

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

Menactra®

Rx Only

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 *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, Y and W-135. Menactra is approved for use in individuals 9 months through 55 years of age. Menactra 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 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 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.

Do not administer this product intravenously or subcutaneously.

Primary Vaccination:

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

Individuals 2 through 55 years of age, Menactra is given as a single dose.

Booster Vaccination:

A single booster dose may be given to individuals 15 through 55 years of age at continued risk for meningococcal disease, if at least 4 years have elapsed since the prior dose.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Menactra is a solution supplied in 0.5 mL single-dose vials. [See [DESCRIPTION](#) for a complete listing of ingredients.]

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 [see [DESCRIPTION](#)].

Febrile or Acute Disease

Vaccination should be postponed in case of febrile or acute disease that is moderate or severe. However, a minor febrile or non-febrile illness, such as mild upper respiratory infection, is not usually a valid 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. The decision to give Menactra should take into account the potential benefits and risks.

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

- *Reduced Immune Response*

Some individuals with altered immunocompetence, including some individuals receiving immunosuppressant therapy, may have reduced immune responses to Menactra.

- *Complement Deficiency*

Persons with certain complement deficiencies and persons receiving treatment that inhibits terminal complement activation (for example, eculizumab) are at increased risk for invasive disease caused by *N meningitidis*, including invasive disease caused by serogroups A, C, Y and W-135, even if they develop antibodies following vaccination with Menactra. [See *Clinical Pharmacology*]

Limitations of Vaccine Effectiveness

Menactra may not protect all recipients.

Syncope

Syncope (fainting) has been reported following vaccination with Menactra. Procedures should be in place to prevent falling injury and manage syncopal reactions.

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 12 Months of Age

The safety of Menactra was evaluated in four clinical studies that enrolled 3721 participants who received Menactra 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 [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 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, N=1056; control group, N=322) were enrolled at United States (US) sites and 22% at a Chilean site (Menactra, N=200; control group, N=200).

Individuals 2 Through 55 Years of Age

The safety of Menactra was evaluated in eight clinical studies that enrolled 10,057 participants aged 2-55 years who received Menactra 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 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 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, N=1713; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1519), 11-18 years of age (Menactra, N=2270; Menomune – A/C/Y/W-135, N=972), and 18-55 years of age (Menactra, N=1384; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1170), respectively. Of the 3232 children 2-10 years of age, 68% of participants (Menactra, N=1164; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1031) were enrolled at US sites and 32% (Menactra, N=549; Menomune – A/C/Y/W-135, 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 given intramuscularly, Menomune – A/C/Y/W-135 given subcutaneously), study personnel collecting the safety data differed from personnel administering the vaccine.

Booster Vaccination Study

In an open-label trial conducted in the US, 834 individuals were enrolled to receive a single dose of Menactra 4-6 years after a prior dose. The median age of participants was 17.1 years at the time of the booster dose.

Safety Evaluation

Participants were monitored after each vaccination for 20 or 30 minutes for immediate reactions, depending on the study. 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 (SAEs). 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 were reported during a 6-month time period following vaccinations in individuals 9 months through 55 years of age. In children who received Menactra 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) 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 and at a rate of 0.7% following Menomune – A/C/Y/W-135. 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 and at a rate of 1.3% following Menomune – A/C/Y/W-135. In adolescents and adults, SAEs occurred at a rate of 1.3% following booster vaccination with Menactra.

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. The most commonly reported solicited injection site and systemic adverse reactions in adolescents, ages 11-18 years, and adults, ages 18-55 years, after a single dose 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.

Solicited Adverse Events in a Booster Vaccination Study

For a description of the study design and number of participants, [see [Clinical Trials Experience, Booster Vaccination Study](#)]. The most common solicited injection site and systemic reactions within 7 days of vaccination were pain (60.2%) and myalgia (42.8%), respectively. Overall rates of solicited injection site reactions and solicited systemic reactions were similar to those observed in adolescents and adults after a single Menactra dose. The majority of solicited reactions were Grade 1 or 2 and resolved within 3 days.

Adverse Events in Concomitant Vaccine Studies**Solicited Injection Site and Systemic Reactions When Given With Other Pediatric Vaccines**

For a description of the study design and number of participants [see [Clinical Trials Experience, Concomitant Vaccine Administration](#)]. In the primary safety study, 1378 US children were enrolled to receive Menactra alone at 9 months of age and Menactra 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 and the concomitant vaccines at 12 months of age described above reported similar frequencies of tenderness, redness, and swelling at the Menactra 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, MMRV, PCV7, and HepA sites, respectively). Irritability was the most frequent systemic reaction, reported in 62% of recipients of Menactra plus concomitant vaccines, and 65% of the control group. [See Concomitant Vaccine Administration.]

In a randomized, parallel group, US multi-center clinical trial conducted in children 4 through 6 years of age, Menactra was administered as follows: 30 days after concomitant DAPTACEL®, Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed, (DTaP), manufactured by Sanofi Pasteur Limited + IPOL®, Poliovirus Vaccine Inactivated, (IPV), manufactured by Sanofi Pasteur SA [Group A]; concomitantly with DAPTACEL followed 30 days later by IPV [Group B]; concomitantly with IPV followed 30 days later by DAPTACEL

[Group C]. Solicited injection site and systemic reactions were recorded in a diary card for 7 consecutive days after each vaccination. For all study groups, the most frequently reported solicited local reaction at the Menactra site was pain: 52.2%, 60.9% and 56.0% of participants in Groups A, B and C, respectively. For all study groups, the most frequently reported systemic reaction following the administration of Menactra alone or with the respective concomitant vaccines was myalgia: 24.2%, 37.3% and 26.7% of participants in Groups A, B and C, respectively. Fever >39.5°C occurred at <1.0% in all groups. [See [Concomitant Vaccine Administration](#).]

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

In a clinical study, rates of local and systemic reactions after Menactra and Tetanus and Diphtheria Toxoid Adsorbed (Td) vaccine manufactured by Sanofi Pasteur Inc. were compared [see [Drug Interactions](#) and [Concomitant Vaccine Administration](#) for study description]. 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 was administered 28 days after Td vaccine (59% versus 36%). In both groups, the most common reactions were headache (Menactra + Td vaccine, 36%; Td vaccine + Placebo, 34%; Menactra alone, 22%) and fatigue (Menactra + Td vaccine, 32%; Td vaccine + Placebo, 29%; Menactra 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

In a clinical study, rates of local and systemic reactions after Menactra and Typhim Vi® [Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine] (Typhoid), produced by Sanofi Pasteur SA were compared [see [Drug Interactions](#) and [Concomitant Vaccine Administration](#)] for a description of the concomitantly administered vaccine, study design and number of participants. More participants experienced pain after Typhoid vaccination than after Menactra vaccination (Typhoid + Placebo, 76% versus Menactra + 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 + Typhoid, 41%; Typhoid + Placebo, 42%; Menactra alone, 33%) and fatigue (Menactra + Typhoid, 38%; Typhoid + Placebo, 35%; Menactra 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 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. 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.

Blood and Lymphatic System Disorders

Lymphadenopathy

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

General Disorders and Administrative Site Conditions

Large injection site reactions, extensive swelling of the injected limb (may be associated with erythema, warmth, tenderness or pain at the injection site).

Post-Marketing Safety Study

The risk of GBS following receipt of Menactra 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. Of 72 medical chart-confirmed GBS cases, none had received Menactra 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 was concomitantly administered with Typhim Vi® [Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine] (Typhoid) and Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed, For Adult Use (Td) vaccine, in individuals 18 through 55 and 11 through 17 years of age, respectively. In children 4 through 6 years of age, Menactra was co-administered with DAPTACEL, and 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](#)].

When Menactra and DAPTACEL are to be administered to children 4 through 6 years of age, preference should be given to simultaneous administration of the 2 vaccines or administration of Menactra prior to DAPTACEL. Administration of Menactra one month after DAPTACEL has been shown to reduce meningococcal antibody responses to Menactra. Data are not available to evaluate the immune response to Menactra administered to younger children following DAPTACEL or to Menactra administered to persons <11 years of age following other diphtheria toxoid-containing vaccines [see [CLINICAL STUDIES](#)].

When Menactra was administered concomitantly with PCV, antibody responses to 3 of the 7 serotypes in PCV and to serogroup W-135 of Menactra 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, 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 with other vaccines in the same syringe. When Menactra is administered concomitantly with other injectable vaccines, the vaccines should be administered with different syringes and given at separate injection sites.

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

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to Menactra during pregnancy. To enroll in or obtain information about the registry, please send an email to SanofiPasteurPharmaco@sanofi.com or call Sanofi Pasteur at 1-800-822-2463.

Risk Summary

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. There are no adequate and well-controlled studies of Menactra administration in pregnant women in the US. Available data suggest that rates of major birth defects and miscarriage in women who received Menactra 30 days prior to pregnancy or during pregnancy are consistent with estimated background rates.

A developmental toxicity study was performed in female mice given 0.1 mL (in divided doses) of Menactra prior to mating and during gestation (a single human dose is 0.5 mL). The study revealed no evidence of harm to the fetus due to Menactra [see [Animal Data](#)].

Data

Human Data

A pregnancy registry spanning 11 years (2005-2016) included 222 reports of exposure to Menactra from 30 days before or at any time during pregnancy. Of these reports, 87 had known pregnancy outcomes available and were enrolled in the pregnancy registry prior to the outcomes being known. Outcomes among these prospectively followed pregnancies included 2 major birth defects and 6 miscarriages.

Animal Data

A developmental toxicity study was performed in female mice. The animals were administered 0.1 mL of Menactra (in divided doses) at each of the following time points: 14 days prior to

mating, and on Days 6 and 18 of gestation (a single human dose is 0.5 mL). There were no vaccine-related fetal malformations or variations, and no adverse effects on pre-weaning development observed in the study.

Lactation

Risk Summary

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Menactra and any potential adverse effects on the breastfed child from Menactra. Data are not available to assess the effects of Menactra on the breastfed infant or on milk production/excretion.

Pediatric Use

Menactra is not approved for use in infants under 9 months of age. Available data show that infants administered three doses of Menactra (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 in adults older than 55 years have not been established.

DESCRIPTION

Menactra is a sterile, intramuscularly administered vaccine that contains *N 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 containing casamino acid. 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. Diphtheria toxin is derived from *Corynebacterium diphtheriae* grown in modified culture medium containing hydrolyzed casein and is detoxified using 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 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 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.

The vial stopper is not made with natural rubber latex.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

The presence of bactericidal anti-capsular meningococcal antibodies has been associated with protection from invasive meningococcal disease. Menactra 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 has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential, or for impairment of male fertility. A developmental animal toxicity study showed that Menactra had no effects on female fertility in mice [see [Pregnancy](#)].

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 participants 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 participants 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 after a single dose 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 SBA.

Immunogenicity

Immunogenicity in Children 9 through 23 Months of Age

In a randomized, US, multi-center trial, children received Menactra at 9 months and 12 months of age. The first Menactra dose was administered alone, followed by a second Menactra dose given alone (N=404), or with MMRV (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 for administration of the first dose of Menactra was approximately 9 months. In the primary immunogenicity study, children received Menactra at 9 and 12 months of age, the majority of the participants in groups that received the second dose of Menactra 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 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 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.

An additional study evaluating responses to a 2-dose series of Menactra administered at either 9 and 15 months or at 12 and 15 months of age was conducted. Following the second dose of

Menactra in the 9-15 months group, the 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 (N=2526) or Menomune – A/C/Y/W-135 (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 participants (2 through 3 years of age, N=52; 4 through 10 years of age,

N=84) and Menomune – A/C/Y/W-135 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 group for all four serogroups.

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

In the evaluated subset of participants 4 through 10 years of age, the percentage of participants with an SBA-H titer $\geq 1:8$ at Day 28 were 81%, Serogroup A; 79%, Serogroup C; 99%, Serogroup Y; 85%, Serogroup W-135 in the Menactra group and 55%, Serogroup A; 48%, Serogroup C; 92%, Serogroup Y; and 79%, Serogroup W-135 in the Menomune – A/C/Y/W-135 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 and Menomune – A/C/Y/W-135 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 group and 92%, Serogroup A; 89%, Serogroup C; 80%, Serogroup Y; and 95%, Serogroup W-135 in the Menomune – A/C/Y/W-135 group.

In participants with undetectable pre-vaccination titers (ie, SBA-BR titers <1:8 at Day 0), seroconversion rates (defined as the proportions of participants achieving a ≥ 4 -fold rise in SBA-BR titers by Day 28) were similar between the Menactra and Menomune – A/C/Y/W-135 recipients. Menactra 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 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 and Menomune – A/C/Y/W-135 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 group and 85%, Serogroup A; 90%, Serogroup C; 79%, Serogroup Y; and 94%, Serogroup W-135 in the Menomune – A/C/Y/W-135 group.

In participants with undetectable pre-vaccination titers (ie, SBA-BR titers <1:8 at Day 0), seroconversion rates (defined as the proportions of participants achieving a ≥ 4 -fold rise in SBA-BR titers by Day 28) were similar between the Menactra and Menomune – A/C/Y/W-135 recipients. Menactra 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 recipients were: 99%, Serogroup A; 98%, Serogroup C; 97%, Serogroup Y; and 99%, Serogroup W-135.

Immunogenicity in Adolescents and Adults Following Booster Vaccination

For a description of the study design and number of participants, [see [Clinical Trials Experience, Booster Vaccination Study](#).] Prior to revaccination, the percentage of participants (n=781) with an SBA-H titer $\geq 1:8$ were 64.5%, 44.2%, 38.7%, and 68.5% for Serogroups A, C, Y, and W-135, respectively. Among the subset of trial participants (n=112) for whom SBA-H responses at Day 6 were assessed, 86.6%, 91.1%, 94.6%, and 92.0% achieved a ≥ 4 -fold rise in SBA-H titer for Serogroups A, C, Y, and W-135, respectively. The proportions of participants (n=781) who achieved a ≥ 4 -fold rise in SBA-H titer by Day 28 were 95.0%, 95.3%, 97.1%, and 96% for Serogroups A, C, Y, and W-135, respectively. The proportions of participants who achieved an SBA-H titer $\geq 1:8$ by Day 28 were >99% for each serogroup.

Concomitant Vaccine Administration

MMRV (or MMR+V) or PCV7

In a US, active-controlled trial, 1179 children received Menactra at 9 months and 12 months of age. At 12 months of age, these children received Menactra 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 and MMRV (or MMR and V) were comparable to corresponding antibody responses among children who received MMRV and PCV7.

When Menactra 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 participants with available sera, pneumococcal opsonophagocytic assay GMT data were consistent with IgG GMC data.

Td Vaccine

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

Typhim Vi

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

DAPTACEL and IPV

In a randomized, parallel group, US multi-center clinical trial conducted in children 4 through 6 years of age, Menactra was administered as follows: 30 days after concomitant DTaP (DAPTACEL®, Sanofi Pasteur Limited) + IPV (IPOL®, Sanofi Pasteur SA) [Group A]; concomitantly with DAPTACEL followed 30 days later by IPV [Group B]; concomitantly with IPV followed 30 days later by DAPTACEL [Group C]. Sera were obtained approximately 30 days after each respective vaccination. [See [Clinical Trials Experience](#).]

When Menactra was administered 30 days after DAPTACEL (and IPV) [Group A], significantly lower SBA-H GMTs to all 4 meningococcal serogroups were observed compared to Menactra (and IPV) administered 30 days prior to DAPTACEL [Group C]. When Menactra was administered concomitantly with DAPTACEL [Group B], SBA-H GMTs to meningococcal serogroups A, C, and W-135 were non-inferior to those observed after Menactra (and IPV) [Group C]. The non-inferiority criterion was marginally missed for meningococcal serogroup Y. Non-inferiority of SBA-H GMTs following concomitant administration of Menactra and

DAPTACEL compared to those after concomitant Menactra and IPV was concluded if the upper limit of the 2-sided 95% CI of ($\text{GMT}_{\text{Group C}}$ divided by $\text{GMT}_{\text{Group B}}$) computed separately for each of the serogroups was <2 .

When Menactra was administered concomitantly with DAPTACEL, antibody responses to three of the pertussis antigens (pertussis toxin, filamentous hemagglutinin, and pertactin) (GMCs), tetanus toxin (% participants with antibody concentrations ≥ 1.0 IU/mL), and diphtheria toxin (% participants with antibody concentrations ≥ 1.0 IU/mL) were non-inferior to those observed after DAPTACEL and IPV. The pertussis anti-fimbriae GMCs were marginally lower when Menactra and DAPTACEL were administered concomitantly.

HOW SUPPLIED

Single-dose vial, 0.5 mL. Supplied as a package of 5 vials.

Single-dose vial, 0.5 mL. Supplied as a package of 1 vial.

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, 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, its affiliates and subsidiaries.

Product Information as of June 2018.

Manufactured by:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 USA

7289

Vaccin polysaccharidique conjugué à l'anatoxine diphthérique contre les méningocoques (de sérogroupes A, C, Y et W-135)

Menactra®

sur prescription uniquement

EN INJECTION INTRAMUSCULAIRE

INDICATIONS ET UTILISATION

Menactra®, vaccin polysaccharidique conjugué à l'anatoxine diphthérique contre les méningocoques (de sérogroupes A, C, Y et W-135), est indiqué pour l'immunisation active contre les méningococcies invasives causées par *Neisseria meningitidis* de sérogroupes A, C, Y et W-135. Menactra est approuvé pour l'utilisation chez les individus de 9 mois à 55 ans. Menactra n'empêche pas les infections de *N meningitidis* de séro groupe B.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Préparation destinée à l'administration

Menactra est une solution limpide à légèrement trouble. Chaque fois que la solution et le contenant le permettent, les produits injectés par voie parentérale doivent être inspectés

visuellement avant l'injection pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. En présence de ces phénomènes, le vaccin ne doit pas être administré.

Extrayez une dose de vaccin correspondant à 0,5 ml du flacon à dose unique à l'aide d'une aiguille stérile et d'une seringue.

Dose et calendrier

Menactra doit être administré en une seule injection de 0,5 ml par voie **intramusculaire**, de préférence dans la région antéro-latérale de la cuisse ou dans la région du deltoïde, selon l'âge et la masse musculaire du bénéficiaire.

Ne pas administrer ce produit par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Primo-vaccination :

Chez les nourrissons âgés de 9 à 23 mois, Menactra est administré en série de 2 doses à au moins trois mois d'intervalle.

Menactra est administré en une dose unique aux personnes âgées de 2 à 55 ans.

Vaccination de rappel :

Une seule dose de rappel peut être administrée aux personnes âgées de 15 à 55 ans, à risque continu d'infection par la méningococcie si 4 ans se sont écoulés depuis la dernière dose.

FORMULATIONS ET DOSAGES

Menactra est une solution fournie en ampoules en dose unique de 0,5 ml. [Voir [DESCRIPTION](#) pour une liste complète des ingrédients.]

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité

Réaction allergique sévère (par exemple anaphylaxie) dans le passé après une dose de vaccin polysaccharidique capsulaire contre les méningocoques contenant de l'anatoxine diphtérique ou des CRM₁₉₇, ou à tout composant de Menactra [Voir [DESCRIPTION](#)].

Maladie fébrile ou aiguë

Il est recommandé de retarder la vaccination en cas de maladie aiguë ou fébrile, modérée ou sévère. Cependant, une maladie bénigne fébrile ou non fébrile, par exemple une infection des voies respiratoires supérieures, ne justifie pas en général de reporter la vaccination.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Syndrome de Guillain-Barré

Les personnes ayant été préalablement diagnostiquées avec le syndrome de Guillain-Barré (SGB) peuvent présenter un risque accru de SGB après l'administration de Menactra. La décision d'administrer Menactra doit prendre en compte les avantages et les risques potentiels.

Des cas de SGB ont été signalés suivant l'administration de Menactra. Le risque de SGB suivant l'administration de Menactra a été évalué dans une étude de cohorte rétrospective après

mise sur le marché [voir [Expérience acquise après mise sur le marché](#), Étude d'innocuité mise sur le marché].

Prévention et gestion des réactions allergiques au vaccin

Avant administration, le prestataire de soins devrait examiner les antécédents de vaccination et identifier la sensibilité potentielle au vaccin et les réactions indésirables liées à une vaccination antérieure, afin de permettre une évaluation des avantages et des risques. Pour parer aux cas de réaction anaphylactique aiguë, de l'adrénaline et d'autres agents appropriés utilisés pour le contrôle des réactions allergiques immédiates doivent être immédiatement disponibles.

Thrombopénie ou syndromes hémorragiques

Menactra n'a pas été évalué chez les personnes souffrant de thrombopénie ou de syndromes hémorragiques. Comme tout vaccin administré par voie intramusculaire. Comme tout vaccin administré par voie intramusculaire, il faut évaluer les risques et les bénéfices du vaccin chez les personnes à risque d'hémorragie suite à une injection intramusculaire.

Immunocompétence diminuée

- *Diminution de la réponse immunitaire*

Certains individus présentant une immunocompétence diminuée, y compris certains individus recevant un traitement immunosuppresseur, peuvent avoir une diminution de leurs réponses immunitaires à Menactra.

- *Déficit en complément*

Les personnes présentant certains déficits en complément et les personnes recevant un traitement inhibant l'activation de la voie terminale du complément (par exemple éculizumab) ont un risque accru de contracter une infection invasive causée par *N meningitidis*, dont l'infection invasive causée par les sérogroupes A, C, Y et W-135, même si elles développent des anticorps suite à la vaccination par Menactra [voir *Pharmacologie clinique*].

Limites de l'efficacité du vaccin

Menactra ne protège peut-être pas tous les individus vaccinés.

Syncope

Une syncope (évanouissement) a été rapportée à la suite d'une vaccination par Menactra. Des procédures devraient être mises en place pour prévenir les traumatismes associés aux chutes et prendre en charge les réactions de syncope.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Expérience acquise lors des essais cliniques

Parce que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux de réactions indésirables observés dans les essais cliniques d'un vaccin ne peuvent pas être directement comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre vaccin, et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Nourrissons âgés de 9 à 12 mois

L'innocuité de Menactra a été évaluée dans quatre études cliniques qui ont inclus 3 721 participants ayant reçu Menactra à l'âge de 9 et 12 mois. À 12 mois, ces nourrissons ont également reçu un ou plusieurs autres vaccins [vaccin vivant contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV) ou vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR) et vaccin vivant contre la varicelle (V) ; vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (protéine diphtérique CRM₁₉₇) (VPC7) ; vaccin contre l'hépatite A (HEPA)]. Un groupe témoin de 997 nourrissons recrutés à l'âge de 12 mois a reçu deux ou plusieurs vaccins pour enfants [RROV (ou ROR + V), VPC7, HEPA] à l'âge de 12 mois [voir **ÉTUDES CLINIQUES Administration concomitante d'autres vaccins**]. Trois pour cent des nourrissons ont reçu le ROR et le V au lieu du RROV à l'âge de 12 mois.

L'étude principale d'innocuité est un essai contrôlé sur 1 256 nourrissons ayant reçu Menactra à l'âge de 9 et 12 mois. À 12 mois, ces nourrissons ont reçu le RROV (ou le ROR + V), le VPC7 et l'HEPA. Un groupe témoin de 522 nourrissons a reçu le RROV, le VPC7 et l'HEPA. Parmi les 1 778 nourrissons, 78 % des participants (pour Menactra, N = 1 056 ; pour le groupe témoin, N = 322) étaient inscrits dans des centres aux États-Unis (É.-U.) et 22 % dans un centre chilien (Menactra, N = 200 ; groupe témoin, N = 200).

Individus de 2 à 55 ans

L'innocuité de Menactra a été évaluée dans huit études cliniques totalisant 10 057 participants âgés de 2 à 55 ans qui ont reçu Menactra et 5 266 participants qui ont reçu Menomune® – A/C/Y/W-135, vaccin polysaccharidique contre le méningocoque, sérogroupes A, C, Y et W-135

combinés. Il n'y pas de différence de fond entre les caractéristiques démographiques des divers groupes expérimentaux. Sur l'ensemble des sujets de 2 à 55 ans ayant reçu Menactra 24 % appartenaient à la tranche d'âge de 2 à 10 ans, 16,2 % à la tranche d'âge de 11 à 14 ans, 40,4 % à la tranche d'âge de 15 à 25 ans et 19,4 % dans la tranche d'âge de 26 à 55 ans. Sur l'ensemble des sujets de 2 à 55 ans vaccinés par Menomune – A/C/Y/W-135, 42,3 % appartenaient à la tranche d'âge de 2 à 10 ans, 9,3 % à la tranche d'âge de 11 à 14 ans, 30,0 % à la tranche d'âge de 15 à 25 ans et 18,5 % dans la tranche d'âge de 26 à 55 ans. Les trois études principales d'innocuité étaient des essais randomisés, avec groupes témoins à traitement actif, sur des participants âgés respectivement de 2 à 10 ans (Menactra, N = 1 713 ; Menomune – A/C/Y/W-135, N = 1 519), de 11 à 18 ans (Menactra, N = 2 270 ; Menomune – A/C/Y/W-135, N = 972) et de 18 à 55 ans (Menactra, N = 1 384 ; Menomune – A/C/Y/W-135, N = 1 170). Sur les 3 232 enfants âgés de 2 à 10 ans, 68 % (Menactra, N = 1 164 ; Menomune – A/C/Y/W-135, N = 1 031) étaient inscrits dans des centres américains et 32 % (Menactra, N = 549 ; Menomune – A/C/Y/W-135, N = 488) dans un centre chilien. Les médianes d'âges dans les sous-populations chilienne et américaine étaient de 5 et 6 ans respectivement. Tous les adolescents et les adultes étaient inscrits dans des centres américains. Comme la voie d'administration des deux vaccins était différente (Menactra est administré par voie intramusculaire, Menomune – A/C/Y/W-135 est administré par voie sous-cutanée), le personnel de l'étude recueillant les données de l'étude sur l'innocuité était différent de celui responsable de l'administration du vaccin.

Étude sur la vaccination de rappel

Dans un essai en ouvert mené aux États-Unis, 834 personnes furent inscrites à l'étude pour recevoir une dose unique de Menactra 4 à 6 ans suivant la première dose. La médiane d'âge des participants était de 17,1 ans au moment de l'administration de la dose de rappel.

Évaluation de l'innocuité

Les participants étaient suivis après chaque vaccination pendant 20 à 30 minutes, selon l'étude, pour rapporter les éventuelles réactions immédiates. Les réactions systémiques sollicitées ainsi que celles observées au niveau du site d'injection ont été consignées dans un journal pendant 7 jours consécutifs après chaque vaccination. Les participants ont été suivis pendant 28 jours (30 jours pour les nourrissons et les jeunes enfants) pour noter les éventuels effets indésirables non sollicités et pendant 6 mois après la vaccination pour les cas de visites au service des urgences, les visites non prévues dans un cabinet médical et les effets indésirables graves (EIG). Les informations concernant les effets indésirables non sollicités étaient obtenues par entretien téléphonique ou lors d'une visite intérimaire à la clinique. Les informations concernant les effets indésirables survenus dans la période de 6 mois après la vaccination étaient recueillies au moyen d'un entretien téléphonique préétabli.

Effets indésirables graves dans toutes les études d'innocuité

Les effets indésirables graves ont été rapportés sur une période de 6 mois suivant la vaccination chez les personnes âgées de 9 mois à 55 ans. Chez les nourrissons ayant reçu Menactra à 9 mois et à 12 mois, les EIG sont survenus à un taux de 2 % à 2,5 %. Chez les participants qui ont reçu un ou plusieurs vaccins pour enfants (sans administration concomitante de Menactra) à l'âge de 12

mois, les EIG sont survenus à un taux de 1,6 % à 3,6 %, selon le nombre et le type des vaccins reçus. Chez les enfants de 2 à 10 ans, les EIG sont survenus à un taux de 0,6 % suivant l'administration de Menactra et à un taux de 0,7 % après Menomune – A/C/Y/W-135. Chez les adolescents de 11 à 18 ans et les adultes de 18 à 55 ans, les EIG sont survenus à un taux de 1,0 % suivant l'administration de Menactra et à un taux de 1,3 % après Menomune – A/C/Y/W-135. Chez les adolescents et les adultes, les EIG sont survenus au taux de 1,3 % suivant la vaccination de rappel avec Menactra.

Effets indésirables sollicités dans les études principales d'innocuité

Les réactions indésirables sollicitées, au site d'injection ou systémiques, les plus fréquemment rapportées dans les 7 jours suivant la vaccination chez les nourrissons âgés de 9 et 12 mois ont été la sensibilité à la pression et l'irritabilité du site d'injection.

Les réactions indésirables sollicitées, locales ou systémiques les plus fréquemment rapportées chez les enfants américains âgés de 2 à 10 ans ont été la douleur au site d'injection et l'irritabilité. La diarrhée, la somnolence et l'anorexie étaient également fréquentes. Les réactions indésirables sollicitées, au site d'injection et systémiques, les plus fréquemment déclarées chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans et les adultes âgés de 18 à 55 ans, étaient la douleur au site d'injection, des céphalées et de la fatigue après l'administration d'une dose unique. Sauf pour les rougeurs chez l'adulte, les réactions au site d'injection ont été plus fréquemment rapportées après vaccination avec Menactra qu'avec Menomune – A/C/Y/W-135.

Effets indésirables sollicités dans une étude sur la vaccination de rappel

Pour obtenir la description de la conception de l'étude et le nombre de participants, [voir

[Expérience acquise lors des essais cliniques, Étude sur la vaccination de rappel](#)]. Le site

d'injection et les réactions systémiques les plus fréquemment sollicités dans les 7 jours suivant la

vaccination étaient respectivement la douleur (60,2 %) et la myalgie (42,8 %). Les taux globaux

de réactions sollicitées au site d'injection et de réactions systémiques sollicitées étaient

semblables à ceux observés chez les adolescents et les adultes après une dose unique de Menactra.

La majorité des réactions sollicitées étaient de grade 1 ou 2 et furent résolues dans un délai de 3 jours.

Effets indésirables dans les études sur les vaccins concomitants**Réactions indésirables sollicitées, au site d'injection ou systémiques, lors de l'administration concomitante à d'autres vaccins pédiatriques**

Pour une description de la conception de l'étude et du nombre de participants [voir [Expérience](#)

[acquise lors des essais cliniques, Administration concomitante d'autres vaccins](#)]. Dans

l'étude principale d'innocuité, 1 378 nourrissons américains ont été inscrits pour recevoir

Menactra seul à l'âge de 9 mois et Menactra plus un ou plusieurs autres vaccins de routine

(RROV, VPC7 et HEPA) à l'âge de 12 mois (N = 961). Un autre groupe de nourrissons a reçu au

moins deux vaccins (RROV, VPC7 et HepA) (groupe témoin, N = 321) à l'âge de 12 mois. Les

participants ayant reçu Menactra à 12 mois et les vaccins concomitants décrits ci-dessus ont

rapporté des fréquences similaires de sensibilité à la pression, de rougeur et de tuméfaction au site

d'injection de Menactra et aux sites d'injection des vaccins concomitants. La sensibilité à la

pression a été la réaction la plus fréquente au site d'injection (respectivement 48 %, 39 %, 46 % et

43 % aux sites de Menactra, RROV, VPC7 et HEPA). L'irritabilité a été la réaction systémique la plus fréquente, rapportée chez 62 % des nourrissons vaccinés au Menactra avec vaccins concomitants, et 65 % des patients du groupe témoin. [Voir [Administration concomitante d'autres vaccins.](#)]

Dans un essai clinique multicentrique aux États-Unis, randomisé, en groupes parallèles mené chez des enfants de 4 à 6 ans, Menactra a été administré comme suit : 30 jours après administration concomitante de DAPTACEL®, anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux adsorbé, (DTaP), fabriqués par Sanofi Pasteur Limited + IPOL®, vaccin poliomyélitique inactivé, (VPI), fabriqué par Sanofi Pasteur SA [groupe A]; de façon concomitante avec DAPTACEL suivi 30 jours plus tard par VPI [groupe B]; de façon concomitante avec VPI suivi 30 jours plus tard par DAPTACEL [groupe C]. Les réactions sollicitées au site d'injection et systémiques étaient enregistrées dans un journal pendant 7 jours consécutifs après chaque vaccination. Pour tous les groupes de l'étude, la réaction locale sollicitée la plus fréquemment rapportée au site d'injection de Menactra était la douleur : 52,2 %, 60,9 % et 56,0 % des participants dans les groupes A, B et C, respectivement. Pour tous les groupes de l'étude, la réaction systémique la plus fréquemment rapportée, suite à l'administration de Menactra seul ou avec les vaccins concomitants respectifs, était une myalgie : 24,2 %, 37,3 % et 26,7 % des participants des groupes A, B et C, respectivement. Une fièvre > 39,5 °C est survenue chez < 1,0 % dans tous les groupes. [Voir [Administration concomitante d'autres vaccins.](#)]

Réactions indésirables sollicitées, au site d'injection ou systémiques, lorsque Menactra est

administré avec un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique et diphtérique (Td) adsorbées

Dans une étude clinique, les taux de réactions locales et systémiques après Menactra et vaccin anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées (Td) fabriqué par Sanofi Pasteur Inc. étaient comparés [voir [Interactions médicamenteuses](#) et [Administration concomitante de vaccins](#) pour la description de l'étude].

La douleur au site d'injection a été rapportée plus fréquemment après la vaccination Td qu'après la vaccination au Menactra (71 % contre 53 %). Le taux global d'effets indésirables systémiques était plus élevé lorsque les vaccinations par Menactra et Td ont été réalisées en même temps que lorsque le Menactra a été administré 28 jours après le vaccin Td (59 % contre 36 %). Dans les deux groupes, les réactions les plus fréquentes ont été les céphalées (Menactra + vaccin Td, 36 % ; vaccin Td + placebo, 34 % ; Menactra seul, 22 %) et la fatigue (Menactra + vaccin Td, 32 % ; vaccin Td + placebo, 29 % ; Menactra seul, 17 %). Le taux de fièvre $\geq 40^{\circ}\text{C}$ n'a pas dépassé 0,5 % dans tous les groupes.

Réactions indésirables sollicitées, au site d'injection ou systémiques, lors de l'administration concomitante au vaccin polysaccharidique Vi contre la fièvre typhoïde

Dans une étude clinique, les taux de réactions locales et systémiques après Menactra and Typhim Vi® [Vaccin polysaccharide Vi contre la fièvre thyphoïde] (typhoïde), fabriqués par Sanofi Pasteur SA étaient comparés [voir [Interactions médicamenteuses](#) et [Administration concomitante de vaccins](#)] pour une description du vaccin administré de façon concomitante, du schéma de l'étude et du nombre de participants. Davantage de participants ont ressenti de la douleur après la vaccination contre la fièvre typhoïde qu'après la vaccination au Menactra (typhoïde + placebo, 76 % ; Menactra + typhoïde, 47 %). La majorité des réactions sollicitées au

site d'injection (70 % à 77 %), pour les deux groupes, aux deux sites d'injection, a été classée en catégorie 1 et résolue dans les 3 jours suivant la vaccination. Dans les deux groupes, les réactions systémiques les plus communes ont été les céphalées (Menactra + typhoïde, 41 % ; Typhoïde + placebo, 42 % ; Menactra seul, 33 %) et la fatigue (Menactra + typhoïde, 38 % ; Typhoïde + placebo, 35 % ; Menactra seul, 27 %). Aucune fièvre ≥ 40 °C et aucune crise d'épilepsie n'ont été signalées dans un groupe ou dans l'autre.

Expérience acquise après mise sur le marché

En plus des rapports d'essais cliniques, les rapports volontaires mondiaux d'effets indésirables reçus depuis la mise sur le marché de Menactra sont énumérés ci-dessous. Cette liste comprend les événements graves et/ou les événements qui ont été inclus sur la base de leur gravité, de la fréquence des signalements ou d'un lien plausible de cause à effet avec Menactra. Parce que ces événements ont été signalés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au vaccin.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Lymphadénopathie

Troubles du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité telles qu'anaphylaxie/réactions anaphylactiques, respiration sifflante, difficultés à respirer, inflammation des voies aériennes supérieures, urticaire, érythème, prurit ou hypotension

Troubles du système nerveux

Syndrome de Guillain-Barré, paresthésie, syncope vasovagale, vertiges, convulsions, paralysie faciale, encéphalomyélite aiguë disséminée, myélite transverse

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Myalgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Réactions au site d'injection importantes, gonflement étendu du membre concerné par l'injection (pouvant être associé avec un érythème, de la chaleur, une sensibilité ou de la douleur au site d'injection).

Étude d'innocuité après la mise sur le marché

Le risque de SGB après l'administration de Menactra a été évalué dans une étude de cohorte rétrospective américaine utilisant les données de réclamations de soins de santé de 9 578 688 individus de 11 à 18 ans, dont 1 431 906 (15 %) ont reçu Menactra. Sur les 72 cas de SGB confirmés par les dossiers médicaux, aucun n'avait reçu Menactra dans les 42 jours précédant l'apparition des symptômes. 129 autres cas potentiels de SGB n'ont pas pu être confirmés ou écartés en raison de l'absence ou de l'insuffisance d'informations dans les dossiers médicaux. Dans une analyse tenant compte des données manquantes, les estimations du risque de SGB

attribuable au vaccin variaient de 0 à 5 cas supplémentaires de SGB pour 1 million de personnes vaccinées dans la période de 6 semaines suivant la vaccination.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Administration concomitante d'autres vaccins

Menactra a été administré concomitamment avec le Typhim Vi® [Vaccin polysaccharidique Vi typhoïde] (typhoïde) et les anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées vaccin (Td) pour adultes, respectivement chez les individus de 18 à 55 ans et de 11 à 17 ans. Chez les enfants de 4 à 6 ans, Menactra était co-administré avec DAPTACEL, et chez les nourrissons de moins de 2 ans, Menactra a été administré concomitamment avec un ou plusieurs des vaccins suivants : VPC7, ROR, V, RROV, HEPA ou vaccin Hib [voir [ÉTUDES CLINIQUES](#) et [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)].

Quand Menactra et DAPTACEL doivent être administrés à des enfants de 4 à 6 ans, la préférence doit être donnée à l'administration simultanée des 2 vaccins, ou à l'administration de Menactra avant DAPTACEL. L'administration de Menactra un mois après DAPTACEL a montré une réduction des réponses d'anticorps méningococciques à Menactra. Aucune donnée n'est disponible pour évaluer la réponse immunitaire à Menactra administré à des enfants plus jeunes à la suite de DAPTACEL ou à Menactra administré à des personnes ayant < 11 ans suite à l'administration d'autres vaccins contenant des anatoxines diphtériques [voir [ÉTUDES CLINIQUES](#)].

Quand Menactra fut administré concomitamment avec le VPC, les réponses des anticorps à 3 des 7 sérotypes du VPC et au sérotype W-135 de Menactra n'ont pas répondu aux critères de non infériorité. Étant donné les taux élevés d'anticorps lorsqu'ils sont évalués par ÉLISA ou par OPA, et que > 81 % des sujets ont obtenu des titrages d'anticorps ASB-HC dans le rapport $\geq 1:8$ pour les 4 sérogroupes de Menactra, il est peu probable que l'administration concomitante aura un impact sur l'efficacité clinique de l'un ou l'autre de ces vaccins [voir [ÉTUDES CLINIQUES Administration concomitante d'autres vaccins](#)].

Ne pas mélanger Menactra avec les autres vaccins dans la même seringue. Lorsque Menactra est administré concomitamment avec d'autres vaccins injectables, les vaccins doivent être administrés avec des seringues différentes et injectés à des sites d'injection distincts.

Les traitements immunosuppresseurs, y compris l'irradiation, les antimétabolites, les agents alkylants, les médicaments cytotoxiques et les corticostéroïdes (utilisés à dose plus élevée que la dose physiologique) peuvent réduire la réponse immunitaire aux vaccins.

UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

Grossesse

Registre des expositions lors de la grossesse

Il existe un registre des expositions lors de la grossesse qui surveille les résultats de la grossesse chez les femmes exposées à Menactra durant la grossesse. Pour s'inscrire ou pour obtenir des

informations sur le registre, veuillez envoyer un email à SanofiPasteurPharmaco@sanofi.com ou appeler Sanofi Pasteur au 1-800-822-2463.

Résumé des risques

Toute grossesse présente un risque d'anomalie congénitale, de perte ou d'autres résultats indésirables. Dans la population générale américaine, le risque historique estimé d'anomalies congénitales majeures et de fausses couches dans le cadre de grossesses cliniquement reconnues est de 2 % à 4 % et de 15 % à 20 %, respectivement. Il n'existe pas d'études appropriées et bien contrôlées sur l'administration de Menactra chez des femmes enceintes aux États-Unis. Les données disponibles suggèrent que les taux d'anomalies congénitales majeures et de fausses couches chez des femmes ayant reçu Menactra 30 jours avant la grossesse ou pendant la grossesse sont cohérents avec les taux historiques estimés.

Une étude de toxicité sur le développement a été réalisée chez des souris femelles ayant reçu 0,1 ml (en doses fractionnées) de Menactra avant l'accouplement et durant la gestation (une dose unique chez l'homme est de 0,5 ml). L'étude n'a montré aucun signe de lésions du fœtus associé à Menactra [voir [Données animales](#)].

Données

Données chez l'homme

Un registre de grossesse couvrant 11 ans (2005-2016) a inclus 222 rapports d'exposition à Menactra de 30 jours avant à n'importe quel moment durant la grossesse. Parmi ces rapports, 87 présentaient une issue connue de la grossesse et ont été inclus dans le registre de grossesse avant

que l'issue de la grossesse ne soit connue. Les résultats parmi ces grossesses suivies de façon prospective incluaient 2 anomalies congénitales majeures et 6 fausses couches.

Données animales

Une étude de toxicité sur le développement a été réalisée chez des souris femelles. Les animaux ont reçu 0,1 ml de Menactra (en doses fractionnées) à chacun des moments suivants : 14 jours avant l'accouplement, et aux jours 6 et 18 de la gestation (une dose unique chez l'homme est de 0,5 ml). Il n'y avait pas de malformations ou de variations fœtales liées au vaccin, et aucun effet indésirable n'a été observé sur le développement au cours du pré-sevrage durant l'étude.

ALLAITEMENT

Résumé des risques

Les bénéfices de l'allaitement en termes de développement et de santé doivent être pris en compte en même temps que le besoin clinique de la mère pour Menactra et tout effet indésirable potentiel de Menactra sur l'enfant allaité. Il n'y a pas de données disponibles pour évaluer les effets de Menactra sur le nourrisson allaité ni sur la production/excrétion de lait.

Population pédiatrique

Menactra n'est pas approuvé pour l'utilisation chez les nourrissons de moins de 9 mois. Les données disponibles chez des nourrissons ayant reçu trois doses de Menactra (à 2, 4 et 6 mois) montrent que les réponses à chaque séro groupe du vaccin contre les méningocoques diminuaient, par rapport aux enfants plus âgés ayant reçu deux doses à 9 et 12 mois.

Utilisation gériatrique

L'innocuité et l'efficacité de Menactra chez les adultes âgés de plus de 55 ans n'ont pas été établies.

DESCRIPTION

Menactra est un vaccin stérile administré par voie intramusculaire qui contient des antigènes capsulaires polysaccharidiques de bactéries *N meningitidis* de sérogroupes A, C, Y et W-135, conjugués individuellement à de l'anatoxine diphtérique. Les souches de *N meningitidis* A, C, Y et W-135 sont cultivées sur gélose de Mueller Hinton et mises en croissance dans un milieu de Watson Scherp contenant de l'acide casaminé. Les polysaccharides sont extraits des cellules *N meningitidis* et purifiés par centrifugation, précipitation par détergent, précipitation par l'alcool, extraction par solvant et diafiltration. Pour préparer les polysaccharides pour la conjugaison, ils sont dépolymérisés, dérivatisés et purifiés par diafiltration. La toxine de la diphtérie est dérivée de la bactérie *Corynebacterium diphtheriae* mise en croissance dans un milieu de culture modifié contenant de la caséine hydrolysée et elle est détoxifiée à l'aide de formaldéhyde. La protéine anatoxine diphtérique est purifiée par fractionnement au sulfate d'ammonium et par diafiltration. Les polysaccharides dérivatisés sont liés de façon covalente à l'anatoxine diphtérique et purifiés par diafiltration en série. Le vaccin final formulé se compose des quatre composants de méningocoques, présents sous forme de glycoconjugués distincts pour chaque séro groupe. Aucun conservateur ni adjuvant n'est ajouté pendant la fabrication. Chaque dose de 0,5 ml peut contenir des quantités résiduelles de formaldéhyde inférieures à 2,66 mcg (0,000532 %), selon le calcul. L'activité de Menactra est déterminée en quantifiant la quantité de chaque antigène

polysaccharidique qui est conjugué à l'anatoxine diphtérique et la quantité présente de polysaccharide non conjugué.

Menactra est fabriqué sous forme de liquide stérile, limpide à légèrement trouble. Chaque dose de 0,5 ml de vaccin est diluée dans une solution isotonique de sodium tamponnée par phosphate de sodium et contient 4 mcg de chacun des polysaccharides de méningocoques A, C, Y et W-135 conjugués à environ 48 mcg d'anatoxine diphtérique.

Le bouchon du flacon n'est pas fabriqué en latex de caoutchouc naturel.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La présence d'anticorps anti-capsulaires bactéricides antiméningococciques a été associée à la protection contre la méningococcie invasive. Menactra induit la production d'anticorps bactéricides spécifiques aux polysaccharides capsulaires des sérogroupes A, C, Y et W-135.

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fertilité

Les potentiels cancérigène, mutagène ou d'altération de la fertilité masculine de Menactra n'ont pas été évalués. Une étude de toxicité sur le développement a montré que Menactra n'a pas d'effets sur la fertilité féminine chez des souris [voir [Grossesse](#)].

ÉTUDES CLINIQUES

Efficacité

Le titrage des anticorps sériques bactéricides (ASB) utilisé pour tester les sérums contenait une source complémentaire exogène soit humaine (ASB-H) soit de jeune lapin (ASB-BR).

La réponse au Menactra administré aux enfants de 9 mois à 10 ans a été évaluée par la proportion de participants ayant un titre ASB-H de 1:8 ou davantage, pour chaque séro groupe. Chez les personnes de 11 à 55 ans, la réponse à la vaccination Menactra a été évaluée par la proportion de participants présentant une augmentation, au minimum selon un facteur de 4, des anticorps bactéricides à chaque séro groupe, mesurés au début de l'essai selon l'ASB-BR. Pour les personnes de 2 à 55 ans, l'efficacité du vaccin après une dose unique a été déduite de la démonstration de l'équivalence immunologique, par titrage des anticorps sériques bactéricides (ASB), avec un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque autorisé aux États-Unis, le vaccin Menomune – A/C/Y/W-135.

Immunogénicité

Immunogénicité chez les nourrissons de 9 à 23 mois

Dans une étude randomisée multicentrique menée aux États-Unis, les nourrissons ont reçu Menactra à l'âge de 9 mois et 12 mois. La première dose de Menactra a été administrée seule, suivie d'une dose de rappel de Menactra administrée soit seule (N = 404), soit avec le vaccin RROV (N = 302), soit avec le VPC7 (N = 422). Pour tous les participants, les sérums ont été prélevés environ 30 jours après la dernière vaccination. Il n'y pas de différence de fond entre les caractéristiques démographiques des divers groupes expérimentaux. La médiane d'âge des nourrissons pour l'administration de la première dose de Menactra était d'environ 9 mois. Dans

l'étude d'immunogénicité primaire, les nourrissons ont reçu Menactra à 9 mois et à 12 mois, et la majorité des participants aux groupes qui ont reçu la deuxième dose de Menactra, seul ou avec un ou plusieurs vaccins pédiatriques concomitants, a présenté un titre ASB-HC $\geq 1:8$ pour tous les sérogroupes. Dans les groupes qui ont reçu la deuxième dose de Menactra seul, ≥ 91 % des sujets ont atteint un titre ASB-HC $\geq 1:8$ pour les sérogroupes A, C et Y et ≥ 86 % pour le séro groupe W-135. Lorsque la deuxième dose de Menactra a été administrée concomitamment avec le RROV (ou le RROV + Hib) ou avec le VPC, le pourcentage de sujets présentant un titre ASB-HC $\geq 1:8$ a été élevé (> 90 % pour les sérogroupes A, C, Y et > 81 % pour le séro groupe W-135). La moyenne géométrique des titres (MGT) ASB-HC était élevée pour tous les sérogroupes.

Une étude supplémentaire fut menée pour évaluer les réponses à une série de 2 doses de Menactra administrées soit à 9 et 15 mois, soit à 12 et 15 mois. Après la deuxième dose de Menactra chez les nourrissons ayant reçu Menactra à 9 et 15 mois, le pourcentage de participants avec un titre ASBh $\geq 1:8$ a été élevé pour tous les sérogroupes (> 96 % pour C, Y et W-135 et $> 85,2$ % pour le séro groupe A). Des réponses semblables furent observées dans le groupe d'administration à des nourrissons de 12 et 15 mois. Les pourcentages de participants ayant un titre ASBh $\geq 1:8$ étaient les suivants : $85,2$ % pour le séro groupe A ; $100,0$ % pour le séro groupe C, et > 96 % pour les deux sérogroupes Y et W-135.

Immunogénicité chez les personnes âgées de 2 à 55 ans

L'immunogénicité a été évaluée dans trois essais cliniques contrôlés actifs comparatifs, randomisés et multicentriques aux États-Unis, qui ont recruté des enfants (2 à 10 ans), des

adolescents (11 à 18 ans) et des adultes (18 à 55 ans). Les participants ont reçu une dose unique de Menactra (N = 2 526) ou de Menomune – A/C/Y/W-135 (N = 2 317). Pour tous les groupes d'âge étudiés, les sérums ont été prélevés avant la vaccination et environ 28 jours après. [Les procédures d'évaluation de l'innocuité en aveugle sont décrites dans la section **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**.]

Dans chacun des essais, il n'y a pas eu de différence de fond des caractéristiques démographiques entre les groupes vaccinés, les sous-ensembles d'immunogénicité ni la population globale de l'étude. Dans l'étude portant sur des enfants de 2 à 10 ans, l'âge médian des participants était de 3 ans ; 95 % d'entre eux ont terminé l'étude. Dans l'essai portant sur les adolescents, l'âge médian pour les deux groupes était de 14 ans ; 99 % des participants ont terminé l'étude. Dans l'essai portant sur les adultes, l'âge médian pour les deux groupes était de 24 ans ; 94 % des participants ont terminé l'étude.

Immunogénicité chez les enfants de 2 à 10 ans

Parmi les 1 408 enfants de 2 à 10 ans participant à l'étude, les réponses immunitaires ont été évaluées par ASBh dans un sous-ensemble de participants ayant reçu soit Menactra (2 à 3 ans, N = 52 ; 4 à 10 ans, N = 84), soit Menomune – A/C/Y/W-135 (2 à 3 ans, N = 53 ; 4 à 10 ans, N = 84). Les pourcentages de sujets ayant un titre $\geq 1:8$ ont été régulièrement plus élevés dans le groupe Menactra, pour les quatre sérogroupes.

Dans le sous-ensemble évalué de participants âgés de 2 à 3 ans, le pourcentage de participants avec un titre ASBh $\geq 1:8$ au jour 28 était de 73 % pour le séro groupe A, de 63 % pour le séro groupe C, de 88 % pour le séro groupe Y et de 63 % pour le séro groupe W-135 dans le groupe Menactra, et de 64 % pour le séro groupe A, 38 % pour le séro groupe C, 73 % pour le séro groupe Y et 33 % pour le séro groupe W-135 dans le groupe Menomune – A/C/Y/W-135.

Dans le sous-ensemble évalué de participants âgés de 4 à 10 ans, le pourcentage de participants avec un titre ASBh $\geq 1:8$ au jour 28 était de 81 % pour le séro groupe A, de 79 % pour le séro groupe C, de 99 % pour le séro groupe Y et de 85 % pour le séro groupe W-135 dans le groupe Menactra, et de 55 % pour le séro groupe A, 48 % pour le séro groupe C, 92 % pour le séro groupe Y et 79 % pour le séro groupe W-135 dans le groupe Menomune – A/C/Y/W-135.

Immunogénicité chez les adolescents de 11 à 18 ans

Les résultats de l'essai clinique comparatif mené sur 881 adolescents (âgés de 11 à 18 ans) ont montré que les réponses immunitaires à Menactra et Menomune – A/C/Y/W-135 ont été similaires pour les quatre séro groupes.

Les pourcentages de participants avec un titre ASB-BR ayant augmenté selon un facteur de 4 au moins par rapport à la référence ont été de 93 % pour le séro groupe A, de 92 % pour le séro groupe C, de 82 % pour le séro groupe Y et de 97 % pour le séro groupe W-135 dans le groupe Menactra, et de 92 % pour le séro groupe A, 89 % pour le séro groupe C, 80 % pour le séro groupe Y et 95 % pour le séro groupe W-135 dans le groupe Menomune – A/C/Y/W-135.

Parmi les participants avec un titre indétectable avant la vaccination (soit un titre ASB-BR < 1:8 au jour 0), les taux de séroconversion (définis comme une augmentation du titre ASB-BR selon un facteur de 4 au moins au jour 28) ont été similaires entre les bénéficiaires de Menactra et Menomune – A/C/Y/W-135. Les participants bénéficiaires de Menactra ont atteint des taux de séroconversion de : 100 % pour le séro groupe A, 99 % pour le séro groupe C, 98 % pour le séro groupe Y et 98 % pour le séro groupe W-135. Les taux de séroconversion pour les bénéficiaires de Menomune – A/C/Y/W-135 ont été de : 100 % pour le séro groupe A, 99 % pour le séro groupe C, 100 % pour le séro groupe Y et 99 % pour le séro groupe W-135.

Immunogénicité chez les adultes de 18 à 55 ans

Les résultats de l'essai clinique comparatif mené sur 2 554 adultes, âgés de 18 à 55 ans, ont montré que les réponses immunitaires à Menactra et Menomune – A/C/Y/W-135 ont été similaires pour les quatre séro groupes.

Les pourcentages de participants dont le titre ASB-BR avait augmenté selon un facteur de 4 au moins par rapport à la référence ont été de 81 % pour le séro groupe A, de 89 % pour le séro groupe C, de 74 % pour le séro groupe Y et de 89 % pour le séro groupe W-135 dans le groupe Menactra, et de 85 % pour le séro groupe A, 90 % pour le séro groupe C, 79 % pour le séro groupe Y et 94 % pour le séro groupe W-135 dans le groupe Menomune – A/C/Y/W-135.

Parmi les participants avec un titre indétectable avant la vaccination (soit un titre ASB-BR < 1:8 au jour 0), les taux de séroconversion (définis comme une augmentation du titre ASB-BR selon un facteur de 4 au moins au jour 28) ont été similaires entre les bénéficiaires de Menactra et Menomune – A/C/Y/W-135. Les participants bénéficiaires de Menactra ont atteint des taux de séroconversion de : 100 % pour le séro groupe A, 99 % pour le séro groupe C, 91 % pour le séro groupe Y et 97 % pour le séro groupe W-135. Les taux de séroconversion pour les bénéficiaires de Menomune – A/C/Y/W-135 ont été de : 99 % pour le séro groupe A, 98 % pour le séro groupe C, 97 % pour le séro groupe Y et 99 % pour le séro groupe W-135.

Immunogénicité chez les adolescents et les adultes après une vaccination de rappel

Pour obtenir la description de la conception de l'étude et le nombre de participants [voir

[Expérience acquise lors des essais cliniques, Étude sur la vaccination de rappel](#)]. Avant la vaccination de rappel, le pourcentage des participants (n = 781) ayant un titre ASB-H $\geq$ 1:8 était respectivement de 64,5 %, 44,2 %, 38,7 % et de 68,5 % pour les séro groupes A, C, Y et W-135. Dans le sous-ensemble des participants à l'étude (n = 112) chez qui les réponses ASB-H le jour 6 furent évaluées, 86,6 %, 91,1 %, 94,6 % et 92,0 % des participants ont obtenu une augmentation de titre ASB-H selon un facteur $\geq$ 4, respectivement pour les séro groupes A, C, Y et W-135. Les pourcentages de participants (n = 781) ayant obtenu une augmentation de leur titre ASB-H selon un facteur $\geq$ 4 au jour 28 étaient de 95,0 %, 95,3 %, 97,1 %, et 96 %, respectivement pour les séro groupes A, C, Y et W-135. Les pourcentages de participants ayant obtenu une augmentation de titre ASB-H $\geq$ 1:8 au jour 28 étaient > 99 % pour chacun des séro groupes.

Administration concomitante d'autres vaccins**RROV (ou ROR + V) ou VPC7**

Dans un essai contrôlé actif aux États-Unis, 1 179 nourrissons ont reçu Menactra à l'âge de 9 mois et de 12 mois. À l'âge de 12 mois, ces nourrissons ont reçu Menactra concomitamment avec le RROV (N = 616), le ROR + V (N = 48) ou le VPC7 (N = 250). Un autre groupe de nourrissons âgés de 12 mois a reçu le RROV + VPC7 (N = 485). Les sérums ont été prélevés environ 30 jours après la dernière vaccination. Les réponses en termes d'anticorps contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle chez les nourrissons ayant reçu Menactra et RROV (ou ROR et V) sont comparables aux réponses correspondantes chez les nourrissons qui ont reçu le RROV et le VPC7.

Lorsque Menactra fut administré en concomitance avec le VPC7, les critères de non-infériorité pour les comparaisons des MGC d'IgG de pneumocoque (limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % du ratio de $MGC \leq 2$) n'ont pas été satisfaits pour 3 des 7 sérotypes (4, 6B et 18C). Dans un sous-groupe de participants avec des sérums disponibles, les données des TMG du test d'opsonophagocytose du pneumocoque concordaient avec les données des MGC d'IgG.

Vaccin Td

Dans un essai contrôlé, randomisé, en double aveugle, 1 021 participants âgés de 11 à 17 ans ont reçu le vaccin Td et Menactra concomitamment (N = 509), ou le vaccin Td suivi un mois plus tard par Menactra (N = 512). Les sérums ont été prélevés environ 28 jours après la vaccination. Les pourcentages de participants avec une augmentation d'un facteur quatre au moins du titre ABS-BR des sérogroupes C, Y et W-135 de méningocoques ont été plus élevés lorsque Menactra était

administré concomitamment avec le vaccin Td (86 % à 96 %) que lorsque Menactra était donné un mois après le vaccin Td (65 % à 91 %). Les réponses antitétaniques et antidiphtériques en termes d'anticorps ont été similaires dans les deux groupes d'étude.

Typhim Vi

Dans un essai contrôlé, randomisé, en double aveugle, 945 participants âgés de 18 à 55 ans ont reçu concomitamment Typhim Vi et Menactra (N = 469) ou Typhim Vi suivi un mois plus tard de Menactra (N = 476). Les sérums ont été prélevés environ 28 jours après la vaccination. Les réponses en termes d'anticorps aux composants de Menactra et Typhim Vi ont été similaires dans les deux groupes d'étude.

DAPTACEL et IPV

Dans un essai clinique multicentrique américain randomisé en groupes parallèles mené chez des enfants de 4 à 6 ans, Menactra a été administré de la manière suivante : 30 jours après l'administration concomitante de DTaP (DAPTACEL®, Sanofi Pasteur Limitée) + VPI (IPOL®, Sanofi Pasteur SA) [groupe A] ; concomitamment avec DAPTACEL suivi 30 jours plus tard par IPV [groupe B] ; concomitamment avec VPI suivi 30 jours plus tard par DAPTACEL [groupe C]. Les sérums ont été obtenus environ 30 jours après chaque vaccination respective. [Voir

[Expérience des essais cliniques.](#)]

Lorsque Menactra a été administré 30 jours après DAPTACEL (et VPI) [groupe A], des MGT SBA-H significativement plus faibles dans l'ensemble des 4 sérogroupes de méningocoque ont

été observés lorsque comparés à Menactra (et IPV) administré 30 jours avant DAPTACEL [groupe C]. Lorsque Menactra a été administré concomitamment avec DAPTACEL [groupe B], les SBA-H GMT des sérogroupes A, C et W-135 méningococciques étaient non inférieurs à ceux observés après Menactra (et VPI) [groupe C]. Le critère de non-infériorité a été légèrement manqué pour le séro groupe Y méningococcique. La non-infériorité des MGT SBA-H après administration concomitante de Menactra et de DAPTACEL par rapport à celles suivant Menactra et VPI concomitamment a été obtenue lorsque la limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral ($MGT_{\text{groupe C}} \text{ divisé par } MGT_{\text{groupe B}}$) calculée séparément pour chacun des sérogroupes était < 2 .

Lorsque Menactra a été administré concomitamment avec DAPTACEL, les réponses des anticorps à trois des antigènes coquelucheux (toxine de la coqueluche, hémagglutinine filamenteuse et pertactine) (MGC), la toxine tétanique (% de participants avec des concentrations d'anticorps $\geq 1,0$ UI/ml) et la toxine diphtérique (% de participants avec des concentrations d'anticorps $\geq 1,0$ UI/ml) étaient non inférieures à celles observées après DAPTACEL et VPI. Les MGC d'anti-fimbriae de la coqueluche étaient légèrement inférieures lorsque Menactra et DAPTACEL étaient administrés concomitamment.

PRÉSENTATION

Flacon dose unique, 0,5 ml. Fourni dans un conditionnement de 5 flacons.

Flacon dose unique, 0,5 ml. Fourni dans un conditionnement de 1 flacon.

CONSERVATION ET MANIPULATION

Conserver entre 2 °C et 8 °C (35 °F à 46 °F). NE PAS CONGELER. Le produit qui a été exposé au gel ne doit pas être utilisé. Ne pas utiliser après la date de péremption.

INFORMATIONS SUR LES CONSEILS A DONNER AUX PATIENTS

Avant l'administration de Menactra, le professionnel de santé doit informer le patient, un parent, un tuteur ou tout autre adulte responsable sur les avantages potentiels et les risques pour le patient [voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**]. Il faut demander aux patients, parents ou tuteurs de signaler toute réaction indésirable soupçonnée à leur professionnel de santé qui devrait rapporter ces événements à Sanofi Pasteur Inc.

MENACTRA® est une marque déposée de Sanofi et de ses filiales et succursales.

Renseignements sur le produit mis à jour en **juin 2018**.

Fabriqué par :

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 États-Unis

7289

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

Sólo con receta médica

PARA INYECCIÓN INTRAMUSCULAR

INDICACIONES Y USO

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

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Preparación para la administración

Menactra es una solución transparente a ligeramente turbia. Los medicamentos parenterales deben ser revisados de forma visual para verificar la presencia de partículas y la decoloración antes de su

administración, cuando la solución o el recipiente lo permitan. Si se da algunas de estas condiciones, no debe administrarse la vacuna.

Retire la dosis de 0,5 ml de la vacuna del vial de dosis única usando una aguja y una jeringa estériles.

Dosis y esquema de vacunación

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

No administre este producto por vía intravenosa o subcutánea.

Vacunación primaria:

En niños de 9 a 23 meses de edad, Menactra se administra en una serie de 2 dosis con un intervalo de al menos tres meses entre cada dosis.

Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una sola dosis de Menactra.

Vacunación de refuerzo:

Una dosis única de refuerzo puede ser administrada a personas de 15 a 55 años de edad en riesgo continuo de enfermedad meningocócica, si han transcurrido al menos 4 años desde la dosis anterior.

FORMAS POSOLÓGICAS Y POTENCIAS

Menactra es una solución que se presenta en frascos ampolla monodosis de 0,5 ml. [Consulte

[Descripción](#) para un listado completo de los componentes.]

CONTRAINDICACIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Reacción alérgica severa (p. ej., anafilaxia) luego de una dosis previa de vacunas que contengan polisacáridos capsulares meningocócicos, toxoide diftérico o proteína CRM₁₉₇, o a cualquier componente de Menactra [consulte [Descripción](#)].

Enfermedad aguda o febril

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de Guillain-Barré

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

El SGB se ha reportado en una relación temporal luego de la administración de Menactra. El riesgo de SGB después de la vacuna Menactra se evaluó en un estudio retrospectivo de cohorte

post-comercialización [consulte [Experiencia post-comercialización, Estudio de seguridad post-comercialización](#)].

Prevención y control de las reacciones alérgicas provocadas por la vacuna

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

Trombocitopenia o trastornos hemorrágicos

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

Alteración de la inmunocompetencia

- *Disminución de la respuesta inmunológica*

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

- *Deficiencia del complemento*

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

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

Es posible que Menactra no proteja a todos los receptores.

Síncope

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

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos

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

Niños de 9 a 12 meses de edad

Se evaluó la seguridad de Menactra en cuatro estudios clínicos en los que se incluyeron 3.721 participantes que recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños también recibieron una o más vacunas de otro tipo [vacuna cuádruple vírica sarampión-rubéola-parotiditis-varicela (Measles, Mumps, Rubella and Varicella, MMRV) o vacuna triple vírica sarampión-parotiditis-rubéola (Measles, Mumps, and Rubella, 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 esa misma edad [consulte [Administración de vacunas concomitantes](#)]. El tres por ciento de las personas recibió las vacunas MMR y V, en lugar de MMRV, a los 12 meses de edad.

El estudio primario de seguridad fue un estudio controlado en el que se incluyeron 1.256 niños que recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños recibieron las vacunas MMRV (o MMR + V), PCV7, y HepA. Un grupo de control de 522 niños recibió las vacunas MMRV, PCV7, y HepA. De los 1.778 niños, el 78% de los participantes (Menactra, N=1.056; grupo de control, N=322) se enrolaron en centros de los Estados Unidos (EE. UU.) y el 22% en un centro chileno (Menactra, N=200; grupo de control, N=200).

Personas de 2 a 55 años de edad

Se evaluó la seguridad de Menactra en ocho estudios clínicos en los que se incluyeron 10.057 participantes de 2 a 55 años de edad que recibieron Menactra y 5.266 participantes que recibieron

Menomune® – A/C/Y/W-135, vacuna polisacárida meningocócica, grupos combinados A, C, Y y W-135. No hubo ninguna diferencia importante en las características demográficas entre los grupos de vacuna. Entre los receptores de Menactra de 2 a 55 años de edad, el 24,0%, 16,2%, 40,4% y 19,4% se encontraban en los grupos de 2 a 10, de 11 a 14, de 15 a 25 y de 26 a 55 años de edad, respectivamente. Entre los receptores de Menomune – A/C/Y/W-135, de 2 a 55 años de edad, el 42,3%, el 9,3%, el 30,0% y el 18,5% se encontraban en los grupos de 2 a 10, de 11 a 14, de 15 a 25 y de 26 a 55 años de edad, respectivamente. Los tres estudios primarios de seguridad fueron estudios, aleatorizados, con un grupo control activo, en los que se incluyeron participantes de 2 a 10 años de edad (Menactra, N=1.713; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.519), de 11 a 18 años de edad (Menactra, N=2.270; Menomune – A/C/Y/W-135, N=972), y de 18 a 55 años de edad (Menactra, N=1.384; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.170), respectivamente. De los 3.232 niños de 2 a 10 años de edad, el 68% de los participantes (Menactra, N=1.164; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.031) se enrolaron en los centros de los EE. UU., y el 32% (Menactra, N=549; Menomune – A/C/Y/W-135, N=488) de los participantes en un centro chileno. La mediana de las edades en las subpoblaciones chilenas y estadounidenses fue de 5 y 6 años de edad, respectivamente. Todos los adolescentes y los adultos se enrolaron en los centros de los EE. UU. Dado que la vía de administración fue diferente para las dos vacunas (Menactra se administró por vía intramuscular, y Menomune – A/C/Y/W-135, se administró por vía subcutánea), el personal del estudio que recopiló los datos de seguridad fue diferente del personal que administró la vacuna.

Estudio de vacunación de refuerzo

En un ensayo abierto realizado en los EE. UU., 834 personas fueron incluidas para recibir una dosis única de Menactra de 4 a 6 años después de haber recibido una dosis anterior. La edad promedio de los participantes fue de 17,1 años en el momento de la dosis de refuerzo.

Evaluación de seguridad

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

Eventos adversos graves en todos los estudios de seguridad

Se reportaron eventos adversos graves durante un período de 6 meses posterior a las vacunaciones en personas de 9 meses a 55 años de edad. En niños que recibieron Menactra a los 9 meses y a los 12 meses de edad, los EAG ocurrieron con una tasa de 2,0% al 2,5%. En participantes que recibieron una o más vacunas de la infancia (sin la administración conjunta de Menactra) a los 12

meses de edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 1,6% al 3,6%, según la cantidad y el tipo de vacunas recibidas. En niños de 2 a 10 años de edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 0,6% luego de Menactra y con una tasa del 0,7% luego de Menomune – A/C/Y/W-135. En adolescentes de 11 a 18 años de edad y adultos de 18 a 55 años de la edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 1,0% luego de Menactra y con una tasa del 1,3% luego de Menomune – A/C/Y/W-135. En adolescentes y adultos, los EAG ocurrieron con una tasa del 1,3% luego de la vacunación de refuerzo con Menactra.

Eventos adversos solicitados en los estudios de seguridad primarios

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

Las reacciones adversas solicitadas sistémicas y locales que se informaron con mayor frecuencia en niños de los EE. UU. de 2 a 10 años de edad fueron dolor en el lugar de la inyección e irritabilidad. También fueron comunes la diarrea, la somnolencia y la anorexia. En adolescentes de 11 a 18 años y adultos de 18 a 55 años las reacciones adversas solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección que se informaron con mayor frecuencia luego de una dosis única fueron dolor en el lugar de la inyección, cefalea y fatiga. A excepción del enrojecimiento en adultos, las reacciones en el lugar de la inyección se informaron con mayor frecuencia luego de la administración de la vacuna Menactra que de la vacuna Menomune – A/C/Y/W-135.

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

Para una descripción del diseño y de la cantidad de participantes del estudio, [consulte

[Experiencia en estudios clínicos, Estudio de vacunación de refuerzo](#)]. El lugar de la inyección

y las reacciones sistémicas solicitadas con más frecuencia dentro de los 7 días de la

administración de la vacuna fueron dolor (60,2%) y mialgia (42,8%), respectivamente. Las tasas

generales de las reacciones en el lugar de la inyección solicitadas y de las reacciones sistémicas

solicitadas fueron similares a aquellas observadas en adolescentes y adultos luego de una dosis

única de la vacuna Menactra. La mayoría de las reacciones solicitadas fueron Grado 1 o 2 y se

resolvieron en el plazo de 3 días.

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

Para una descripción del diseño y de la cantidad de participantes del estudio, [consulte

[Experiencia en estudios clínicos, Administración de vacunas concomitantes](#)]. En el estudio

primario de seguridad, se inscribieron 1.378 niños de EE. UU. para recibir Menactra sola a los 9

meses de edad y Menactra más una o más vacunas de otro tipo que se administran habitualmente

(MMRV, PCV7, y HepA) a los 12 meses de edad (N=961). Otro grupo de niños recibió dos o más

vacunas administradas habitualmente (vacunas MMRV, PCV7, y HepA) (grupo de control,

N=321) a los 12 meses de edad. Los participantes que recibieron Menactra y las vacunas

concomitantes a los 12 meses de edad antes mencionadas informaron dolor a la palpación,

enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Menactra y en los lugares de las

inyecciones de vacunas concomitantes con frecuencias similares. El dolor a la palpación en el

lugar de la inyección fue la reacción más frecuente (48%, 39%, 46%, y 43% en los lugares de Menactra, MMRV, PCV7, y HepA, respectivamente). La irritabilidad fue la reacción sistémica más frecuente, reportada en el 62% de aquellos que recibieron Menactra más las vacunas concomitantes, y el 65% del grupo de control. [Consulte [Administración de vacunas concomitantes](#)].

En un estudio clínico aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico, realizado en EE. UU., en niños de entre 4 y 6 años de edad, Menactra se administró de la siguiente manera: 30 días después de la administración concomitante de DAPTACEL®, una vacuna acelular de toxoides diftérico, tetánico y pertúsico adsorbidos (Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed, DTaP), fabricada por Sanofi Pasteur Limited + IPOL®, vacuna de poliovirus inactivada (Poliovirus Vaccine Inactivated, IPV), fabricada por Sanofi Pasteur SA [Grupo A]; en forma concomitante con DAPTACEL, seguida 30 días después por IPV [Grupo B]; en forma concomitante con IPV, seguida 30 días después por DAPTACEL [Grupo C]. Se registraron las reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección en una tarjeta diario durante 7 días consecutivos después de cada vacunación. Para todos los grupos de estudio, la reacción local solicitada informada con mayor frecuencia en el lugar de la administración de Menactra fue dolor: el 52,2%, 60,9% y 56,0% de los participantes en los Grupos A, B y C, respectivamente. Para todos los grupos del estudio, la reacción sistémica informada con mayor frecuencia tras la administración de Menactra sola o con las respectivas vacunas concomitantes fue mialgia: el 24,2%, 37,3% y 26,7% de los participantes en los Grupos A, B y C, respectivamente. Se produjo

fiebre $>39,5^{\circ}\text{C}$ en $<1,0\%$ en todos los grupos. [Consulte [Administración de vacunas concomitantes](#)].

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

En un estudio clínico, se compararon las tasas de reacciones locales y sistémicas tras la administración de Menactra y la vacuna de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (Td) fabricada por Sanofi Pasteur Inc. [consulte [Experiencia en estudios clínicos](#) y [Administración de vacunas concomitantes](#) para la descripción del estudio].

El dolor en el lugar de la inyección se informó con más frecuencia luego de una vacuna Td que de una vacuna Menactra (71% frente a 53%). La tasa global de eventos adversos sistémicos fue superior cuando se administraron Menactra y la vacuna Td de manera concomitante que cuando se administró Menactra 28 días después de la vacuna Td (59% frente a 36%). En ambos grupos, las reacciones más frecuentes fueron cefalea (Menactra + vacuna Td, 36%; vacuna Td + placebo, 34%; Menactra sola, 22%) y fatiga (Menactra + vacuna Td, 32%; vacuna Td + placebo, 29%; Menactra sola, 17%). Se produjo fiebre $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ en $\leq 0,5\%$ de todos los grupos.

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

En un estudio clínico, se compararon las tasas de reacciones locales y sistémicas tras la administración de Menactra y Typhim Vi® [vacuna antitifoidea de polisacárido vi] (antitifoidea), producida por Sanofi Pasteur SA [consulte [Interacciones medicamentosas](#) y [Administración de vacunas concomitantes](#)] para una descripción de la vacuna administrada en forma concomitante,

el diseño del estudio y la cantidad de participantes. Más participantes experimentaron dolor luego de la vacuna antitifoidea que de la vacuna Menactra (antitifoidea + placebo, 76% frente a Menactra + antitifoidea, 47%). La mayoría (del 70% al 77%) de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección para ambos grupos en cualquier lugar de la inyección se informó como reacciones de Grado 1 y se solucionó dentro de los tres días posteriores a la vacunación. En ambos grupos, la reacción general más frecuente fue cefalea (Menactra + antitifoidea, 41%; antitifoidea + placebo, 42%; Menactra sola, 33%) y fatiga (Menactra + antitifoidea, 38%; antitifoidea + placebo, 35%; Menactra sola, 27%). No se informó la presencia de fiebre $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ni convulsiones en ningún grupo.

Experiencia post-comercialización

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

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Linfadenopatía

Trastornos en el sistema inmunitario

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

Trastornos en el sistema nervioso

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

Trastornos en el sistema musculoesquelético y tejido conjuntivo

Mialgia

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración

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

Estudio de seguridad post-comercialización

El riesgo de SGB después de recibir Menactra se evaluó en un estudio de cohorte retrospectivo de los EE. UU. que usó datos de reclamaciones de atención médica de 9.578.688 personas de 11 a 18 años de edad, de las cuales 1.431.906 (15%) recibieron Menactra. De los 72 casos de SGB confirmados por la historia clínica, ninguno había recibido Menactra en el término de 42 días antes de la aparición de los síntomas. Otros 129 posibles casos de SGB no pudieron confirmarse o se excluyeron debido a falta de información o a información insuficiente de la historia clínica. En

un análisis que tuvo en cuenta los datos faltantes, los cálculos del riesgo atribuible de SGB oscilaron entre 0 y 5 casos adicionales de SGB por cada 1.000.000 de personas vacunadas, en el término del período de 6 semanas después de la vacunación.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Administración concomitante con otras vacunas

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

Cuando sea necesario administrar Menactra y DAPTACEL en niños de entre 4 y 6 años de edad, deberá darse preferencia a la administración simultánea de las 2 vacunas, o bien a la administración de Menactra previo a la de DAPTACEL. Se ha comprobado que la administración de Menactra un mes después de DAPTACEL reduce las respuestas de anticuerpos meningocócicos frente a Menactra. No existen datos disponibles para evaluar la respuesta inmunitaria a Menactra administrada a niños de menor edad luego de DAPTACEL, como así

tampoco de la administración de Menactra a personas de <11 años de edad luego de otras vacunas que contengan toxoide diftérico [consulte [ESTUDIOS CLÍNICOS](#)].

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

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

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo en el cual se realiza un monitoreo de los desenlaces de los embarazos producidos en mujeres que estuvieron expuestas a Menactra durante el embarazo. Para enrolamiento o para obtener información sobre el registro, sírvase enviar un correo electrónico a SanofiPasteurPharmaco@sanofi.com o llame a Sanofi Pasteur al 1-800-822-2463.

Resumen de riesgos

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

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

Datos

Datos obtenidos en seres humanos

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

Datos obtenidos en animales

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

Lactancia

Resumen de riesgos

Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud deben considerarse en forma conjunta con la necesidad clínica de la madre de recibir Menactra y cualquier potencial efecto adverso en el

lactante que podría producirse a consecuencia de Menactra. No existen datos disponibles para evaluar los efectos de Menactra sobre el lactante o sobre la producción/secreción de leche.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

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

DESCRIPCIÓN

Menactra es una vacuna estéril, para la administración por vía intramuscular, que contiene antígenos de polisacáridos capsulares del serogrupo A, C, Y y W-135 de *N meningitidis* conjugados de manera individual con la proteína del toxoide diftérico. Las cepas A, C, Y W-135 de *N meningitidis* se cultivan en agar Mueller Hinton y en medios Watson Scherp que contienen ácido casamino. Los polisacáridos se extraen de las células de *N meningitidis* y se purifican mediante centrifugación, precipitación con detergente, precipitación con alcohol, extracción con disolventes y diafiltración. A fin de preparar los polisacáridos para su conjugación, se les despolimeriza, derivatiza y purifica mediante diafiltración. La toxina diftérica es un derivado del *Corynebacterium diphtheriae* que crece en un medio de cultivo modificado que contiene caseína

hidrolizada y se desintoxica utilizando formaldehído. La proteína del toxoide diftérico se purifica mediante diafiltración y fraccionamiento con sulfato de amonio. Los polisacáridos derivatizados se unen de forma covalente con el toxoide diftérico y se purifican mediante diafiltración en serie. Los cuatro componentes meningocócicos, presentes como glucoconjugados individuales específicos del serogrupo, componen la vacuna formulada final. Durante la elaboración, no se agrega ningún conservante o adyuvante. Cada dosis de 0,5 ml puede contener cantidades residuales de formaldehído de menos de 2,66 mcg (0,000532%), por cálculo. La potencia de Menactra se determina al cuantificar la cantidad de cada antígeno polisacárido que se conjuga con la proteína del toxoide diftérico y la cantidad de polisacárido no conjugado presente.

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

Ningún componente del frasco ampula contiene látex.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La presencia de anticuerpos meningocócicos anticapsulares bactericidas se ha asociado con la protección frente a la enfermedad meningocócica invasiva. Menactra induce la producción de

anticuerpos bactericidas específicos de los polisacáridos capsulares de los serogrupos A, C, Y y W-135.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia

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

La respuesta a la vacuna Menactra administrada a niños de 9 meses a 10 años de edad se evaluó según la proporción de participantes con un valor de anticuerpo SBA-H de 1:8 o mayor, para cada serogrupo. En personas de 11 a 55 años de edad, la respuesta a la vacuna Menactra se evaluó según la proporción de participantes con un aumento de cuatro veces o mayor de los valores de anticuerpo bactericida de referencia para cada serogrupo, según lo midió el SBA-BR. Para personas de 2 a 55 años de edad, la eficacia de la vacuna se dedujo a partir de la demostración de

la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EE. UU., la vacuna Menomune – A/C/Y/W-135 según se evaluó con el SBA.

Inmunogenicidad

Inmunogenicidad en niños de 9 a 23 meses de edad

En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), o con la vacuna MMRV (N=302), o con PCV7 (N=422). Para todos los participantes, se obtuvo suero aproximadamente 30 días después de la última vacunación. No hubo ninguna diferencia importante en las características demográficas entre los grupos de vacuna. El rango de mediana edad para la administración de la primera dosis de Menactra fue aproximadamente a los 9 meses de edad. En el estudio de inmunogenicidad primaria, los niños recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad, la mayoría de los participantes en grupos que recibieron la segunda dosis de Menactra sola o con vacunas pediátricas concomitantes alcanzaron valores de SBA-HC $\geq 1:8$ para todos los serogrupos. Los grupos que recibieron la segunda dosis de 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 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 los títulos promedios geométricos (TPG) del SBA-HC fueron altos para todos los serogrupos.

Se realizó un estudio adicional que evaluó la respuesta a 2 dosis de Menactra administradas ya sea a los 9 y 15 meses o a los 12 y 15 meses de edad. Luego de la segunda dosis de Menactra en el grupo de 9 a 15 meses de edad, los porcentajes de participantes con un valor de hSBA $\geq 1:8$ 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 Menactra (N=2.526) o Menomune – A/C/Y/W-135 (N=2.317). Para los grupos de todas las edades estudiados, se obtuvo suero antes y aproximadamente 28 días después de la vacunación. [Los procedimientos de enmascaramiento para las evaluaciones de seguridad se describen en la sección [REACCIONES ADVERSAS](#).]

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

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

Inmunogenicidad en niños de 2 a 10 años de edad

De los 1.408 niños inscritos de 2 a 10 años de edad, las respuestas inmunológicas evaluadas por el hSBA en un subconjunto de participantes que recibieron Menactra (de 2 a 3 años de edad, N=52; de 4 a 10 años de edad, N=84) y participantes que recibieron Menomune – A/C/Y/W-135 (de 2 a 3 años de edad, N=53; de 4 a 10 años de edad, N=84), los porcentajes de sujetos con un valor $\geq 1:8$ fueron constantemente más altos en el grupo de Menactra para los cuatro serogrupos.

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

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

Inmunogenicidad en adolescentes de 11 a 18 años de edad

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

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

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

Inmunogenicidad en adultos de 18 a 55 años de edad

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

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

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

Inmunogenicidad en adolescentes y adultos luego de la vacunación de refuerzo

Para una descripción del diseño y de la cantidad de participantes del estudio, [consulte

[Experiencia en estudios clínicos, Estudio de vacunación de refuerzo](#)]. Antes de volver a

vacunar, el porcentaje de participantes (n=781) con un valor de SBA-H $\geq$ 1:8 fue 64,5%, 44,2%, 38,7%, y 68,5% para los serogrupos A, C, Y, y W-135, respectivamente. Entre el subconjunto de

participantes del estudio (n=112) para quienes las respuestas de SBA-H en el día 6 fueron determinadas, 86,6%, 91,1%, 94,6%, y 92,0% alcanzaron un aumento de más de cuatro veces el valor de SBA-H para los serogrupos A, C, Y, y W-135, respectivamente. Las proporciones de los participantes (n=781) que alcanzaron un aumento de cuatro veces o más del valor de SBA-H en el día 28 fueron 95,0%, 95,3%, 97,1%, y 96% para los serogrupos A, C, Y, y W-135, respectivamente. Las proporciones de los participantes que alcanzaron un valor de SBA-H $\geq 1:8$ en el día 28 fueron >99% para cada serogrupo.

Administración de vacunas concomitantes

MMRV (o MMR+V) o PCV7

En un ensayo en los EE. UU., con un grupo control activo, 1.179 niños recibieron Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños recibieron Menactra de forma concomitante con MMRV (N=616), o MMR+V (N=48), o PCV7 (N=250). Otro grupo de niños de 12 meses de edad recibió MMRV+PCV7 (N=485). Se obtuvo suero aproximadamente 30 días después de las últimas vacunaciones. Las respuestas de anticuerpos frente al sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela en niños que recibieron Menactra y MMRV (o MMR y V) fueron equiparables a las respuestas de anticuerpos correspondientes en niños que recibieron MMRV y PCV7.

Cuando se administró Menactra de forma concomitante con la PCV7, no se alcanzaron los criterios de no inferioridad para comparaciones de la media geométrica de las concentraciones (Geometric Mean Concentration, GMC) de inmunoglobulina G (IgG) contra el neumococo (límite

superior del intervalo de confianza [IC] bilateral del 95% de la proporción de GMC ≤ 2) para 3 de 7 serotipos (4, 6B, 18C). En un subconjunto de participantes con suero disponible, los datos del valor de TPG del ensayo de la actividad opsonofagocítica contra el neumococo fueron coherentes con los datos de la GMC de IgG.

Vacuna Td

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

Typhim Vi

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

DAPTACEL e IPV

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

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

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

PRESENTACIÓN

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

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

ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

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

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Antes de la administración de Menactra, el profesional de atención médica debe informar al paciente, padre, tutor u otro adulto responsable acerca de los riesgos y beneficios potenciales para el paciente [consulte [REACCIONES ADVERSAS](#) y [ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES](#)]. Se debe indicar a los pacientes, padres o tutores que deben informar

cualquier reacción adversa sospechada al profesional de atención médica, quien debe informar estos eventos a Sanofi Pasteur Inc.

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

Información del producto en junio de 2018.

Fabricado por:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 EE. UU.

7289

SANOFI PASTEUR 