination than after Menactra vaccination (71% versus 53%). The overall rate of systemic adverse events was higher when Menactra and Td vaccines were given concomitantly than when Menactra vaccine was administered 28 days after Td (59% versus 36%). In both groups, the most common reactions were headache (Menactra vaccine + Td, 36%; Td + Placebo, 34%; Menactra vaccine alone, 22%) and fatigue (Menactra vaccine + Td, 32%; Td + Placebo, 29%; Menactra vaccine alone, 17%). Fever $\geq 40.0^{\circ}\text{C}$ occurred at $\leq 0.5\%$ in all groups.

Solicited Injection Site and Systemic Reactions When Given With Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine

More participants experienced pain after Typhoid vaccination than after Menactra vaccination (Typhoid + Placebo, 76% versus Menactra vaccine + Typhoid, 47%). The majority (70%-77%) of injection site solicited reactions for both groups at either injection site were reported as Grade 1 and

resolved within 3 days post-vaccination. In both groups, the most common systemic reaction was headache (Menactra vaccine + Typhoid, 41%; Typhoid + Placebo, 42%; Menactra vaccine alone, 33%) and fatigue (Menactra vaccine + Typhoid, 38%; Typhoid + Placebo, 35%; Menactra vaccine alone, 27%). Fever $\geq 40.0^{\circ}\text{C}$ and seizures were not reported in either group.

Post-Marketing Experience

In addition to reports in clinical trials, worldwide voluntary adverse events reports received since market introduction of Menactra vaccine are listed below. This list includes serious events and/or events which were included based on severity, frequency of reporting or a plausible causal connection to Menactra vaccine. Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to vaccination.

Immune System Disorders

Hypersensitivity reactions such as anaphylaxis/anaphylactic reaction, wheezing, difficulty breathing, upper airway swelling, urticaria, erythema, pruritus, hypotension

Nervous System Disorders

Guillain-Barré syndrome, paraesthesia, vasovagal syncope, dizziness, convulsion, facial palsy, acute disseminated encephalomyelitis, transverse myelitis

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Myalgia

Post-Marketing Safety Study

The risk of GBS following receipt of Menactra vaccine was evaluated in a US retrospective cohort study using healthcare claims data from 9,578,688 individuals 11 through 18 years of age, of whom 1,431,906 (15%) received Menactra vaccine. Of 72 medical chart-confirmed GBS cases, none had received Menactra vaccine within 42 days prior to symptom onset. An additional 129 potential cases of GBS could not be confirmed or excluded due to absent or insufficient medical chart information. In an analysis that took into account the missing data, estimates of the attributable risk of GBS ranged from 0 to 5 additional cases of GBS per 1,000,000 vaccinees within the 6 week period following vaccination.

DRUG INTERACTIONS

Concomitant Administration with Other Vaccines

Menactra vaccine was concomitantly administered with Typhim Vi[®] [Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine] (Typhoid) and Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed, For Adult Use (Td), in individuals 18 through 55 and 11 through 17 years of age, respectively. In children younger than 2 years of age, Menactra vaccine was co-administered with one or more of the following vaccines: PCV7, MMR, V, MMRV, HepA, or Hib vaccine (see [CLINICAL STUDIES](#) and [ADVERSE REACTIONS](#)).

Data are not available to assess the safety and immunogenicity of Menactra vaccine and Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (DTaP)-containing vaccines when administered concomitantly in the second year of life.

When Menactra vaccine was administered concomitantly with PCV, antibody responses to 3 of the 7 serotypes in PCV and to serogroup W-135 of Menactra vaccine did not meet the non-inferiority criteria. Given the high antibody response rates to all PCV serotypes when assessed by either ELISA or OPA, and considering that >81% of subjects achieved SBA-HC antibody titers \geq 1:8 for all 4 serogroups of Menactra vaccine, it is unlikely that there will be any impact on the clinical efficacy of either of these vaccines when administered concomitantly (see [CLINICAL STUDIES - Concomitant Vaccine Administration](#)).

Do not mix Menactra vaccine with other vaccines in the same syringe. When Menactra vaccine is administered concomitantly with other injectable vaccines, the vaccines should be administered with different syringes and given at separate injection sites.

Immunosuppressive Therapies

Immunosuppressive therapies, including irradiation, antimetabolites, alkylating agents, cytotoxic drugs, and corticosteroids (used in greater than physiologic doses) may reduce the immune response to vaccines.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy

Animal reproduction studies have not demonstrated a risk with respect to effects on pregnancy and embryo-fetal development, parturition, and postnatal development. However, no studies have been performed in pregnant women and spontaneously reported post-marketing data on the use of

this vaccine in pregnant women are limited. Menactra vaccine should be given to a pregnant woman only if clearly needed, such as during an outbreak or prior to travel to an endemic area, and only following an assessment of the risks and benefits.

Given the severity of the meningococcal disease, pregnancy should not preclude vaccination when the benefit/risk ratio of administering Menactra vaccine is considered favorable.

Nursing Mothers

It is not known whether Menactra vaccine is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Menactra vaccine is administered to a nursing woman.

Pediatric Use

Menactra vaccine is not approved for use in infants under 9 months of age. Available data show that infants administered three doses of Menactra vaccine (at 2, 4, and 6 months of age) had diminished responses to each meningococcal vaccine serogroup compared to older children given two doses at 9 and 12 months of age.

Geriatric Use

Safety and effectiveness of Menactra vaccine in adults older than 55 years have not been established.

DESCRIPTION

Menactra vaccine is a sterile, intramuscularly administered vaccine that contains *Neisseria meningitidis* serogroup A, C, Y and W-135 capsular polysaccharide antigens individually conjugated to diphtheria toxoid protein. *N meningitidis* A, C, Y and W-135 strains are cultured on Mueller Hinton agar and grown in Watson Scherp media. The polysaccharides are extracted from the *N meningitidis* cells and purified by centrifugation, detergent precipitation, alcohol precipitation, solvent extraction and diafiltration. To prepare the polysaccharides for conjugation, they are depolymerized, derivatized, and purified by diafiltration. *Corynebacterium diphtheriae* cultures are grown in a modified Mueller and Miller medium and detoxified with formaldehyde. The diphtheria toxoid protein is purified by ammonium sulfate fractionation and diafiltration. The derivatized polysaccharides are covalently linked to diphtheria toxoid and purified by serial diafiltration. The four meningococcal components, present as individual serogroup-specific glycoconjugates, compose the final formulated vaccine. No preservative or adjuvant is added during manufacture. Each 0.5 mL dose may contain residual amounts of formaldehyde of less than 2.66 mcg (0.000532%), by calculation. Potency of Menactra vaccine is determined by quantifying the amount of each polysaccharide antigen that is conjugated to diphtheria toxoid protein and the amount of unconjugated polysaccharide present.

Menactra vaccine is manufactured as a sterile, clear to slightly turbid liquid. Each 0.5 mL dose of vaccine is formulated in sodium phosphate buffered isotonic sodium chloride solution to contain 4 mcg each of meningococcal A, C, Y and W-135 polysaccharides conjugated to approximately 48 mcg of diphtheria toxoid protein carrier.

There is no latex in any component of the vial.

Confidential/Proprietary Information

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

The presence of bactericidal anti-capsular meningococcal antibodies has been associated with protection from invasive meningococcal disease. Menactra vaccine induces the production of bactericidal antibodies specific to the capsular polysaccharides of serogroups A, C, Y and W-135.

NON-CLINICAL TOXICOLOGY

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Menactra vaccine has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential, or for impairment of fertility.

CLINICAL STUDIES

Efficacy

The Serum Bactericidal Assay (SBA) used to test sera contained an exogenous complement source that was either human (SBA-H) or baby rabbit (SBA-BR).

The response to Menactra vaccination administered to children 9 months through 10 years of age was evaluated by the proportion of subjects having an SBA-H antibody titer of 1:8 or greater, for each serogroup. In individuals 11 through 55 years of age, the response to Menactra vaccination was evaluated by the proportion of subjects with a 4-fold or greater increase in baseline bactericidal antibody titers to each serogroup as measured by SBA-BR. For individuals 2 through 55 years of age, vaccine efficacy was inferred from the demonstration of immunologic

equivalence to a US-licensed meningococcal polysaccharide vaccine, Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine as assessed by Serum Bactericidal Assay (SBA).

Immunogenicity

Immunogenicity in Children 9 through 23 Months of Age

In a randomized, US, multi-center trial, children received Menactra vaccine at 9 months and 12 months of age. The first Menactra vaccine dose was administered alone, followed by a second Menactra vaccine dose given alone (N=404), or with MMRV vaccine (N=302), or with PCV7 (N=422). For all participants, sera were obtained approximately 30 days after last vaccination. There were no substantive differences in demographic characteristics between the vaccine groups. The median age range for administration of the first dose of Menactra vaccine was at approximately 9 months of age. In the primary immunogenicity study, children received Menactra vaccine at 9 and 12 months of age, the majority of the participants in groups that received the second dose of Menactra vaccine alone or with concomitant pediatric vaccine(s), achieved SBA-HC titers $\geq 1:8$ for all serogroups. Groups that received the second dose of Menactra vaccine alone had $\geq 91\%$ of subjects achieving an SBA-HC titer $\geq 1:8$ for serogroups A, C, and Y and $\geq 86\%$ for serogroup W-135. When the second dose of Menactra vaccine was given concomitantly with MMRV (or MMRV+Hib) or with PCV, the percentages of subjects with SBA-HC titers $\geq 1:8$ were high ($>90\%$ for serogroups A, C, and Y and $>81\%$ for serogroup W-135). SBA-HC Geometric Mean Titers (GMTs) were high for all serogroups.

Additional study evaluating response to 2 doses of Menactra vaccine at 9-15 months and at 12-15 months of age was conducted. Following the second dose of Menactra vaccine in the 9-15 months

group, percentages of participants with hSBA titer $\geq 1:8$ were high for all of the serogroups (>96% for C, Y and W-135 and >85.2% for serogroup A). Similar responses were observed in the 12-15 months group. The percentages of participants with an hSBA titer $\geq 1:8$ were: 85.2% for A; 100.0% for C and >96% for both Y and W-135 serogroups.

Immunogenicity in Individuals 2 through 55 Years of Age

Immunogenicity was evaluated in three comparative, randomized, US, multi-center, active controlled clinical trials that enrolled children (2 through 10 years of age), adolescents (11 through 18 years of age), and adults (18 through 55 years of age). Participants received a single dose of Menactra vaccine (N=2526) or Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine (N=2317). For all age groups studied, sera were obtained before and approximately 28 days after vaccination. (Blinding procedures for safety assessments are described in [ADVERSE REACTIONS](#) section.)

In each of the trials, there were no substantive differences in demographic characteristics between the vaccine groups, between immunogenicity subsets or the overall study population. In the study of children 2 through 10 years of age, the median age of participants was 3 years; 95% completed the study. In the adolescent trial, the median age for both groups was 14 years; 99% completed the study. In the adult trial, the median age for both groups was 24 years; 94% completed the study.

Immunogenicity in Children 2 through 10 Years of Age

Of 1408 enrolled children 2 through 10 years of age, immune responses evaluated by hSBA in a subset of Menactra vaccine participants (2 through 3 years of age, N=52; 4 through 10 years of age, N=84) and Menomune–A/C/Y/W-135 vaccine participants (2 through 3 years of age, N=53;

4 through 10 years of age, N=84), the percentages of subjects with a titer $\geq 1:8$ were constantly higher in the Menactra vaccine group for all four serogroups.

In the evaluated subset of participants 2 through 3 years of age, the percentage of participants with an hSBA titer $\geq 1:8$ at Day 28 were 73%, Serogroup A; 63%, Serogroup C; 88%, Serogroup Y; 63%, Serogroup W-135 in the Menactra vaccine group and 64%, Serogroup A; 38%, Serogroup C; 73%, Serogroup Y; and 33%, Serogroup W-135 in the Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine group.

In the evaluated subset of participants 4 through 10 years of age, the percentage of participants with an hSBA titer $\geq 1:8$ at Day 28 were 81%, Serogroup A; 79% Serogroup C; 99%, Serogroup Y; 85%, Serogroup W-135 in the Menactra vaccine group and 55%, Serogroup A; 48%, Serogroup C; 92%, Serogroup Y; and 79%, Serogroup W-135 in the Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine group.

Immunogenicity in Adolescents 11 through 18 Years of Age

Results from the comparative clinical trial conducted in 881 adolescents (aged 11 through 18 years) showed that the immune responses to Menactra vaccine and Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine were similar for all four serogroups.

The percentage of participants with an SBA-BR titer with a ≥ 4 -fold rise from the baseline were 93%, Serogroup A; 92%, Serogroup C; 82%, Serogroup Y; 97%, Serogroup W-135 in the

Menactra vaccine group and 92%, Serogroup A; 89%, Serogroup C; 80%, Serogroup Y; and 95%, Serogroup W-135 in the Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine group.

In participants with undetectable pre-vaccination titers (ie, less than 1:8 at Day 0), seroconversion rates (defined as a ≥ 4 -fold rise in Day 28 SBA-BR titers) were similar between the Menactra vaccine and Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients. Menactra vaccine participants achieved seroconversion rates of: 100%, Serogroup A; 99%, Serogroup C; 98%, Serogroup Y; 98%, Serogroup W-135. The seroconversion rates for Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients were: 100%, Serogroup A; 99%, Serogroup C; 100%, Serogroup Y; 99%, Serogroup W-135.

Immunogenicity in Adults 18 through 55 Years of Age

Results from the comparative clinical trial conducted in 2554 adults aged 18 through 55 years showed that the immune responses to Menactra vaccine and Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine were similar for all four serogroups.

The percentage of participants with an SBA-BR titer with a ≥ 4 -fold rise from the baseline were 81%, Serogroup A; 89%, Serogroup C; 74%, Serogroup Y; and 89%, Serogroup W-135 in the Menactra vaccine group and 85%, Serogroup A; 90%, Serogroup C; 79%, Serogroup Y; and 94%, Serogroup W-135 in the Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine group.

In participants with undetectable pre-vaccination titers (ie, less than 1:8 at Day 0), seroconversion rates (defined as a ≥ 4 -fold rise in Day 28 SBA-BR titers) were similar between the Menactra

vaccine and Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients. Menactra vaccine participants achieved seroconversion rates of: 100%, Serogroup A; 99%, Serogroup C; 91%, Serogroup Y; and 97%, Serogroup W-135. The seroconversion rates for Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients were: 99%, Serogroup A; 98%, Serogroup C; 97%, Serogroup Y; and 99%, Serogroup W-135.

Concomitant Vaccine Administration

MMRV (or MMR+V) or PCV7

In a US, active-controlled trial, 1179 children received Menactra vaccine at 9 months and 12 months of age. At 12 months of age, these children received Menactra vaccine concomitantly with MMRV (N=616), or MMR + V (N=48), or PCV7 (N=250). Another group of 12-month old children received MMRV + PCV7 (N=485). Sera were obtained approximately 30 days after the last vaccinations. Measles, mumps, rubella and varicella antibody responses among children who received Menactra vaccine and MMRV (or MMR and V) were comparable to corresponding antibody responses among children who received MMRV and PCV7.

When Menactra vaccine was given concomitantly with PCV7, the non-inferiority criteria for comparisons of pneumococcal IgG Geometric mean concentrations (GMCs) (upper limit of the two-sided 95% CI of the GMC ratio ≤ 2) were not met for 3 of 7 serotypes (4, 6B, 18C).

In a subset of subjects with available sera, pneumococcal opsonophagocytic assay GMT data were consistent with IgG GMC data.

Td

In a double-blind, randomized, controlled trial, 1021 participants aged 11 through 17 years received Td and Menactra vaccines concomitantly (N=509), or Td followed one month later by Menactra vaccine (N=512). Sera were obtained approximately 28 days after each respective vaccination. The proportion of participants with a 4-fold or greater increase in SBA-BR titer to meningococcal Serogroups C, Y and W-135 was higher when Menactra vaccine was given concomitantly with Td (86-96%) than when Menactra vaccine was given one month following Td (65-91%). Anti-tetanus and anti-diphtheria antibody responses were similar in both study groups.

Typhim Vi (Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine)

In a double-blind, randomized, controlled trial, 945 participants aged 18 through 55 years received Typhim Vi and Menactra vaccines concomitantly (N=469), or Typhim Vi vaccine followed one month later by Menactra vaccine (N=476). Sera were obtained approximately 28 days after each respective vaccination. The antibody responses to Menactra vaccine and to Typhim Vi vaccine components were similar in both study groups.

HOW SUPPLIED

Vial, 1 Dose (5 vials per package).

Vial, 1 Dose (1 vial per package).

STORAGE AND HANDLING

Store at 2° to 8°C (35° to 46°F). DO NOT FREEZE. Product that has been exposed to freezing should not be used. Do not use after expiration date.

PATIENT COUNSELING INFORMATION

Prior to administration of Menactra vaccine, the healthcare professional should inform the patient, parent, guardian, or other responsible adult of the potential benefits and risks to the patient (see [ADVERSE REACTIONS](#) and [WARNINGS AND PRECAUTIONS](#)). Patients, parents or guardians should be instructed to report any suspected adverse reactions to their healthcare professional who should report these events to Sanofi Pasteur Inc.

MENACTRA® is a registered trademark of sanofi pasteur and its subsidiaries.

Product Information as of October 2013.

Manufactured by:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 USA

6522;6557



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

Menactra®

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

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Preparación para la administración

La vacuna Menactra es una solución de 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 alguna 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

La vacuna 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.

En niños de 9 a 23 meses de edad, la vacuna 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.

No administre este producto por vía intravenosa, subcutánea ni intradérmica.

Aún no se ha determinado la necesidad, o el momento adecuado, de una dosis de refuerzo de la vacuna Menactra.

Uso del sensor de control de los viales de vacuna (SVV):

Los sensores de control de los viales de vacuna (SVV) forman parte de la cápsula de Vacuna Menactra suministrado por SANOFI PASTEUR. El círculo de color que aparece en la capsula del vial es un SVV. Este círculo es sensible al tiempo y a la temperatura y ofrece una indicación del

calor acumulado a que ha sido expuesto el vial. Advierte al usuario final cuando la exposición térmica puede haber degradado la vacuna más allá de lo tolerable.



El color del cuadrado interno es más claro que el color del círculo externo. **USE la vacuna cuando no ha pasado la fecha de caducidad.**



Punto de eliminación: el color del cuadrado interno se confunde con el color del círculo externo. **NO use la vacuna.**



Después del punto de eliminación: el color del cuadrado interno es más intenso que el color del círculo externo. **NO use la vacuna.**

La interpretación del SVV es sencilla. Fíjese en el cuadrado central. Su color cambia de forma progresiva. La vacuna puede utilizarse siempre que el color de ese cuadrado sea más claro que el color del círculo. Cuando el color del cuadrado central sea igual o más oscuro que el color del círculo, el vial se deberá desechar.

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 la vacuna Menactra (consulte DESCRIPCIÓN).

Enfermedad aguda o febril

Debe postergarse la vacunación en caso de padecer una enfermedad aguda o febril. 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 mayor riesgo de SGB después de recibir la vacuna Menactra. Para decidir administrar la vacuna Menactra, deben tenerse en cuenta los posibles riesgos y beneficios.

El SGB se ha reportado en una relación temporal luego de la administración de la vacuna 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

Confidential/Proprietary Information

No se ha evaluado la vacuna 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

Las personas inmunodeprimidas, incluidas las personas que reciben tratamiento inmunosupresor, pueden tener una menor respuesta inmunológica a la vacuna Menactra.

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

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

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos

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

Niños de 9 a 18 meses de edad

Se evaluó la seguridad de la vacuna Menactra en cuatro estudios clínicos en los que se incluyeron 3.721 participantes que recibieron la vacuna 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 [Measles, Mumps,

Rubella and Varicella Virus Vaccine Live (vacuna cuádruple vírica sarampión-rubéola-parotiditis-varicela) MMRV o Measles, Mumps, and Rubella (vacuna triple vírica sarampión-parotiditis-rubéola) MMR 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 los 12 meses de edad (consulte [ESTUDIOS CLÍNICOS: Administración de vacunas concomitantes](#)). El tres por ciento de las personas recibió las vacunas MMR y V, en lugar de la vacuna MMRV, a los 12 meses de edad.

El estudio de seguridad primario fue un estudio controlado en el que se incluyeron 1.256 niños que recibieron la vacuna 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 (vacuna Menactra, N=1.056; grupo de control, N=322) se incluyeron en centros de los Estados Unidos (EE. UU.) y el 22% en un centro chileno (vacuna Menactra, N=200; grupo de control, N=200).

Personas de 2 a 55 años de edad

Se evaluó la seguridad de la vacuna Menactra en ocho estudios clínicos en los que se incluyeron 10.057 participantes de 2 a 55 años de edad que recibieron la vacuna 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 la vacuna Menactra de 2 a 55 años de edad, el 24,0 %, el 16,2 %, el 40,4 % y el 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 la vacuna 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 de seguridad primarios fueron estudios, aleatorizados, con un grupo control activo, en los que se incluyeron participantes de 2 a 10 años de edad (vacuna Menactra, N=1.713; vacuna Menomune, A/C/Y/W-135, N=1.519), de 11 a 18 años de edad (vacuna Menactra, N=2.270; vacuna Menomune, A/C/Y/W-135, N=972), y de 18 a 55 años de edad (vacuna Menactra, N=1.384; vacuna 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 (vacuna Menactra, N=1.164; vacuna Menomune, A/C/Y/W-135, N=1.031) se incluyeron en los centros de los EE. UU., y el 32 % (vacuna Menactra, N=549; vacuna 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 incluyeron en los centros de los EE. UU. Dado que la vía de administración fue diferente para las dos vacunas (la vacuna Menactra se administró por vía intramuscular, y la vacuna 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.

Evaluación de seguridad

Los participantes fueron monitoreados después de cada vacunación durante 30 minutos para observar las reacciones inmediatas. 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. Se obtuvo información sobre eventos adversos no solicitados, 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 informaron eventos adversos graves (EAG) durante un período de seis meses posterior a las vacunaciones en personas de 9 meses a 55 años de edad. En niños que recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y a los 12 meses de edad, los EAG ocurrieron con un índice del 2,0% al 2,5%. En participantes que recibieron una o más vacunas de la infancia (sin la administración conjunta de la vacuna Menactra) a los 12 meses de edad, los EAG ocurrieron con un índice 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 un índice del 0,6% luego de la vacuna Menactra y con un índice del 0,7% luego de la vacuna Menomune, A/C/Y/W-135. En adolescentes de 11 a 18 años de edad y adultos de 18 a 55 años de edad, los EAG ocurrieron con un índice del 1,0% luego de la vacuna Menactra y con un índice del 1,3% luego de la vacuna Menomune, A/C/Y/W-135.

Eventos adversos solicitados en los estudios de seguridad primarios

Confidential/Proprietary Information

Las reacciones adversas solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección que se reportaron con mayor frecuencia dentro de los siete 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 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 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

En el estudio de seguridad primario, se inscribieron 1.378 niños de EE. UU. para recibir la vacuna Menactra sola a los 9 meses de edad y la vacuna 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 la vacuna 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 la

vacuna 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 las vacunas Menactra, MMRV, PCV7 y HepA, respectivamente). La irritabilidad fue la reacción sistémica más frecuente, reportada en el 62% de aquellos que recibieron la vacuna Menactra más las vacunas concomitantes, y el 65% del grupo de control. (Consulte [ESTUDIOS CLÍNICOS: Administración de vacunas concomitantes](#)).

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

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%). El índice global de eventos adversos sistémicos fue superior cuando se administraron las vacunas Menactra y Td de manera concomitante que cuando se administró la vacuna Menactra 28 días después de la vacuna Td (59% frente a 36%). En ambos grupos, las reacciones más frecuentes fueron cefalea (vacuna Menactra + Td, 36%; Td + placebo, 34%; vacuna Menactra sola, 22%) y fatiga (vacuna Menactra + Td, 32%; Td + placebo, 29%; vacuna Menactra sola, 17%). Se produjo fiebre $\geq 40,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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

Más participantes experimentaron dolor luego de la vacuna antitifoidea que de la vacuna Menactra (antitifoidea + placebo, 76% frente a la vacuna 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 (vacuna Menactra + antitifoidea, 41%; antitifoidea + placebo, 42%; vacuna Menactra sola, 33%) y fatiga (vacuna Menactra + antitifoidea, 38%; antitifoidea + placebo, 35%; vacuna Menactra sola, 27%). No se informó la presencia de fiebre $\geq 40,0$ °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 vacuna Menactra en el mercado. Esta lista incluye eventos graves y/o eventos que se incluyeron en función de la intensidad, la frecuencia de los informes o una posible conexión causal con la vacuna 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 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

Estudio de seguridad post-comercialización

El riesgo de SGB después de recibir la vacuna 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 la vacuna Menactra. De los 72 casos de SGB confirmados por la historia clínica, ninguno había recibido la vacuna 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

La vacuna 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 absorbidos, para uso en adultos (Td), en personas de 18 a 55 y de 11 a 17 años de edad, respectivamente. 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 Hib (consulte [ESTUDIOS CLÍNICOS](#) y [REACCIONES ADVERSAS](#)).

No hay datos disponibles para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna Menactra y la vacuna de toxoides diftérico, tetánico y acelular contra pertussis, adsorbida (DTPa) cuando se administran en forma concomitante en el segundo año de vida.

Cuando se administró la vacuna 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 la vacuna Menactra no cumplieron con los criterios de no inferioridad. Dados los altos índices 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 $\geq 1:8$ para los 4 serogrupos de la vacuna 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 la vacuna Menactra con otras vacunas en la misma jeringa. Cuando se administra la vacuna Menactra de manera concomitante con otras vacunas inyectables, las vacunas deben administrarse con jeringas diferentes y deben aplicarse en lugares separados.

Tratamientos inmunodepresores

Los tratamientos inmunodepresores, incluida la radiación, 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

Los estudios sobre la reproducción animal no han demostrado un riesgo con respecto a los efectos en el embarazo y el desarrollo del embrión o el feto, en el parto y en el desarrollo posnatal. Sin embargo, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas, y los datos post-comercialización informados espontáneamente sobre el uso de esta vacuna en mujeres embarazadas son limitados.

La vacuna Menactra debe administrarse a una mujer embarazada únicamente si es claramente necesario, como por ejemplo, durante un brote o antes de un viaje a un área endémica, y solamente luego de una evaluación de los riesgos y beneficios.

Dada la gravedad de la enfermedad meningocócica, el embarazo no debe impedir la vacunación cuando la relación riesgo-beneficio de administrar la vacuna Menactra se considere favorable.

Madres lactantes

Se desconoce si la vacuna Menactra se excreta por la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan por la leche materna, debe tenerse cuidado cuando se administre la vacuna Menactra a una mujer lactando.

Uso pediátrico

La vacuna Menactra no está aprobada para uso en lactantes menores de 9 meses de edad. Los datos disponibles muestran que los lactantes que reciben tres dosis de la vacuna Menactra (a los 2, 4 y 6 meses de edad) presentan una disminución de las respuestas a cada serogrupo de la vacuna antimeningocócica 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 la vacuna Menactra en adultos mayores de 55 años de edad.

DESCRIPCIÓN

La vacuna 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 *Neisseria 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. 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. Los cultivos de *Corynebacterium diphtheriae* crecen en un medio Mueller y Miller modificado y se desintoxican con 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 glucoconjungados 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 la vacuna 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.

La vacuna 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. La vacuna 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

La vacuna Menactra no ha sido evaluada para determinar su potencial cancerígeno o mutágeno, o para determinar el deterioro de la fertilidad.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Confidential/Proprietary Information

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 (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 sujetos 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 sujetos 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 ensayo bactericida del suero (SBA).

Inmunogenicidad

Inmunogenicidad en niños de 9 a 23 meses de edad

En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna 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 la 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 la vacuna Menactra fue aproximadamente a los 9 meses de edad. En el estudio de inmunogenicidad primaria, los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 y 12 meses de edad, la mayoría de los participantes en grupos que recibieron la segunda dosis de la vacuna Menactra sola o con vacunas pediátricas concomitantes alcanzaron valores de SBA-HC $\geq 1:8$ para todos los serogrupos. Los grupos que recibieron la segunda dosis de la vacuna Menactra sola, tenían $\geq 91\%$ de sujetos que alcanzaron un valor de SBA-HC $\geq 1:8$ para los serogrupos A, C e Y y $\geq 86\%$ para el serogrupo W-135. Cuando se administró la segunda dosis de la vacuna Menactra de forma concomitante con MMRV (o MMRV+Hib) o con la PCV, los porcentajes de sujetos con valores de SBA-HC $\geq 1:8$ fueron altos ($>90\%$ para los serogrupos A, C e Y y $>81\%$ para el serogrupo W-135). Los valores de la media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT) del SBA-HC fueron altos para todos los serogrupos.

Se realizó un estudio adicional que evaluó la respuesta a 2 dosis de la vacuna Menactra a los 9 a 15 meses y a los 12 a 15 meses de edad. Luego de la segunda dosis de la vacuna Menactra en el grupo de 9 a 15 meses de edad, los porcentajes de participantes con un valor de hSBA $\geq 1:8$ 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 $\geq 1:8$ 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 la vacuna Menactra (N=2.526) o la vacuna 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 la vacuna Menactra (de 2 a 3 años de edad, N=52; de 4 a 10 años de edad, N=84) y participantes que recibieron la vacuna 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 $\geq 1:8$ fueron constantemente más altos en el grupo de la vacuna 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 $\geq 1:8$ en el día 28 fue del 73%, serogrupo A; 63%, serogrupo C; 88%, serogrupo Y; 63%, serogrupo W-135 en el grupo de la vacuna Menactra y 64%, serogrupo A; 38%, serogrupo C; 73%, serogrupo Y; y 33%, serogrupo W-135 en el grupo de la vacuna Menomune, A/C/Y/W-135.

En el subconjunto evaluado de participantes de 4 a 10 años de edad, el porcentaje de participantes con un valor del hSBA $\geq 1:8$ en el día 28 fue del 81%, serogrupo A; 79%, serogrupo C; 99%, serogrupo Y; 85%, serogrupo W-135 en el grupo de la vacuna Menactra y 55%, serogrupo A; 48%, serogrupo C; 92%, serogrupo Y; y 79%, serogrupo W-135 en el grupo de la vacuna 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 la vacuna Menactra y la vacuna Menomune, A/C/Y/W-135 fueron similares para los cuatro serogrupos.

El porcentaje de participantes con un valor del 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 la vacuna Menactra y 92%, serogrupo A; 89%, serogrupo C; 80%, serogrupo Y; y 95%, serogrupo W-135 en el grupo de la vacuna 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), los índices 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 la vacuna Menactra y la vacuna Menomune, A/C/Y/W-135. Los participantes que recibieron la vacuna Menactra alcanzaron índices de seroconversión de: 100%, serogrupo A; 99%, serogrupo C; 98%, serogrupo Y; 98%, serogrupo W-135. Los índices de seroconversión para los receptores de la vacuna 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 la vacuna Menactra y la vacuna Menomune, A/C/Y/W-135 fueron similares para los cuatro serogrupos.

El porcentaje de participantes con un valor del 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; y 89%, serogrupo W-135 en el grupo de la vacuna Menactra y 85%, serogrupo A; 90%, serogrupo C; 79%, serogrupo Y; y 94%, serogrupo W-135 en el grupo de la vacuna 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), los índices 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 la vacuna Menactra y

la vacuna Menomune, A/C/Y/W-135. Los participantes que recibieron la vacuna Menactra alcanzaron índices de seroconversión de: 100%, serogrupo A; 99%, serogrupo C; 91%, serogrupo Y; y 97%, serogrupo W-135. Los índices de seroconversión para los receptores de la vacuna Menomune, A/C/Y/W-135 fueron: 99%, serogrupo A; 98%, serogrupo C; 97%, serogrupo Y; y 99%, serogrupo W-135.

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 la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños recibieron la vacuna 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 la vacuna 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 la vacuna Menactra de forma concomitante con la PCV7, no se alcanzaron los criterios de no inferioridad para comparaciones de la media geométrica de las concentraciones (GMC) de inmunoglobulina G (IgG) contra el neumococo (límite superior del intervalo de confianza [confidence interval, CI] bilateral del 95% de la proporción de GMC ≤ 2) para 3 de 7 serotipos (4, 6B, 18C).

En un subconjunto de sujetos con suero disponible, los datos del valor de la media geométrica (geometric mean titer, GMT) del ensayo de la actividad opsonofagocítica contra el neumococo fueron coherentes con los datos de la GMC de IgG.

Td

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

Typhim Vi (vacuna antitifoidea de polisacárido vi)

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

PRESENTACIÓN

Confidential/Proprietary Information

Frasco ámpula monodosis (caja con cinco frascos ámpulas)

Frasco ámpula monodosis (caja con un frasco ámpula)

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 luego de la fecha de vencimiento.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Antes de la administración de la vacuna 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 pasteur y sus subsidiarias.

Información del producto en octubre de 2013

Fabricado por:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 EE. UU.

Confidential/Proprietary Information

6522;6557



INDICATIONS AND USAGE

Menactra[®], Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine, is indicated for active immunization to prevent invasive meningococcal disease caused by *N meningitidis* serogroups A, C, Y and W-135. Menactra vaccine is approved for use in individuals 9 months through 55 years of age. Menactra vaccine does not prevent *N meningitidis* serogroup B disease.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Preparation for Administration: Menactra is a clear to slightly turbid solution. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and disoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If any of these conditions exist, the vaccine should not be administered. Withdraw the 0.5 mL dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe.

Dose and Schedule: Menactra vaccine is administered as a single 0.5 mL dose by **intramuscular** injection, preferably in the anterolateral thigh or deltoid region depending on the recipient's age and muscle mass. In children 9 through 23 months of age, Menactra vaccine is given as a 2-dose series at least three months apart. Individuals 2 through 55 years of age receive a single dose.

Do not administer this product intravenously, subcutaneously, or intradermally.

The manufacturer does not recommend use of Menactra vaccine has not yet been determined.

Use of the Vaccine Vial Monitor (VVM)

The Vaccine Vial Monitors (VVM) are on the label of Menactra vaccine supplied through Sanofi Pasteur. The colour dot which appears on the label of the vial is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

- ✓ Inner square lighter than outer circle. If the expiry date has not been passed, USE the vaccine.
- ✗ Discard point: inner square matches colour of outer circle. **DO NOT USE** the vaccine.
- ✗ Beyond the discard point: inner square darker than outer circle. **DO NOT USE** the vaccine.

Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine

Menactra[®]

FOR INTRAMUSCULAR INJECTION



6557

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the outer circle, the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the circle or of a darker colour than the circle, then the vial should be discarded.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity: Severe allergic reaction (eg, anaphylaxis) after a previous dose of a meningococcal polysaccharide, diphtheria toxoid, or CRM₁₉₇-containing vaccine, or to any component of Menactra vaccine (see DESCRIPTION).

Febrile or Acute Disease: Vaccination must be postponed in case of febrile or acute disease. However, a minor febrile or non-febrile illness, such as mild upper respiratory infection, is not usually a reason to postpone immunization.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Guillain-Barré Syndrome: Persons previously diagnosed with Guillain-Barré syndrome (GBS) may be at increased risk of GBS following receipt of Menactra vaccine.

The decision to give Menactra vaccine should take into account the potential benefits and risks.

GBS has been reported in temporal relationship following administration of Menactra vaccine. The risk of GBS following Menactra vaccination was evaluated in a post-marketing retrospective cohort study (see Post-Marketing Experience: Post-Marketing Safety Study).

Preventing and Managing Allergic Vaccine Reactions: Prior to administration, the healthcare provider should review the immunization history for possible vaccine sensitivity and previous vaccination-related adverse reactions to allow an assessment of benefits and risks. Epinephrine and other appropriate agents used for the control of immediate allergic reactions must be immediately available should an acute anaphylactic reaction occur.

Thrombocytopenia or Bleeding Disorders: Menactra vaccine has not been evaluated in persons with thrombocytopenia or bleeding disorders. As with any other vaccine administered intramuscularly, the vaccine risk versus benefit for persons at risk of hemorrhage following intramuscular injection must be evaluated.

Altered Immunocompetence: Immunocompromised persons, including individuals receiving immunosuppressive therapy, may have a diminished immune response to Menactra vaccine.

Limitations of Vaccine Effectiveness: Menactra vaccine may not protect all recipients.

ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions to Menactra vaccine are similar to those seen with other meningococcal vaccines. Clinical trials have shown rates of adverse events. Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

Children 9 Through 18 Months of Age: The safety of Menactra vaccine was evaluated in four clinical studies that enrolled 3721 participants who received Menactra vaccine at 9 and 12 months of age. At 12 months of age, these children also received one or more other vaccines (Measles, Mumps, Rubella and Varicella Virus Vaccine Live (MMR) or Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine and Varicella Virus Vaccine Live (V); Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM₁₉₇-Protein) (PCV7); Hepatitis A Vaccine (HepA)). A control group of 977 children was enrolled at 12 months of age and received two or more childhood vaccines (MMRV) (or MMR + V), PCV7, HepA at 12 months of age (see CLINICAL STUDIES - Comontitant Vaccine Administration). Three percent of individuals received MMR and V instead of MMRV, and V instead of MMRV, at 12 months of age.

The primary safety study was a controlled trial that enrolled 1256 children who received Menactra vaccine at 9 and 12 months of age. At 12 months of age, these children received MMRV (or MMR + V), PCV7, and HepA. A control group of 522 children received MMRV, PCV7, and HepA. Of the 1778 children, 78% of participants (Menactra vaccine, N=1056; control group, N=322) were enrolled at United States (US) sites and 22% at a Chilean site (Menactra vaccine, N=200; control group, N=200).

Individuals 2 Through 55 Years of Age: The safety of Menactra vaccine was evaluated in eight clinical studies that enrolled 10,057 participants aged 2-55 years who received Menactra vaccine and 5266 participants who received Menomune[®] - A/C/Y/W-135, Meningococcal Polysaccharide Vaccine, Groups A, C, Y and W-135. Combined. There were no substantive differences in demographic characteristics between the vaccine groups. Among Menactra vaccine recipients 2-55 years of age 24.0%, 20.2%, 40.4% and 19.4% were in the 2-10, 11-14, 15-25 and 26-55 year age groups, respectively. Among Menomune - A/C/Y/W-135 vaccine recipients 2-55 years of age 42.3%, 9.3%, 30.0% and 18.5% were in the 2-10, 11-14, 15-25 and 26-55 year age groups, respectively. The three primary safety studies were randomized, active-controlled trials that enrolled participants 2-10 years of age (Menactra vaccine, N=132; Menomune - A/C/Y/W-135 vaccine, N=151), 11-18 years of age (Menactra vaccine, N=200; Menomune - A/C/Y/W-135 vaccine, N=972), and 18-55 years of age (Menactra vaccine, N=1384; Menomune - A/C/Y/W-135 vaccine, N=1170), respectively. Of the 2023 children 2-10 years of age, 68% of participants (Menactra vaccine, N=164; Menomune - A/C/Y/W-135 vaccine, N=1031) were enrolled at US sites and 32% (Menactra vaccine, N=545; Menomune - A/C/Y/W-135 vaccine, N=489) of participants at a Chilean site. The median ages in the Chilean and US subpopulations were 5 and 6 years, respectively. All adolescents and adults were enrolled at US sites. As the route of administration differed for the two vaccines (Menactra vaccine given intramuscularly, Menomune - A/C/Y/W-135 vaccine given subcutaneously), study personnel collecting the safety data differed from personnel administering the vaccine.

Safety Evaluation: Participants were monitored after each vaccination for 30 minutes for immediate reactions. Solicited injection site and systemic reactions were recorded in a diary card for 7 consecutive days after each vaccination. Participants were monitored for 28 days (30 days for infants and toddlers) for unsolicited adverse events and for 6 months post-vaccination for visits to an emergency room, unexpected visits to an office physician, and serious adverse events. Unsolicited adverse event information was obtained either by telephone interview or at an interim clinic visit. Information regarding adverse events that occurred in the 6-month post-vaccination time period was obtained via a scripted telephone interview.

Serious Adverse Events in All Safety Studies: Serious adverse events (SAEs) were reported during a 6-month time period following vaccinations in individuals 9 months through 55 years of age. In children who received Menactra vaccine at 9 months and at 12 months of age, SAEs occurred at

a rate of 2.0% - 2.5%. In participants who received one or more childhood vaccine(s) (without co-administration of Menactra vaccine) at 12 months of age, SAEs occurred at a rate of 1.6% - 3.6%, depending on the number and type of vaccines received. In children 2-10 years of age, SAEs occurred at a rate of 0.6% following Menactra vaccine and at a rate of 0.7% following Menomune - A/C/Y/W-135 vaccine. In adolescents 11 through 18 years of age and adults 18 through 55 years of age, SAEs occurred at a rate of 1.0% following Menactra vaccine and at a rate of 1.3% following Menomune - A/C/Y/W-135 vaccine.

Solicited Adverse Events in the Primary Safety Studies: The most frequently reported solicited injection site and systemic adverse reactions within 7 days following vaccination in children 9 months and 12 months of age were injection site tenderness and irritability. Diarrhea, drowsiness, and anorexia were also common. In adolescents ages 11-18 years and adults ages 18-55 years, the most commonly reported solicited injection site and systemic adverse reactions were injection site pain, headache, and fatigue. Except for redness in adults, injection site reactions were more frequently reported after Menactra vaccination than after Menomune - A/C/Y/W-135 vaccination.

Adverse Events in Concomitant Vaccine Studies

Solicited Injection Site and Systemic Reactions When Given With Other Pediatric Vaccines: In the primary safety study, 1378 US children were enrolled to receive Menactra vaccine alone at 9 months of age and Menactra vaccine plus one or more other routinely administered vaccines (MMRV, PCV7, and HepA) at 12 months of age (N=961). Another group of children received Menactra vaccine and the concomitant vaccines at 12 months of age described above. The frequency of solicited adverse events, injection site tenderness and swelling, at the Menactra vaccine injection site and at the concomitant vaccination sites. Tenderness was the most frequent injection site reaction (49%, 39%, 49%, and 43% at the Menactra vaccine, MMRV, PCV7, and HepA vaccine sites, respectively). Irritability was the most frequent systemic reaction, reported in 62% of recipients of Menactra vaccine plus concomitant vaccines, and 65% of control group. (See CLINICAL STUDIES - Concomitant Vaccine Administration).

Solicited Injection Site and Systemic Reactions When Given With Tetanus and Diphtheria Toxoid Adsorbed Vaccine (Td): Injection site pain was reported more frequently after Td vaccination than after Menactra vaccination (11% versus 5%). The overall rate of systemic adverse events was higher when Menactra and Td vaccines were given concomitantly than when Menactra vaccine was administered 28 days after Td (50% versus 36%). In both groups, the most common reactions were headache (Menactra vaccine + Td, 36%; Td + Placebo, 34%; Menactra vaccine alone, 22%) and fatigue (Menactra vaccine + Td, 32%; Td + Placebo, 29%; Menactra vaccine alone, 17%). Fever >40.0°C occurred at <0.5% in all groups.

Solicited Injection Site and Systemic Reactions When Given With Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine: More participants experienced pain after Typhoid vaccination than after Menactra vaccination (Typhoid + Placebo, 76% versus Menactra vaccine + Typhoid, 47%). The majority (70%-77%) of injection site solicited reactions for both groups at either injection site were reported as Grade 1 and resolved within 3 days post-vaccination. In both groups, the most common systemic reaction was headache (Menactra vaccine + Typhoid, 41%; Typhoid + Placebo, 42%; Menactra vaccine alone, 33%) and fatigue (Menactra vaccine + Typhoid, 38%; Typhoid + Placebo, 35%; Menactra vaccine alone, 27%). Fever >40.0°C and seizures were not reported in either group.

Post-Marketing Experience

In addition to reports in clinical trials, worldwide voluntary adverse events reports received since market introduction of Menactra vaccine are listed below. This list includes serious events and/or events which were included based on severity, frequency of reporting or a plausible causal connection to Menactra vaccine. Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to vaccination.

Immune System Disorders: Hypersensitivity reactions such as anaphylaxis/anaphylactic reaction, wheezing, difficulty breathing, upper airway swelling, urticaria, erythema, pruritis, hypotension

Nervous System Disorders: Guillain-Barré syndrome, paraesthesia, vasovagal syncope, dizziness, convulsion, facial palsy, acute disseminated encephalomyelitis, transverse myelitis

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Myalgia

Post-Marketing Safety Study: The risk of GBS following receipt of Menactra vaccine was evaluated in a US retrospective cohort study using healthcare claims data from 9,578,688 individuals 11 through 18 years of age, of whom 1,431,906 (15%) received Menactra vaccine. Of 72 medical chart-confirmed GBS cases, none had received Menactra vaccine within 42 days prior to symptom onset. An additional 129 potential cases of GBS could not be confirmed or excluded due to absent or insufficient medical chart information. In an analysis that took into account the missing data, estimates of the attributable risk of GBS ranged from 0 to 5 additional cases of GBS per 1,000,000 vaccinees within the 6 week period following vaccination.

DRUG INTERACTIONS

Concomitant Administration with Other Vaccines: Menactra vaccine was concomitantly administered with Typhim Vi[®] Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine (Typhoid) and Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed. For Adult Use (Td), in individuals 18 through 55 and 11 through 17 years of age, respectively. In children younger than 2 years of age, Menactra vaccine was co-administered with one or more of the following vaccines: PCV7, MMR, V, MMRV, HepA, or Hib vaccine (see CLINICAL STUDIES and ADVERSE REACTIONS).

Data are not available to assess the safety and immunogenicity of Menactra vaccine and Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (DTaP)-containing vaccines when administered concomitantly in the second year of life.

When Menactra vaccine was administered concomitantly with PCV, antibody responses to 3 of the 7 serotypes in PCV and to serogroup W-135 of Menactra vaccine did not meet the non-inferiority criteria. Given the high antibody response rates to all PCV serotypes when assessed by either ELISA or OPA, and considering that >81% of subjects achieved SBA-HC antibody titers ≥1:8 for all 4 serogroups of Menactra vaccine, it is unlikely that there will be any impact on the clinical efficacy of either of these vaccines when administered concomitantly (see CLINICAL STUDIES - Concomitant Vaccine Administration).

Drug Interactions: It is not known whether Menactra vaccine is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Menactra vaccine is administered to a nursing woman.

Guillain-Barré Syndrome: Persons previously diagnosed with Guillain-Barré syndrome (GBS) may be at increased risk of GBS following receipt of Menactra vaccine (see Post-Marketing Safety Study).

Preventing and Managing Allergic Vaccine Reactions: Prior to administration, the healthcare provider should review the immunization history for possible vaccine sensitivity and previous vaccination-related adverse reactions to allow an assessment of benefits and risks. Epinephrine and other appropriate agents used for the control of immediate allergic reactions must be immediately available should an acute anaphylactic reaction occur.

Thrombocytopenia or Bleeding Disorders: Menactra vaccine has not been evaluated in persons with thrombocytopenia or bleeding disorders.

As with any other vaccine administered intramuscularly, the vaccine risk versus benefit for persons at risk of hemorrhage following intramuscular injection must be evaluated.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: Animal reproduction studies have not demonstrated a risk with respect to effects on pregnancy and embryo-fetal development, parturition, and postnatal development. However, no studies have been performed in pregnant women and spontaneously reported post-marketing data on the use of this vaccine in pregnant women are limited. Menactra vaccine should be given to a pregnant woman only if clearly needed, such as during an outbreak or prior to travel to an endemic area, and only following an assessment of the risks and benefits.

Given the severity of the meningococcal disease, pregnancy should not preclude vaccination when the benefit/risk ratio of administering Menactra vaccine is considered favorable.

Limitations of Vaccine Effectiveness

Menactra vaccine may not protect all recipients.

ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions to Menactra vaccine are similar to those seen with other meningococcal vaccines. Clinical trials have shown rates of adverse events. Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

Children 9 Through 18 Months of Age: The safety of Menactra vaccine was evaluated in four clinical studies that enrolled 3721 participants who received Menactra vaccine at 9 and 12 months of age. At 12 months of age, these children also received one or more other vaccines (Measles, Mumps, Rubella and Varicella Virus Vaccine Live (MMR) or Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine and Varicella Virus Vaccine Live (V); Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM₁₉₇-Protein) (PCV7); Hepatitis A Vaccine (HepA)). A control group of 977 children was enrolled at 12 months of age and received two or more childhood vaccines (MMRV) (or MMR + V), PCV7, HepA at 12 months of age (see CLINICAL STUDIES - Comontitant Vaccine Administration). Three percent of individuals received MMR and V instead of MMRV, and V instead of MMRV, at 12 months of age.

The primary safety study was a controlled trial that enrolled 1256 children who received Menactra vaccine at 9 and 12 months of age. At 12 months of age, these children received MMRV (or MMR + V), PCV7, and HepA. A control group of 522 children received MMRV, PCV7, and HepA. Of the 1778 children, 78% of participants (Menactra vaccine, N=1056; control group, N=322) were enrolled at United States (US) sites and 22% at a Chilean site (Menactra vaccine, N=200; control group, N=200).

Individuals 2 Through 55 Years of Age: The safety of Menactra vaccine was evaluated in eight clinical studies that enrolled 10,057 participants aged 2-55 years who received Menactra vaccine and 5266 participants who received Menomune[®] - A/C/Y/W-135, Meningococcal Polysaccharide Vaccine, Groups A, C, Y and W-135. Combined. There were no substantive differences in demographic characteristics between the vaccine groups. Among

Menactra vaccine recipients 2-55 years of age 24.0%, 20.2%, 40.4% and 19.4% were in the 2-10, 11-14, 15-25 and 26-55 year age groups, respectively. Among Menomune - A/C/Y/W-135 vaccine recipients 2-55 years of age 42.3%, 9.3%, 30.0% and 18.5% were in the 2-10, 11-14, 15-25 and 26-55 year age groups, respectively. The three primary safety studies were randomized, active-controlled trials that enrolled participants 2-10 years of age (Menactra vaccine, N=132; Menomune - A/C/Y/W-135 vaccine, N=151), 11-18 years of age (Menactra vaccine, N=200; Menomune - A/C/Y/W-135 vaccine, N=972), and 18-55 years of age (Menactra vaccine, N=1384; Menomune - A/C/Y/W-135 vaccine, N=

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

Menactra®

PARA INYECCIÓN INTRAMUSCULAR

INDICACIONES Y USO

Menactra®, la vacuna antimeningocócica polisacárida para serogrupos A, C, Y y W-135 conjugada con toxoide difértilco 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 *N meningitidis*. La vacuna Menactra está aprobada para ser usada en personas de 9 meses a 55 años de edad. La vacuna Menactra no previene la enfermedad por *N meningitidis* serogrupo B.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Preparación para la administración: La vacuna Menactra es una solución de 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 alarma de estas condiciones, no debe administrarse la vacuna.

Refrigeración: Conservar en un frigorífico entre 2 y 8°C. No congelar.

Dosis y esquema de vacunación: La vacuna 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 brazo, sobre la piel y la masa muscular del individuo. En niños de 9 a 23 meses de edad, la vacuna 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. No administrar este producto por vía intravenosa, subcutánea ni intradérmica.

Usos del sensor de control de los viales de vacuna (SVV):

Los sensores de control de los viales de Vacuna (SVV) forman parte de la cápsula de Vacuna Menactra suministrado por Sanofi Pasteur. El círculo de color que aparece en la cápsula del vial es un SVV. Este círculo es sensible al tiempo y a la temperatura y ofrece una indicación del calor acumulado a que ha sido expuesto el vial. Advierte al usuario final cuando la exposición térmica puede haber degradado la vacuna más allá de lo tolerable.

- ✓ El color del cuadrado interno es más claro que el color del círculo externo. USE la vacuna cuando no ha pasado la fecha de caducidad.
- ✗ Punto de eliminación: el color del cuadrado interno se confunde con el color del círculo externo. NO use la vacuna.
- Despues del punto de eliminación: el color del cuadrado interno es más intenso que el color del círculo externo. NO use la vacuna.

La interpretación del SVV es sencilla. Fijese en el cuadrado central. Su color cambia de forma progresiva. La vacuna puede utilizarse siempre que el color de ese cuadrado sea más claro que el color del círculo. Cuando el color del cuadrado central sea igual o más oscuro que el color del círculo, el vial se deberá desechar.

CONTRAINDICACIONES

Reacciones de hipersensibilidad: Reacción alérgica severa (p. ej., anafilaxia) luego de una dosis previa de vacunas que contienen polisacáridos capsulares de meningococo tipo B, toxoide difértilco o proteína CRM₁₉₇, o a cualquier componente de la vacuna Menactra (consulte DESCRIPCIÓN).

Enfermedad aguda o febril: Debe posponerse la vacunación en caso de padecer una enfermedad aguda o febril. 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 mayor riesgo de SGB después de recibir la vacuna Menactra. Para decidir administrar la vacuna Menactra, deben tenerse en cuenta los posibles riesgos y beneficios. El SGB se ha reportado en una relación temporal luego de la administración de la vacuna Menactra. 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.

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 del sistema nervioso central y la piel se recomienda para tratar una reacción anafiláctica aguda.

Trastornos tromboembólicos o trombocitopénicos: No se ha evaluado la vacuna 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: Las personas inmunodeprimidas, incluidas las personas que reciben tratamiento immunosupresor, pueden tener una menor respuesta inmunitaria a la vacuna Menactra.

Limitaciones de la eficacia de la vacuna: Es posible que la vacuna Menactra no proteja a todos los receptores.

REACCIONES ADVERSAS

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

Niños de 9 a 18 meses de edad: Se evalúan las reacciones adversas de la vacuna Menactra en cuatro estudios clínicos en los que se incluyeron 3.721 participantes que recibieron la vacuna Menactra en los 9 a 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños también recibieron una o más vacunas de otros tipos (Measles, Mumps y Varicela, Virus Vacaíne Live [vacuna cuádruple vírica sarampión-rotavirus-parotiditis-varicela] MMRV o Measles, Mumps, and Rubella [vacuna triple vírica sarampión-rotavirus-rubéola] MMRV) y vacuna atenuada contra el virus de la varicela (V) vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (proteína CRM₁₉₇ diférica) ACY/W-135; 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 los 12 meses de edad (consulte ESTUDIOS CLÍNICOS: Administración de vacunas concomitantes). El tres por ciento de las personas recibió las vacunas MMR y V, en lugar de la vacuna MMRV, a los 12 meses de edad.

El estudio de seguridad primaria fue un estudio controlado en el que se incluyeron 1.256 niños que recibieron la vacuna 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 (vacuna Menactra, N=1.056; grupo de control, N=322) se incluyeron en centros de los Estados Unidos (EE. UU.) y el 22% en un centro chileno (vacuna Menactra, N=200; grupo de control, N=200).

Personas de 10 a 35 años de edad: Se evalúan las reacciones adversas de la vacuna Menactra en tres estudios clínicos en los que se incluyeron 10.057 participantes que recibieron la vacuna Menactra. A los 9 a 12 meses de edad, estos niños también recibieron una o más vacunas de otros tipos (Measles, Mumps y Varicela, Virus Vacaíne Live [vacuna cuádruple vírica sarampión-rotavirus-parotiditis-varicela] MMRV o Measles, Mumps, and Rubella [vacuna triple vírica sarampión-rotavirus-rubéola] MMRV) y vacuna atenuada contra el virus de la varicela (V) vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (proteína CRM₁₉₇ diférica) ACY/W-135; vacuna contra la hepatitis A (HepA). Los datos disponibles muestran que el 2 a 5 años de edad que recibieron la vacuna Menactra a los 9 y 12 meses de edad presentaron una disminución de las respuestas a cada serogrupo de la vacuna antimeningocócica en comparación con los niños mayores que reciben dos dosis a los 9 y 12 meses de edad.

Uso de serogrupos: Los participantes fueron monitoreados después de cada vacunación durante 30 minutos para observar las reacciones inmediatas. Se registraron las reacciones sollicitadas sistemáticas y en el lugar de la inyección en una tarjeta clínica durante 7 días consecutivos después de la vacunación. Se registraron las reacciones sollicitadas sistemáticas y en el lugar de la inyección en una tarjeta clínica durante 7 días consecutivos después de la vacunación. Se obtuvo información sobre eventos adversos graves. Se obtuvo información sobre eventos adversos que se produjeron en el período de 6 meses posterior a la vacunación mediante una entrevista telefónica.

Eventos adversos graves en todos los estudios de seguridad: Se informaron eventos adversos graves (EAG) durante un período de seis meses posterior a la vacunación en personas de 9 meses a 55 años de edad. En niños que recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y a los 12 meses de edad, los EAG ocurrieron con un índice del 2,0% al 2,5%. En participantes que recibieron una o más vacunas de la infancia (sin la administración conjunta de la vacuna Menactra) a los 12 meses de edad, los EAG ocurrieron con un índice 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 un índice del 0,6% luego de la vacuna Menactra y con un índice del 0,7% luego de la vacuna Menomune – ACY/W-135. En adolescentes de 11 a 18 años de edad y adultos de 18 a 55 años de edad, los EAG ocurrieron con un índice del 1,0% luego de la vacuna Menactra y con un índice del 1,3% luego de la vacuna Menomune – ACY/W-135.

Eventos adversos sollicitados en los estudios de seguridad primarios: Las reacciones adversas sollicitadas sistemáticas y en el lugar de la inyección que se reportaron con mayor frecuencia dentro de los siete 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 sollicitadas sistemáticas 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 sollicitadas sistemáticas y en el lugar de la inyección que se informaron con mayor frecuencia 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 – ACY/W-135.

Eventos adversos en estudios de vacunas concomitantes: **Reacciones sollicitadas sistemáticas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con otras vacunas pediátricas:** En el estudio de vacunas concomitantes en los EE. UU. para recibir la vacuna Menactra sola a los 9 meses de edad y la vacuna Menactra más una o más vacunas de otro tipo que se administran habitualmente (MMRV, PCV7 y HepA) a los 12 meses de edad (N=361). 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 la vacuna Menactra y las vacunas concomitantes a los 12 meses de edad anteriores mencionadas informaron dolor a la palpación, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de la vacuna 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 las vacunas Menactra, MMRV, PCV7 y HepA, respectivamente). La irritabilidad fue la reacción sistemática más frecuente, reportada en el 62% de aquellos que recibieron la vacuna Menactra más las vacunas concomitantes, y el 65% del grupo de control. (Consulte ESTUDIOS CLÍNICOS: Administración de vacunas concomitantes).

Reacciones sollicitadas sistemáticas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna de toxoide tetánico y difértilco adsorbido (Td): El dolor en el lugar de la inyección se informó con más frecuencia luego de una vacuna Td que de una vacuna Menactra (71% vs. 53%). El índice global de eventos adversos graves fue similar cuando se administró la vacuna Menactra y Td de manera concomitante a la vacuna Menactra (28 días después de la vacuna Menactra) y el grupo de control (48% frente a 36%). En ambos grupos, las reacciones más frecuentes fueron cefalea (vacuna Menactra + Td, 36%; Td + placebo, 34%; vacuna Menactra sola, 22%) y fatiga (vacuna Menactra + Td, 32%; Td + placebo, 29%; vacuna Menactra sola, 17%). Se produjo fiebre >40°C en <20% de todos los grupos.

Reacciones sollicitadas sistemáticas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna antitoxoidea de difértilco adsorbido: **Más:** Participantes experimentaron dolor luego de la vacuna antitoxoidea que de la vacuna Menactra (antitoxoidea + placebo, 76% frente a la vacuna Menactra + antitoxoidea, 47%). La mayoría (el 70% al 77%) de las reacciones sollicitadas en el lugar de la inyección para ambos grupos en cualquier lugar de la inyección 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 (vacuna Menactra + antitoxoidea, 41%; antitoxoidea + placebo, 42%; vacuna Menactra sola, 33%) y fatiga (vacuna Menactra + antitoxoidea, 38%; antitoxoidea + placebo, 35%; vacuna Menactra sola, 27%). No se informó la presencia de fiebre >40°C en convulsiones en ninguno de los grupos.

Experiencia en estudios clínicos: **Además:** Los participantes recibieron una dosis única de la vacuna Menactra (N=2.526) o la vacuna Menomune – ACY/W-135 (N=2.317). Para los grupos de todas las edades estudiadas, se obtuvo sueño arriba y aproximadamente 28 días después de la vacunación. (Los procedimientos de encamamiento para las evaluaciones de seguridad se describen en la sección REACCIONES ADVERSAS).

En cada uno de los estudios, no hubo ninguna diferencia importante 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 4 años; el 94% completó el estudio.

Immunogenicidad en personas de 2 a 55 años de edad: Se evaluó la immunogenicidad 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 la vacuna Menactra (N=2.526) o la vacuna Menomune – ACY/W-135 (N=2.317).

Para los grupos de todas las edades estudiadas, se obtuvo sueño arriba y aproximadamente 28 días después de la vacunación. (Los procedimientos de encamamiento para las evaluaciones de seguridad se describen en la sección REACCIONES ADVERSAS).

En cada uno de los estudios, no hubo ninguna diferencia importante entre los subconjuntos de inmunogenicidad o la población global del estudio. En el estudio realizado en adolescentes, la mediana de edad para ambos grupos fue de 14 años; el 99% completó el estudio.

Immunogenicidad 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 la vacuna Menactra y la vacuna Menomune – ACY/W-135 fueron

sujetos 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 dedujó a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune – ACY/W-135, según se evaluó con el ensayo bactericida del suero (SBA).

Immunogenicidad: Immunogenicidad en niños y 9 a 23 meses de edad: En un estudio aleatorizado, multicéntrico en los EE. UU., los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de la vacuna 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 la PCV7 (N=422). Para todos los participantes, se obtuvo suero aproximadamente 30 días después de la última vacunación. No hubo ninguna diferencia importante entre las características demográficas entre los grupos de edad. En el estudio de immunogenicidad primaria, los niños recibieron la vacuna Menactra a los 9 y 12 meses de edad, la mayoría de los participantes que recibieron la vacuna Menactra sola o con vacunas pediátricas concomitantes alcanzaron valores de SBA-HC >1:8 para el serogrupo W-135. Cuando se administró la segunda dosis de la vacuna Menactra sola o con vacunas pediátricas concomitantes, y el 65% del grupo de control. Los valores de la media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT) del SBA-HC fueron altos para todos los serogrupos.

Se realizó un estudio adicional que evaluó la respuesta a dosis de la vacuna Menactra a los 9 a 15 meses y a los 12 a 15 meses de edad. Luego de la segunda dosis de la vacuna Menactra en el grupo de 9 a 15 meses de edad, los porcentajes de participantes con un valor de SBA-HC >1:8 fueron altos (71% vs. 53%). El índice global de eventos adversos 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 (vacuna Menactra + antitoxoidea, 48%; antitoxoidea + placebo, 42%; vacuna Menactra sola, 33%) y fatiga (vacuna Menactra + antitoxoidea, 41%; antitoxoidea + placebo, 38%; vacuna Menactra sola, 27%). No se informó la presencia de fiebre >40°C en convulsiones en ninguno de los grupos.

Reacciones sollicitadas sistemáticas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna de toxoide tetánico y difértilco adsorbido (Td): El dolor en el lugar de la inyección se informó con más frecuencia luego de una vacuna Td que de una vacuna Menactra (71% vs. 53%). El índice global de eventos adversos se informó como reacciones de Grado 1 y se solucionó dentro de los tres días posteriores a la vacunación. En ambos grupos, las reacciones más frecuentes fueron cefalea (vacuna Menactra + Td, 36%; Td + placebo, 34%; vacuna Menactra sola, 22%) y fatiga (vacuna Menactra + Td, 32%; Td + placebo, 29%; vacuna Menactra sola, 17%). Se produjo fiebre >40°C en <20% de todos los grupos.

Reacciones sollicitadas sistemáticas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna antitoxoidea de difértilco adsorbido (Td): El dolor en el lugar de la inyección se informó con más frecuencia luego de una vacuna Td que de una vacuna Menactra (71% vs. 53%). El índice global de eventos adversos se informó como reacciones de Grado 1 y se solucionó dentro de los tres días posteriores a la vacunación. En ambos grupos, las reacciones más frecuentes fueron cefalea (vacuna Menactra + Td, 36%; Td + placebo, 34%; vacuna Menactra sola, 22%) y fatiga (vacuna Menactra + Td, 32%; Td + placebo, 29%; vacuna Menactra sola, 17%). Se produjo fiebre >40°C en <20% de todos los grupos.

Reacciones sollicitadas sistemáticas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna antitoxoidea de difértilco adsorbido (Td): El dolor en el lugar de la inyección se informó con más frecuencia luego de una vacuna Td que de una vacuna Menactra (71% vs. 53%). El índice global de eventos adversos se informó