

MONOGRAFÍA DEL PRODUCTO

ADACEL®

**Vacuna adsorbida de toxoide tetánico,
toxoides diftérico reducido y tos ferina
acelular**

Suspensión inyectable

(Para inmunización activa contra tétanos, difteria y tos ferina)

Código ATC: J07AJ52

Sanofi Pasteur Limited

Toronto, Ontario, Canadá

aprobación:

2012

Fecha de

11 de junio

Control#: 149843

Índice

PARTE I: INFORMACION DE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD.....	5
RESUMEN DE INFORMACION DEL PRODUCTO.....	5
DESCRIPCION	5
INDICACIONES Y USO CLINICO.....	5
Pediátrico	6
Profilaxis del Tétanos en el Manejo de Heridas	6
CONTRAINDICACIONES.....	6
Hipersensibilidad	6
Trastornos Neurológicos Agudos	6
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	7
General.....	7
Hematológico.....	7
Inmune	7
Neurológico	7
Mujeres embarazadas.....	8
Mujeres lactantes	8
REACCIONES ADVERSAS	9
Reacciones adversas en el estudio clínico	9
Datos de la experiencia post-comercialización.....	11
INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS.....	12
Interacciones Vacuna- Medicamento.....	12
Administración concomitante de vacunas	12
DOSIFICACION Y ADMINISTRACION.....	13
Dosis recomendada	13
Administración.....	14
SOBREDOSIS.....	14
ACCION Y FARMACOLOGIA CLINICA.....	14
Duración del efecto	15
ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD.....	16
FORMAS DE DOSIFICACION, COMPOSICION Y ACONDICIONAMIENTO.....	16

Td526: Re-dosificación con ADACEL® 10 años después de una dosis previa de una vacuna de ADACEL® o ADACEL®-POLIO (Tdap-IPV).....	46
Inmunogenicidad	46
Seguridad	49
INFORMACION ADICIONAL RELEVANTE	50
Tétanos y difteria	50
Tos ferina	50
REFERENCIAS.....	51
PARTE III: INFORMACIÓN AL CONSUMIDOR.....	54
SOBRE ESTA VACUNA.....	54
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	54
INTERACCIONES CON ESTA VACUNA	55
USO PROPUESTO DE ESTA VACUNA	55
EFECTOS SECUNDARIOS Y QUE HACER CON ELLOS	55
COMO ALMACENARLA	55
REPORTE DE EFECTOS SECUNDARIOS SOSPECHADOS.....	55
MAS INFORMACION	56

ADACEL®

Vacuna adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular

INFORMACION DE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

RESUMEN DE INFORMACION DEL PRODUCTO

Vía de administración

Inyección intramuscular

Forma de dosificación / concentración

Suspensión inyectable

Cada 0,5 ml está formulado para contener:

Ingredientes activos

Toxoide tetánico, toxoide diftérico, pertussis acelular [toxoide pertúsico (TP), hemaglutinina filamentosa (FHA, pertactina (PRN), fimbrias tipos 2 y 3 (FIM)]

Ingredientes no medicinales clínicamente relevantes

Excipientes Fosfato de aluminio (adyuvante), 2-fenoxietanol

Residuos del proceso de elaboración: El formaldehído y glutaraldehído están presentes en cantidades en trazas. Para un listado completo ver FORMAS DE DOSIFICACIÓN, COMPOSICIÓN Y ACONDICIONAMIENTO.

DESCRIPCION

ADACEL® [Vacuna adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y pertussis acelular] es una suspensión blanca estéril, uniforme, turbia de toxoides de tétanos y difteria adsorbidos por separado sobre fosfato de aluminio, combinado con vacuna acelular contra la tos ferina y suspendida en agua para inyección. La vacuna contra la tos ferina acelular se compone de 5 antígenos de pertussis (TP, FHA, PRN y FIM).

INDICACIONES Y USO CLINICO

ADACEL® está indicada para la inmunización de refuerzo activa para la prevención de tétanos, difteria, pertussis (tos ferina) en personas de 4 años de edad y mayores.

En niños de 4 a 6 años de edad, ADACEL® se puede considerar como una alternativa para la quinta dosis de la vacuna contra el tétanos, difteria y tos ferina acelular (DTaP). Esos niños también deben recibir un refuerzo separada con la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) para completar las series de vacunación para esta edad, cuando esté indicado.

El NACI (Comité Asesor Nacional de Inmunización por sus siglas en inglés) ha publicado recomendaciones sobre los beneficios de la vacunación contra la tos ferina en adolescentes y adultos. (1) (2)

Las personas que han tenido tétanos, difteria o tos ferina deben ser vacunadas ya que estas infecciones clínicas no siempre confieren inmunidad. (3) Las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto asintomáticas como sintomáticas, deben ser vacunadas contra el tétanos, la difteria y la tos ferina de acuerdo con los programas estándar. (3)

ADACEL® no se utiliza para el tratamiento de enfermedades causadas por *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae* o infecciones por *Clostridium tetani*.

Pediátrico

ADACEL® no está indicado para la inmunización de niños menores de 4 años de edad.

Profilaxis del Tétanos en el Manejo de Heridas

La necesidad de inmunización activa con una preparación que contiene toxoide tetánico tal como la vacuna Td adsorbida o ADACEL®, con o sin inmunización pasiva con inmunoglobulina tetánica, depende tanto de la condición de la herida como de la historia de vacunación del paciente. (3) (ver DOSIFICACION Y ADMINISTRACION.)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

La reacción de hipersensibilidad sistémica conocida a cualquier componente de ADACEL®, o una reacción que pone en peligro la vida después de la administración previa de la vacuna o una vacuna que contenga uno o más de los mismos componentes, son contraindicaciones para la vacunación. (3) (4) (5) (ver RESUMEN DE INFORMACION DEL PRODUCTO). Debido a la incertidumbre en cuanto a qué componente de la vacuna puede ser responsable, ninguno de los componentes debe ser administrado. Alternativamente, estas personas pueden ser remitidas a un alergólogo para su evaluación si se consideran inmunizaciones adicionales.

Trastornos Neurológicos Agudos

La encefalopatía (por ejemplo, coma, disminución del nivel de conciencia, convulsiones prolongadas) dentro de los 7 días de una dosis previa de una vacuna que contenga pertussis no atribuible a otra causa identificable, es una contraindicación para la vacunación con cualquier vacuna que contenga pertussis (4), incluyendo ADACEL®.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

Antes de la administración de ADACEL®, los proveedores de cuidados médicos deben informar al receptor o al padre o tutor del receptor de los beneficios y riesgos de la vacunación, consultar sobre el estado de salud reciente del receptor, revisar el historial del receptor acerca de la posible hipersensibilidad a la vacuna o a vacunas similares, el historial previo de inmunización, la presencia de cualquier contraindicación para la inmunización y cumplir con los requisitos locales relativos a la información que debe proporcionarse al receptor/tutor antes de la inmunización.

Es extremadamente importante que el receptor, padre o tutor sea interrogado acerca de cualquier signo o síntoma de una reacción adversa después de una dosis previa de vacuna. (ver CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Las tasas y la gravedad de los eventos adversos en los que recibieron el toxoide tetánico están influenciadas por el número de dosis previas y el nivel de antitoxinas preexistentes. (3)

Al igual que con cualquier vacuna, ADACEL® no puede proteger al 100% de las personas vacunadas.

Precauciones relacionadas con la vía de administración: No administrar ADACEL® por inyección intravascular: asegurarse que la aguja no penetre un vaso sanguíneo.

Las vías de administración intradérmicas o subcutáneas no deben utilizarse.

ADACEL® no debe administrarse en las nalgas.

Enfermedades febriles y agudas: La vacunación se debe posponer en caso de una enfermedad febril aguda. (4) (5) Sin embargo, una enfermedad con fiebre de bajo grado generalmente no debería ser una razón para posponer la vacunación.

Hematológico

Debido a que cualquier inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la inyección en personas con algún trastorno hemorrágico, tal como hemofilia o trombocitopenia, o en personas con terapia anticoagulante, las inyecciones intramusculares con ADACEL® no se deben administrar a tales personas a menos que los beneficios potenciales sobrepasen el riesgo de administración. Si se toma la decisión de administrar cualquier producto mediante inyección intramuscular a tales personas, se debe administrar con precaución, con las medidas adoptadas para evitar el riesgo de formación de hematomas después de la inyección.

Inmune

Se debe evaluar la posibilidad de reacciones alérgicas en personas sensibles a los componentes de la vacuna. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad después del uso de ADACE® aún en personas sin antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la vacuna.

Al igual que con otros productos, la solución de cloruro de epinefrina (1:1.000) y otros agentes apropiados deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de que ocurra una reacción

anafiláctica o de hipersensibilidad aguda. (3) Los profesionales de la salud deben estar familiarizados con las recomendaciones para el manejo inicial de la anafilaxis en el marco no hospitalario, incluyendo un manejo apropiado de las vías aéreas. (3) Para obtener instrucciones sobre el reconocimiento y tratamiento de las reacciones anafilácticas, consulte la edición actual de la Guía Canadiense de Inmunización o visite el sitio web de Salud Canadá.

Las personas inmunocomprometidas (ya sea por enfermedad o tratamiento) pueden no alcanzar la respuesta inmune esperada. Si es posible, se debe considerar el retraso de la vacunación hasta después de la finalización de cualquier tratamiento inmunosupresor. (3) Sin embargo, la vacunación de personas con inmunodeficiencia crónica tal como infecciones por VIH está recomendada, aún si la respuesta inmune puede ser limitada. (3) (4)

Neurológico

ADACEL® no se debe administrar a individuos con trastornos neurológicos progresivos o inestable, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, hasta que se haya establecido un régimen de tratamiento, la condición se haya estabilizado y el beneficio sobrepase claramente el riesgo. (4) (6) (7)

Una revisión del Instituto de Medicina de EUA (IOM) encontró evidencia de una relación causal entre el toxoide tetánico y la neuritis braquial y el síndrome de Guillain Barré (GBS). (8) Sí el GBS ocurre dentro de los 6 meses de recibir la vacuna previa que contiene toxoide tetánico, la decisión de administrar ADACEL® o cualquier otra vacuna que contenga el toxoide tetánico, debe estar basada en una cuidadosa consideración de los beneficios potenciales y posibles riesgos. (4)

Se han reportado algunos casos de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, mononeuropatías periféricas y mononeuropatías craneales, después de vacunas que contienen toxoide tetánico y/o diftérico, aunque la OIM concluyó que la evidencia es inadecuada para aceptar o rechazar una relación causal entre estas condiciones y vacunación. (8)

Mujeres embarazadas

El efecto de ADACEL® sobre el desarrollo embrionario y fetal no ha sido evaluado. No se recomienda la vacunación durante el embarazo a menos que exista un riesgo definido de adquirir tos ferina. Debido a que la vacuna es inactivada, el riesgo para el embrión o para el feto es improbable. Los beneficios frente a los riesgos de la administración de ADACEL® durante el embarazo, se deben evaluar cuidadosamente cuando existe un alto riesgo probable de exposición a un contacto en el hogar o durante un brote en la comunidad.

Mujeres lactantes

No se ha evaluado el efecto de la administración de ADACEL® durante la lactancia. Debido a que ADACEL® es inactivada, cualquier riesgo para la madre o para el bebé es improbable. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto sobre los lactantes de la administración de ADACEL® a sus madres. Los riesgos y beneficios de la vacunación deben ser evaluados antes de tomar la decisión de inmunizar a una mujer lactante.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas en el estudio clínico

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra vacuna, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Sin embargo, la información sobre la reacción adversa de los ensayos clínicos proporciona una base para identificar los eventos adversos que parecen estar relacionados con el uso de la vacuna, y para aproximar las tasas de esos eventos.

Se evaluó la seguridad de ADACEL® en un total de 5.818 participantes que recibieron una sola dosis de ADACEL® en 6 ensayos clínicos (298 niños ≥ 4 años, 1.508 adolescentes, 2.842 adultos < 65 años de edad y 1.170 adultos ≥ 65 años de edad).

El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción más común solicitada en el lugar de la inyección. Muchas de las reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la vacunación, y su duración media fue menor de 3 días. La reacción sistémica más frecuente fue el cansancio en niños y cefalea en adolescentes y adultos (18-64 años). La mialgia fue la reacción sistémica más frecuentemente reportada entre adultos mayores ≥ 65 años. La fiebre fue reportada en menos del 10% de los vacunados. Estas reacciones por lo general fueron transitorias y de una intensidad leve a moderada. Además, en los adolescentes y en todos los adultos, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección y de reacciones sistémicas después de ADACEL®, fue comparable a la observada con la vacuna Td de refuerzo. En niños, las frecuencias observadas de reacciones en el sitio de inyección y fiebre después de ADACEL®, fueron significativamente menores que las observadas con QUADRACEL® (DTaP-IPV) cuando se administró como refuerzo a los 4 a 6 años de edad. Excepto por la fiebre, las tasas observadas para las reacciones sistémicas fueron comparables entre las dos vacunas. La frecuencia de las reacciones en el sitio de la inyección y de reacciones sistémicas reportadas en dos ensayos clínicos, se muestra en la Tabla 1.

Se reportaron dos eventos adversos graves durante el Estudio Td506, los cuales consideraron relacionados con la vacunación: un caso de migraña severa con parálisis facial unilateral y un diagnóstico de compresión del nervio en el cuello y el brazo izquierdo. Ambas condiciones se resolvieron espontáneamente o con tratamiento.

Tabla 1: Frecuencia (%) de Reacciones Solicitadas Observadas Dentro de 0 a 14 Días en Ensayos Clínicos en Niños, Adolescentes y Adultos, Después de una Dosis Única con ADACEL® (9) (10) (11) (12)

Reacciones solicitadas	Niños 4-6 años (N = 298)	Adolescentes 11-17 años (N = 1.184)	Adultos 18-64 años (N = 1.752)	Adultos ≥65 años (N = 1,153)
Reacciones en el sitio de inyección				
Dolor	39,6	77,8	65,7	43,0
Hinchazón	24,2	20,9	21,0	18,1
Eritema	34,6	20,8	24,7	24,3
Reacciones sistémicas				
Fiebre (≥38,0°C)	8,7	5,0	1,4	0,5
Dolor de cabeza	16,4	43,7	33,9	18,2
Náuseas	9,4	13,3	9,2	N.S.*
Diarrea	14,4	10,3	10,3	N.S.*
Vómito	8,1	4,6	3,0	N.S.*
Anorexia	21,5	N.S.*	N.S.*	N.S.*
Erupción	8,4	2,7	2,0	N.S.*
Dolor en el cuerpo o debilidad muscular† / Mialgia‡	6,4	30,4	21,9	28,4
Articulaciones adoloridas o hinchadas	4,0	11,3	9,1	N.S.*
Cansancio§ / Malestar**	31,5	30,2	24,3	17,2
Escalofríos	7,1	15,1	8,1	N.S.*
Hinchazón del ganglio linfático axilar	5,4	6,6	6,5	N.S.*

* No solicitado

† El dolor corporal o debilidad muscular fue el término solicitado en los ensayos en niños, adolescentes y adultos de 18 a 64 años.

‡ La mialgia fue el término solicitado en el ensayo en adultos ≥65 años.

§ El cansancio fue el término solicitado en los ensayos en niños, adolescentes y adultos de 18 a 64 años.

** El malestar fue el término solicitado en el ensayo en adultos ≥65 años.

Tabla 2: Frecuencia (%) de las Reacciones Solicitadas Observadas en Adolescentes y Adultos Después de la Re-administración de ADACEL® a los 5 y 10 años Respectivamente

Reacciones solicitadas	Re-administración de ADACEL	
	Después de 5 años*	Después de 10 años†
	Adolescentes y adultos 16-69 años (N = 544)	Adultos 20-72 años (N = 361)
Reacciones en el sitio de inyección		
Dolor	87,6	87,8
Eritema/Enrojecimiento	28,6	23,1
Hinchazón	25,6	20,5
Reacciones sistémicas		
Fiebre	6,5	4,2
Dolor de cabeza	53,2	40,6
Mialgia	61,0	60,1
Malestar general	38,2	29,4

* Reacciones adversas observadas dentro de 0 a 14 días después de la vacunación

† Reacciones adversas observadas dentro de 0 a 7 días después de la vacunación

Datos de la experiencia post-comercialización

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido reportados espontáneamente durante el uso post-comercialización de ADACEL®. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Las decisiones de incluir estos eventos en el etiquetado se basaron en uno o más de los siguientes factores: 1) gravedad del evento, 2) frecuencia del reporte, o 3) fortaleza de la conexión causal con ADACEL®.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción de hipersensibilidad (anafiláctica) (angioedema, edema, erupción, hipotensión)

Trastornos del sistema nervioso

Parestesia, hipoestesia. síndrome de Guillain- Barré, neuritis braquial, parálisis facial, convulsión, síncope, mielitis.

Trastornos cardiacos

Miocarditis

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Prurito, urticaria

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo

Miositis, espasmos musculares

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración

Tras la administración de ADACEL® en adolescentes y adultos se han notificado reacciones grandes en el lugar de inyección (> 50 mm) e hinchazón extensa de las extremidades desde el lugar de inyección, más allá de una o ambas articulaciones. Esas reacciones se inicial usualmente dentro de 24 - 72 horas después de la vacunación, pueden estar asociadas con eritema, calor, sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección y se resuelven espontáneamente dentro de 3 - 5 días. Este riesgo parece depender del número de dosis previas de una vacuna que contiene pertussis acelular

Moretones en el lugar de inyección, absceso estéril

Los médicos, las enfermeras y los farmacéuticos deben informar cualquier acontecimiento adverso temporalmente relacionado con la administración del producto de acuerdo con los requisitos locales, y al Departamento de Farmacovigilancia Global, Sanofi Pasteur Limited, 1755 Steeles Avenue West, Toronto, ON, M2R 3T4 Canadá. 1-888-621-1146 (teléfono) o 416-667-2435 (fax).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Interacciones Vacuna- Medicamento

Los tratamientos inmunosupresores pueden interferir con el desarrollo de la respuesta inmune esperada. (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Administración de vacuna concomitante

ADACEL® se puede administrar junto con una dosis de la vacuna contra la gripe, trivalente, inactivada, y con una dosis de vacuna contra la hepatitis B en niños de 11 a 12 años de edad.

Se evaluó el uso concomitante de ADACEL® y de la vacuna contra la gripe, trivalente inactivada, en un ensayo clínico que involucró 696 adultos entre 19 a 64 años de edad. Los perfiles de seguridad e inmunogenicidad en los adultos que recibieron las vacunas concomitantemente fueron comparables a los observados cuando las vacunas fueron administradas en ocasiones separadas con un mes de diferencia. (13)

Se evaluó el uso concomitante de ADACEL® y de la vacuna contra hepatitis B, en un ensayo clínico que involucró 269 adolescentes entre 11 a 12 años de edad. Los perfiles de seguridad e inmunogenicidad en los adolescentes que recibieron las vacunas concomitantemente fueron comparables a los observados cuando las vacunas fueron administradas en ocasiones separadas con un mes de diferencia. No se observó interferencia en las respuestas inmunes a ninguno de los antígenos de la vacuna cuando se administraron las vacunas ADACEL® y contra hepatitis B concomitantemente o por separado. (14)

Las vacunas administradas simultáneamente deben administrarse utilizando jeringas separadas en sitios de inyección separados y preferiblemente en miembros separados. ADACEL® no se debe mezclar en la misma jeringa con otros parenterales.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

Dosis recomendada

ADACEL® (0,5 ml) se debe administrar como una inyección de refuerzo por vía intramuscular.

La repetición de la dosificación con ADACEL® puede utilizarse para aumentar la inmunidad contra la difteria, el tétanos y la tos ferina a intervalos de 5 a 10 años. Para la repetición de la dosificación ver Eventos Adversos Parte I para la seguridad a los 5 y 10 años, y los Ensayos Clínicos de la Parte II - Estudio Td526 - para la inmunogenicidad a los 10 años. (15) (16)

El lugar indicado es dentro del músculo deltoides.

No se deben administrar dosis fraccionadas (dosis <0,5 ml). No se ha determinado el efecto de las dosis fraccionadas sobre la seguridad y eficacia.

Los profesionales de la salud deben consultar las pautas del NACI para la profilaxis del tétanos en el manejo rutinario de la herida que se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Uso recomendado en NACI de agentes inmunizantes en el manejo de heridas (3)

Historia de inmunización del tétanos	Heridas menores, limpias		Todas las otras heridas	
	Td*	TIG† (Humano)	Td*	TIG† (Humano)
Incierto o <3 dosis de una serie de inmunización‡	Si	No	Si	Si
≥3 dosis recibidas en una serie de inmunización‡	No§	No	No**	No††

* Toxoide tetánico y diftérico tipo adulto.

† Inmunoglobulina tetánica administrada en un sitio separado del Td.

‡ La inmunización primaria es al menos 3 dosis a intervalos apropiados de edad.

§ Si, sí >10 años desde su último refuerzo.

** Si, sí >5 años desde su último refuerzo.

†† Si, sí se sabe que las personas tienen un estado de inmunodeficiencia humoral significativo (por ejemplo, VIH, agammaglobulinemia) puesto que la respuesta inmune al toxoide tetánico puede ser sub-óptima.

Se debe hacer un intento exhaustivo para determinar si un paciente ha completado la inmunización primaria. Las personas que han completado la inmunización primaria contra el tétanos y que sufren heridas leves y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación que contiene toxoide tetánico si no han recibido toxoide tetánico en los 10 años anteriores. Para las heridas propensas al tétanos (es decir heridas contaminadas con suciedad, heces, tierra y saliva, heridas punzantes, avulsiones y heridas resultantes de misiles, aplastamiento, quemaduras o congelación), un refuerzo es apropiado si el paciente no ha recibido un toxoide tetánico dentro de los 5 años anteriores. (3)

Administración

Inspeccione si hay partículas extrañas y/o decoloración antes de usar. (ver DESCRIPCION).
Sí existen esas condiciones, no se debe administrar el producto.

Agite bien el vial hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. Limpie el tapón del vial con un germicida adecuado antes de retirar la dosis. No quite ni el tapón ni el sello metálico que lo sostiene en su lugar. Se debe usar una técnica aséptica. Use una aguja y una jeringa esterilizadas separadas, o una unidad estéril desechable para cada recipiente individual, para prevenir la transmisión de la enfermedad. Las agujas no se deben volver a tapar, sino deben eliminarse de acuerdo con las directrices de residuos biológicos. (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Antes de la inyección, la piel del lugar que va a ser inyectado debe limpiarse con un germicida adecuado. Administrar el volumen total de 0,5 ml por **vía intramuscular** (I.M.) El lugar de inyección indicado es el músculo deltoides.

Proporcione al paciente un registro de inmunización personal permanente. Además, es esencial que el médico o enfermera registre el historial de inmunización en el registro médico permanente de cada paciente. Este registro oficial permanente debe contener el nombre de la vacuna, la fecha en que se administró, la dosis, el fabricante y el número de lote.

SOBREDOSIS

Para el manejo de una sospecha de sobredosis de drogas, comuníquese con su Centro de Control de Envenenamiento.

ACCION Y FARMACOLOGIA CLINICA

Tétanos y difteria: El tétanos es una enfermedad aguda y a menudo mortal, causada por una neurotoxina extremadamente potente producida por *C. tetani*. La toxina causa disfunción neuromuscular, con rigidez y espasmos de los músculos esqueléticos. La protección contra la enfermedad atribuible a *C. tetani* se debe al desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra la toxina tetánica. Se considera que el nivel de antitoxina tetánica sérico de al menos 0,01 UI/ml, medido por el ensayo de neutralización, es el nivel protector mínimo. (4) (5) Se considera que un nivel de antitoxina tetánica de al menos 0,1 UI/ml, medido por el ELISA utilizado en estudios clínicos de ADACEL®, es protector para el tétanos. Los niveles de 1,0 UI/ml han estado asociados con protección a largo plazo.

Las de *C. diphtheriae* que producen la toxina diftérica, pueden causar enfermedad grave o mortal caracterizada por inflamación membranosa del tracto respiratorio superior y daño inducido por la

toxina del miocardio y del sistema nervioso. La protección contra la enfermedad atribuible a *C. diphtheriae* se debe al desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra la toxina diftérica. Un nivel de antitoxina de difteria en suero de 0,01 UI/ml es el nivel más bajo que proporciona cierto grado de protección. (4) (5) Los niveles de antitoxina de al menos 0,1 UI/ml, generalmente se consideran seroprotectores. (4) Los niveles de 1,0 UI/ml han estado asociados con protección a largo plazo. (5)

Tos ferina: La pertussis (tos ferina) es una enfermedad respiratoria causada por *B. pertussis*. Este cocobacilo Gram negativo produce una variedad de componentes biológicamente activos, aunque su papel en la patogénesis o la inmunidad a la tos ferina no ha sido claramente definido. El mecanismo de protección contra la enfermedad por *B. pertussis* no se conoce bien. Sin embargo, en un ensayo clínico realizado en Suecia (Ensayo de Eficacia Suecia I), se ha demostrado que los mismos componentes de pertussis que tiene ADACEL® (PT, FHA, PRN y FIM) previenen la tos ferina en lactantes con una eficacia protectora del 85,2%, usando la definición de caso de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (≥ 21 días consecutivos de tos paroxística con cultivo o confirmación serológica o vínculo epidemiológico para un caso confirmado). En el mismo estudio, la eficacia protectora contra la enfermedad leve fue 77,9%. Un estudio de contacto en el hogar que fue incluido en este ensayo de eficacia demostró que existían correlaciones estadísticamente significativas entre la protección clínica y la presencia de anticuerpos contra PT, PRN y FIM en sueros de con exposición previa. (17)

No se han identificado los niveles mínimos de anticuerpos séricos para componentes específicos de la vacuna contra la tos ferina, que confieren protección contra el desarrollo de la tos ferina clínica. Sin embargo, varios estudios han demostrado una correlación entre la presencia de respuestas de anticuerpos séricos a los componentes de la vacuna contra la tos ferina y la protección contra la enfermedad clínica. En ensayos clínicos con ADACEL®, en niños, adolescentes y adultos <65 años, el Título Medio Geométrico de las Concentraciones (GMC) después de la vacunación para todos los anticuerpos de pertussis, estuvieron consistentemente por encima de los de TRIPACEL® en el Ensayo de Eficacia I de Suecia. (9) (10) (13) (14) (18) Adultos mayores (≥ 65 años de edad) vacunados con una dosis única de ADACEL® alcanzaron GMC más bajos para algunos de los anticuerpos de la pertussis que los infantes que habían recibido 3 o 4 dosis de TRIPACEL®. Sin embargo, sus niveles de anticuerpos anti-pertussis después de la inmunización fueron 4,4 a 15,1 veces mayores que los niveles previos a la inmunización, lo que sugirió un grado mejorado de protección contra la tos ferina. (12)

Duración del efecto

El seguimiento a largo plazo de los niveles séricos de anticuerpo en adolescentes y adultos que recibieron una dosis única de ADACEL®, muestra que los niveles protectores para la antitoxina tetánica ($\geq 0,01$ UE/ml) y para la antitoxina diftérica ($\geq 0,01$ UI/ml) persisten en 99,2% y en 92,6% de los participantes, respectivamente, 10 años después de la vacunación. Aunque los niveles protectores contra la tos ferina aún no han sido claramente definidos, los niveles de anticuerpos contra la tos ferina permanecen 2 a 9 veces por encima de los niveles previos a la inmunización después de 5 años. Sin embargo, a los 10 años después de la vacunación, se observó que los niveles de anticuerpos contra la pertussis disminuyeron hacia niveles previos a la vacunación. (19) (20)

Se recomiendan los refuerzos del toxoide tetánico y diftérico cada 10 años (3). El seguimiento serológico y los datos de la repetición de la dosificación de ADACEL®, sugiere que puede utilizarse en lugar de la vacuna contra el tétanos y de toxoide diftérico para refuerzos en intervalos de 10 años en adultos.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Conservar a una temperatura entre 2° a 8°C (35° a 46°F). **No congelar.** Deseche el producto si se expuso a la congelación ($\leq 0^{\circ}\text{C}$).

ADACEL® ha demostrado que se mantiene estable a una temperatura superior a 8°C y hasta 25°C, por un máximo de 3 días (72 horas). Estos datos no son recomendaciones para el envío o almacenamiento, pero pueden orientar la decisión para el uso en caso de salidas temporales de la temperatura.

No usar después de la fecha de expiración.

FORMAS DE DOSIFICACION, COMPOSICION Y ACONDICIONAMIENTO

Formas de dosificación

ADACEL® se suministra en un vial como una suspensión blanca, estéril uniforme y turbia.

Composición

Cada dosis única (0,5 ml) contiene:

Ingredientes activos

Toxoide tetánico	5 Lf
Toxoide diftérico	2 Lf
Pertussis acelular	
Toxoide pertúsico (TP)	2,5 µg
Hemaglutinina filamentosa (FHA)	5 µg
Pertactina (PRN)	3 µg
Fimbria tipos 2 y 3 (FIM)	5 µg

Otros ingredientes

Excipientes

Fosfato de aluminio (adyuvante)	1,5 mg
2-fenoxietanol	0,6% v/v

Residuos del proceso de elaboración

El formaldehído y glutaraldehído están presentes en cantidades en trazas.

Acondicionamiento

ADACEL® se suministra en viales de vidrio de unidosis de 0,5 ml.

Los viales están hechos de vidrio Tipo 1. El sistema de envase cierre de ADACEL® está libre de látex (goma natural).

ADACEL® está disponible en empaque de:

1 vial unidosis 5
viales unidosis

Servicio de información sobre la vacuna: 1-888-621-1146 or 416-667-2779. Horario comercial: 8 a.m. a 5 p.m. Hora del Este, de lunes a viernes.

Monografía completa del producto disponible a petición o visite nuestro sitio web
www.sanofipasteur.ca Información del producto a partir de mayo de 2012.

Elaborado por:
Sanofi Pasteur Limited
Toronto, Ontario, Canadá

R11-0512 Canadá

PARTE II: INFORMACION CIENTIFICA

INFORMACION FARMACEUTICA

Ingrediente activo

Nombre propio: Vacuna adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular

Características del producto

ADACEL® es una suspensión blanca estéril, uniforme, turbia de toxoides de tétanos y difteria adsorbidos por separado sobre fosfato de aluminio, combinado con vacuna acelular contra la tos ferina y suspendida en agua para inyección. La vacuna contra la tos ferina acelular se compone de 5 antígenos de pertussis purificados (TP, FHA, PRN y FIM).

C. diphtheriae se cultiva en medio de crecimiento de Mueller modificado. (21) Después de la purificación por fraccionamiento con sulfato de amonio, la toxina diftérica es detoxificada con formaldehído y diafiltrada. *C. tetani* se cultiva en medio casamino ácido Mueller-Miller modificado sin infusión de corazón de res. (22) La toxina tetánica se detoxifica con formaldehído y se purifica mediante fraccionamiento y diafiltración con sulfato de amonio. Los toxoides diftérico y tetánico son adsorbidos individualmente en fosfato de aluminio.

Los 5 componentes de la vacuna contra la tos ferina acelular se obtienen de cultivos de *B. pertussis* desarrollados en un medio de Stainer-Scholte (23), modificado por adición de casamino ácidos y dimetil-beta-ciclodextrina. El toxoide pertúsico (TP), la hemaglutinina filamentosa (FHA) y la pertactina (PRN) son aislados por separado del sobrenadante del medio de cultivo. Las fimbrias tipos 2 y 3 (FIM) se extraen de las células bacterianas. Estos antígenos se purifican mediante filtración secuencial, precipitación con sal, ultrafiltración y cromatografía. El TP se detoxifica con glutaraldehído y la FHA se trata con formaldehído, y los aldehídos residuales se eliminan por diafiltración. Los antígenos individuales se adsorben por separado en fosfato de aluminio.

Los componentes adsorbidos de difteria, tétanos y pertussis acelular se combinan con fosfato de aluminio (como adyuvante), 2-fenoxietanol (como excipiente) y agua para inyección.

Cuando se prueba en cobayos, el componente tetánico induce al menos 2 unidades neutralizantes/ml de suero, y el componente diftérico induce al menos 0,5 unidades neutralizantes/ml de suero. La potencia de los componentes de la vacuna contra la tos ferina acelular se evalúa por la respuesta de anticuerpo de cobayos inmunizados a TP, FHA, PRN y FIM, medido por el ensayo inmunoabsorbente ligado a la enzima (ELISA).

ENSAYOS CLINICOS

Tabla 4: Resumen de la demografía y diseño del estudio de los ensayos con ADACEL®

Estudio #	Diseño del ensayo	Dosificación, vía de administración y duración	Sujetos del estudio* (N = ITT†)	Rango de edad	Sexo
TC9704	Estudio aleatorio, controlado, doble ciego, multicéntrico, comparativo, con Td usado como control.	1 dosis 0,5 ml I.M.	Adolescentes (N = 55) Adultos (N = 394)	12,6 - 54,7 años	Masculino (N = 145) Femenino (N = 304)
Td508	Estudio aleatorio, controlado, doble ciego modificado, multicéntrico, comparativo con DTaP-IPV usado como control.	1 dosis 0,5 ml I.M.	Niños (N = 298)	4,0-6,6 años	Masculino (N = 144) Femenino (N = 154)
Td506	Estudio aleatorio, controlado, doble ciego, multicéntrico, comparativo con Td usado como control.	1 dosis 0,5 ml I.M.	Adolescentes (N = 1,184) Adultos (N = 1,752)	11,0 - 64,9 años	Masculino (N = 1,202) Femenino (N = 1,734)
Td515	Estudio aleatorio, controlado, doble ciego modificado, multicéntrico de la seguridad e inmunogenicidad en personas ≥65 años.	1 dosis 0,5 ml I.M.	Adultos (N = 1,170)	65-95 años	Machos (N = 591) Femenino (N = 579)
TD9805	Estudio aleatorio, controlado, abierto, de un solo centro con la vacuna contra la hepatitis B concomitante.	1 dosis 0,5 ml I.M.	Adolescentes (N = 269)	11,0 - 11,8 años	Masculino (N = 145) Femenino (N = 124)
Td502	Estudio aleatorio, controlado, abierto, multicéntrico con la vacuna contra la gripe concomitante.	1 dosis 0,5 ml I.M.	Adultos (N = 696)	19,1 - 64,7 años	Masculino (N = 281) Femenino (N = 415)
Td526	Estudio multicéntrico, fase IV, abierto, para evaluar la inmunogenicidad y seguridad en adultos, después de la re-dosificación 10 años después de una dosis previa de la vacuna Tdap o Tdap-IPV	0,5 ml I.M.	Adultos (N=743)	20,0 - 72,0 años	Masculinos (N=297) Femenino (N = 446)

* Todos los estudios requerían que los participantes estuvieran en buen estado de salud y no hubieran sido vacunados contra la difteria, el tétanos o la tos ferina en los últimos 5 años.

† La población de intensión del tratamiento (ITT) incluye a todos los participantes que fueron asignados aleatoriamente y recibieron ADACEL®.

Eficacia

Se han definido correlaciones serológicas de protección para la difteria y el tétanos. La eficacia del toxoide tetánico y del toxoide diftérico usados en ADACEL® fue inferida por la demostración de que las respuestas inmunes a esos antígenos alcanzan los niveles previamente establecidos como protectores ($\geq 0,1$ UI/ml). (4) (5) La evidencia de eficacia también se midió demostrando que las respuestas séricas de difteria y tétanos para ADACEL® no eran inferiores a las observadas en Td506 con las vacunas Td.

La eficacia de los antígenos de pertussis utilizados en ADACEL® se dedujo basándose en una comparación de los niveles de anticuerpos de pertussis logrados en los receptores de una dosis de refuerzo único de ADACEL®, con los obtenidos en lactantes después de una serie primaria de 3 dosis con TRIPACEL® [Toxoides diftérico y tetánico y Vacuna adsorbida contra la tos ferina acelular - DTaP] En el ensayo de Eficacia Suecia I, TRIPACEL® mostró que le confiere una eficacia protectora de 85,2% (95% IC: 80,6%, 88,8%) frente a la pertussis definida por la OMS (21 días de tos paroxística con infección por *B. pertussis* confirmada en laboratorio). (18) La eficacia protectora frente a la tos ferina leve (definida como al menos un día de tos con infección por *B. pertussis* confirmada por laboratorio) fue del 77,9% (IC del 95%: 72,6%, 82,2%). (18) (19) Las formulaciones de pertussis acelular para ADACEL® y TRIPACEL® se diferencian solo en la cantidad de TP (2,5 µg en ADACEL® frente a 10 µg en TRIPACEL®). Las respuestas de anticuerpos contra la tos ferina en los 5 estudios clínicos realizados en niños, adolescentes y adultos de 19 a 64 años de edad, demuestran que una dosis de refuerzo de ADACEL® da como resultado respuestas robustas de anticuerpos a todos los antígenos de pertussis y niveles de anticuerpos post-inmunización que son algunas veces mayores que los encontrados como protectores en el ensayo de Eficacia I de Suecia (es decir, $>86,6$ UE/ml para anti-PT, $> 40,0$ UE/ml para anti-FHA, > 108 UE/ml para anti-PRN y > 341 UE/ml para anti-FIM medida en un subconjunto de sueros del Ensayo de Eficacia I de Suecia que se probó contemporáneamente con muestras del Ensayo Clínico Td506 en el mismo laboratorio usando el mismo ensayo validado). Adultos mayores (≥ 65 años) vacunados con una dosis única de ADACEL® alcanzaron GMC más bajos para algunos de los anticuerpos de la pertussis que los infantes que habían recibido 3 o 4 dosis de TRIPACEL®. Sin embargo, sus niveles de anticuerpos anti-pertussis después de la inmunización fueron 4,4 a 15,1 veces mayores que los niveles previos a la inmunización, lo que sugirió un grado mejorado de protección contra la tos ferina. (12)

Evaluación de la seguridad

La seguridad se evaluó comparando las tasas de reacciones solicitadas en el sitio de inyección y las reacciones sistémicas solicitadas, así como los eventos adversos no solicitados entre los grupos de vacunas. Los participantes fueron monitoreados para la seguridad clínica inmediatamente después de la inmunización y durante 1 a 6 meses después de la inmunización. La comparabilidad de los perfiles de seguridad se evaluó usando las tasas de reacciones solicitadas en el sitio de la inyección y reacciones sistémicas solicitadas que ocurrieron dentro de los intervalos designados después de la vacunación. En TC9704 y TD9805 esos intervalos fueron 0 a 24 horas, 24 a 72 horas (3 días), y >72 horas (3 días) a 14 días después de la vacunación (8 días en TC9704). Para Td506, Td502 y Td508 los intervalos consistieron en 0 a 3 días, 4 a 14 días y 0 a 14 días. Para Td515 los intervalos consistieron en 0 a 3 días, 0 a 7 días y 0 a 14 días. cada tipo de evento adverso fue clasificado de acuerdo con el grado de severidad.

TC9704: Comparación de ADACEL® con la vacuna Td

En TC9704, un total de 749 fueron asignados aleatoriamente a 5 grupos de tratamiento: 449 (55 adolescentes de 12 a 17 años de edad y 394 adultos de 18 a 54 años de edad) recibieron una dosis única de 1 a 3 lotes de ADACEL® de estudios clínicos; 151 (20 adolescentes y 131 adultos) recibieron una dosis única de Td adsorbido (elaborado por Sanofi Pasteur Limited) el Día 0 y Pertussis acelular monovalente administrada por separado 1 mes después; mientras que 149 (17 adolescentes y 132 adultos) recibieron la Pertussis acelular y Td en el orden inverso.. Un subgrupo de adultos y adolescentes vacunados fueron seguidos hasta por 1 (N = 200), 3 (N = 208), 5 años (N = 189), 8 (N= 162) y 10 años (N= 144) después de recibir una dosis única de ADACEL®, para la evaluación de la persistencia del anticuerpo. (19)

Inmunogenicidad y persistencia del anticuerpo

Todos los que recibieron ADACEL® (100%) alcanzaron niveles de antitoxina tetánica $\geq 0,10$ UI/ml, mientras que más del 85% tenían títulos de antitoxina diftérica $\geq 0,10$ UI/ml. No se observaron diferencias en las respuestas inmunes a los toxoides tetánico o diftérico entre los grupos de vacuna Td y ADACEL®. El perfil de anticuerpo a largo plazo sugirió que la protección contra la difteria y el tétanos se mantiene durante al menos 10 años después de una administración de refuerzo de ADACEL® en adolescentes y adultos. La respuesta de la tos ferina a ADACEL® también fue robusta, y los anticuerpos persistieron en niveles detectables mayores que los niveles previos a la inmunización por 10 años. La Tabla 4 resume los hallazgos para la difteria y el tétanos, y la Tabla 5 los hallazgos para la tos ferina.

Tabla 5: Difteria y tétanos - Persistencia de los índices de seroprotección en niveles $\geq 0,01$ UI/ml y $\geq 0,10$ UI/ml, en el Estudio TC9704 (19)

Antígeno	Visita	$\geq 0,01$ (UI/ml) *		% $\geq 0,10$ (UI/ml) *	
		N†	%	N†	%
Difteria	Antes	449	81,1	449	28,3
	1 mes después	446	98,0	446	85,0
	1 año después	198	97,0	198	67,7
	3 años después	203	97,0	203	60,1
	5 años después	178	93,3	178	52,2
	8 años después	151	94,7	151	53,0
	10 años después	135	92,6	135	48,9
Tétanos	Antes	448	98,9	448	96,9
	1 mes después	446	100,0	446	100,0
	1 año después	196	100,0	196	100,0
	3 años después	201	100,0	201	100,0
	5 años después	174	100,0	174	99,4
	8 años después	146	99,3	146	98,6
	10 años después	131	99,2	131	99,2

* UI/ml para la difteria; UE/ml para el tétanos

† Población por-protocolo

Tabla 6: Antígenos pertúsicos - Persistencia de la Media de títulos geométricos (GMC) en los que recibieron ADACEL® en el Estudio TC9704

Antígeno	Visita	N*	GMC
TP (UE/ml)	Pre-	439	8,92
	1 mes después	445	144,02
	1 año después	200	55,14
	3 años después	208	49,12
	5 años después	189	43,85
	8 años después	150	23,47
	10 años después	123	20,60
FHA (UE/ml)	Pre-	449	23,68
	1 mes después	446	332,62
	1 año después	200	112,44
	3 años después	208	63,70
	5 años después	189	47,46
	8 años después	161	60,37
	10 años después	142	39,63
PRN (UE/ml)	Pre-	449	5,09
	1 mes después	446	278,58
	1 año después	200	78,45
	3 años después	207	78,56
	5 años después	189	38,17
	8 años después	159	42,59
	10 años después	144	40,38
FIM (UE/ml)	Pre-	449	20,09
	1 mes después	446	985,27
	1 año después	200	300,08
	3 años después	207	229,44
	5 años después	189	194,90
	8 años después	161	152,45
	10 años después	143	128,43

* Población por-protocolo – grupos combinados

Td506: Comparación de ADACEL® con la vacuna Td en un ensayo a gran escala

En Td506, 4.480 participantes fueron estratificados en 5 rangos de edad (1 a 13, 14 a 17, 18 a 28, 29 a 48, 49 a 64 años) y luego asignados al azar para recibir ADACEL® o Td adsorbido (fabricado por Sanofi Pasteur Limited) con licencia en los Estados Unidos. Se utilizó un diseño doble ciego modificado ("observador ciego") en Td506, ya que ADACEL® se suministra en viales de dosis única, mientras que Td adsorbido se suministra en viales multidosis. Un total de 4.301 participantes fueron vacunados en 2 grupos de tratamiento: 2.936 (1.184 adolescentes de 11 a 17 años y 1.752 adultos de 18 a 64 años de edad) recibieron una dosis única de ADACEL®; y 1.365

(792 adolescentes de 11 a 17 años de edad y 573 adultos de 18 a 64 años de edad) recibieron una dosis de la vacuna Td.

Inmunogenicidad

Para la población de adolescentes y de adultos se demostró que los índices de seroprotección post-vacunación contra la difteria y el tétanos ($\geq 0,1$ UI/ml) alcanzadas con ADACEL®, no eran inferiores a las de la vacuna Td (es decir, los límites más bajos de los IC del 95% de dos colas para las diferencias en las tasas de seroconversión a $>0,1$ UI/ml, ADACEL® menos la vacuna Td, dentro de cada grupo etario son

$> -10\%$). Todos los adolescentes y adultos (100%) vacunados con ADACEL® alcanzaron niveles de seroprotección de la antitoxina tetánica, mientras que los índices de seroprotección contra la difteria fueron 99,8% y 94,1% en los adolescentes y adultos, respectivamente. (Ver la Tabla 6).

Tabla 7: Niveles de antitoxina tetánica y tasas de respuesta del refuerzo para adolescentes y adultos en el Estudio Td506 (10)

			Antitoxina tetánica (UI/ml)				
			Pre-vacunación		1 mes después de la vacunación		
Grupo etario (años)	Vacuna	N*	% $\geq 0,10$ (IC 95%)	% $\geq 1,0$ (IC 95%)	% $\geq 0,10$ (IC 95%)	% $\geq 1,0$ (IC 95%)	% refuerzo† (IC 95%)
11-17	ADACEL®	527	99,6 (98,6, 100,0)	44,6 (40,3, 49,0)	100,0‡ (99,3, 100,0)	99,6§ (98,6, 100,0)	91,7 (89,0, 93,9)
	Td	516	99,2 (98,0, 99,8)	43,8 (39,5, 48,2)	100,0 (99,3, 100,0)	99,4 (98,3, 99,9)	91,3 (88,5, 93,6)
18-64	ADACEL®	742-743	97,3 (95,9, 98,3)	72,9 (69,6, 76,1)	100,0‡ (99,5, 100,0)	97,8§ (96,5, 98,8)	63,1 (59,5, 66,6)
	Td	509	95,9 (93,8, 97,4)	70,3 (66,2, 74,3)	99,8 (98,9, 100,0)	98,2 (96,7, 99,2)	66,8 (62,5, 70,9)

* N = número de participantes en la población por-protocolo con datos disponibles.

† La respuesta al refuerzo se define como: Un aumento de cuatro veces en la concentración de anticuerpos, si la concentración previa a la vacunación era igual o inferior al valor de corte, y un aumento de dos veces en la concentración de anticuerpos si la concentración previa a la vacunación estaba por encima del valor de corte. El valor de corte para el tétanos fue 2,7 UI/ml.

‡ Los índices de seroprotección a $\geq 0,10$ UI/ml y las tasas de respuesta al refuerzo para ADACEL® no fueron inferiores a las de la vacuna Td (los límites inferiores de los ICs del 95% de dos colas para las diferencias en las tasas de seroconversión a $>0,1$ UI/ml, vacuna ADACEL® menos la vacuna Td, dentro de cada grupo de edad son $> -10\%$).

§ Los índices de seroprotección a $\geq 1,0$ UI/ml no fueron definidos prospectivamente como un punto final primario.

Tabla 8: Niveles de antitoxina diftérica y tasas de respuesta del refuerzo para adolescentes y adultos en el Estudio Td506 (10)

			Antitoxina diftérica (UI/ml)				
			Pre-vacunación		1 mes después de la vacunación		
Grupo etario (años)	Vacuna	N*	% $\geq 0,10$ (IC 95%)	% $\geq 1,0$ (IC 95%)	% $\geq 0,10$ (IC 95%)	% $\geq 1,0$ (IC 95%)	% refuerzo† (IC 95%)
11-17	ADACEL®	527	72,5 (68,5 76,3)	15,7 (12,7 19,1)	99,8‡ (98,9, 100,0)	98,7§ (97,3, 99,5)	95,1‡ (92,9, 96,8)
	Td	515-516	70,7 (66,5 74,6)	17,3 (14,1 20,8)	99,8 (98,9, 100,0)	98,4 (97,0, 99,3)	95,0 (92,7, 96,7)
18-64	ADACEL®	739-741	62,6 (59,0 66,1)	14,3 (11,9 17,0)	94,1‡ (92,1, 95,7)	78,0§ (74,8, 80,9)	87,4‡ (84,8, 89,7)
	Td	506-507	63,3 (59,0 67,5)	16,0 (12,9 19,5)	95,1 (92,8, 96,8)	79,9 (76,1, 83,3)	83,4 (79,9, 86,5)

* N = número de participantes en la población por-protocolo con datos disponibles.

† La respuesta al refuerzo se define como: Un aumento de cuatro veces en la concentración de anticuerpos, si la concentración previa a la vacunación era igual o inferior al valor de corte, y un aumento de dos veces en la concentración de anticuerpos si la concentración previa a la vacunación estaba por encima del valor de corte. El valor de corte para la difteria fue 2,56 UI/ml.

‡ Los índices de seroprotección a $\geq 0,10$ UI/ml y las tasas de respuesta al refuerzo para ADACEL® no fueron inferiores a las de la vacuna Td (los límites inferiores de los ICs del 95% de dos colas para las diferencias en las tasas de seroconversión a $> 0,1$ UI/ml, vacuna ADACEL® menos la vacuna Td, dentro de cada grupo de edad son $> -10\%$).

§ Los índices de seroprotección a $\geq 1,0$ UI/ml no fueron definidos prospectivamente como un punto final primario.

Los estudios seroepidemiológicos han demostrado un claro efecto del aumento de la edad en la disminución de los títulos de anticuerpos contra la difteria y el tétanos. (24) (25) Esta tendencia relacionada con la edad se observó para la difteria usando los índices de seroprotección antes y después de la vacunación ($\geq 0,1$ UI/ml) y los GMC, y fue similar para los que recibieron ADACEL® y los que recibieron la vacuna Td. Para el tétanos, los índices de seroprotección no disminuyeron con el aumento de la edad. Todos los participantes que recibieron ADACEL®, y todos, excepto 1 participante que recibió la vacuna Td, lograron niveles de seroprotección del tétanos ($\geq 0,1$ UI/ml) después de la vacunación.

Los GMC para los antígenos pertúsicos TP, FHA, PRN y FIM, antes de la vacunación y a 1 mes después de la vacunación, se presentan en la Tabla 8. Los adolescentes alcanzaron GMC y

tasas de respuesta al refuerzo un poco más altas después de la vacunación que los adultos. Los adultos más jóvenes (18 - 48 años) tendieron a alcanzar GMC y tasas de respuesta al refuerzo más altas después de la vacunación que los adultos mayores (49 - 64 años). Sin embargo, para la población completa de 11 a 64 años de edad, los GMC de la pertussis para cada antígeno mostraron aumentos robustos después de la vacunación con ADACEL®.

Los GMC del anticuerpo pertúsico para ADACEL®, fueron consistentemente mayores que los niveles del Ensayo de Eficacia I de Suecia.

(18) para todos los antígenos pertúsicos, tanto para los adultos como para los adolescentes, así como para la población completa del estudio, 11 a 64 años. (ver la Tabla 8)

Tabla 9: GMC del anticuerpo pertúsico en adolescentes y adultos que recibieron ADACEL® en el Estudio Td506 (10)

	Grupo etario (años)	Pre-vacunación		Post-vacunación	
		N	GMC (UE/ml)	N	GMC (UE/ml)
Anti-PT	Adolescentes	527	14,5	524	309
	Adulto	741	12,5	741	179
Anti-FHA	Adolescentes	527	19,5	526	215
	Adulto	741	18,1	741	193
Anti-PRN	Adolescentes	526	10,0	526	345
	Adulto	741	8,5	741	342
Anti-FIM	Adolescentes	527	25,8	526	1.792
	Adulto	741	28,6	741	853

Tabla 10: Relación de GMC de anticuerpos pertúsicos¥ observadas un mes después de una dosis de ADACEL® en adolescentes y adultos, en comparación con las observadas en lactantes un mes después de la vacunación a los 2, 4 y 6 meses de edad en el ensayo de eficacia con TRIPACEL®

	Adolescentes	Adultos
	ADACEL®*/TRIPACEL®† Relación GMC (IC de 95%)	ADACEL®‡/TRIPACEL®† Relación GMC (IC de 95%)
Anti-PT	3,6 (2,8, 4,5)§	2,1 (1,6, 2,7)§
Anti-FHA	5,4 (4,5, 6,5)§	4,8 (3,9, 5,9)§
Anti-PRN	3,2 (2,5, 4,1)§	3,2 (2,3, 4,4)§
Anti-FIM	5,3 (3,9, 7,1)§	2,5 (1,8, 3,5)§

¥ Los GMC de anticuerpo, medidas en unidades ELISA se calcularon por separado para los lactantes, adolescentes y adultos.

* N = 524 a 526, número de adolescentes en la población por-protocolo con datos disponibles para ADACEL®.

† N = 80, número de lactantes que recibieron TRIPACEL® con datos disponibles después de la dosis 3 (suero del Ensayo de Eficacia I de Suecia probado simultáneamente con las muestras del Ensayo Clínico Td506).

‡ N = 741, número de adultos en la población por-protocolo con datos disponibles para ADACEL®.

§ Los GMC después de la vacuna ADACEL no fueron inferiores a los GMC después de TRIPACEL® (límite inferior del IC de 95% en la relación de GMC para ADACEL® dividido por TRIPACEL® >0,67).

Tabla 11: Respuestas de refuerzo a los antígenos pertúsicos observados un mes después de la dosis de ADACEL® en adolescentes y adultos (8)

	Adolescentes		Adultos		Tasas predefinidas aceptables* %†
	N‡	% (IC 95%)	N‡	% (IC 95%)	
Anti-PT	524	92,0 (89,3, 94,2)	739	84,4 (81,6, 87,0)	81,2
Anti-FHA	526	85,6 (82,3, 88,4)	739	82,7 (79,8, 85,3)	77,6
Anti-PRN	525	94,5 (92,2, 96,3)	739	93,8 (91,8, 95,4)	86,4
Anti-FIM	526	94,9 (92,6, 96,6)	739	85,9 (83,2, 88,4)	82,4

* La tasa de respuesta aceptable para cada antígeno se definió como el límite inferior del IC del 95% para que la tasa no fuera más del 10% menor que la tasa de respuesta observada en ensayos clínicos previos.

† Una respuesta de refuerzo para cada antígeno se definió como un aumento de cuatro veces en la concentración de anticuerpos si la concentración previa a la vacunación era igual o inferior al valor de corte, y un aumento de dos veces en la concentración del anticuerpo si la concentración previa a la vacunación estaba por encima del valor de corte. Los valores de corte para los antígenos de pertussis se establecieron sobre la base de datos de anticuerpos tanto de adolescentes como de adultos, en ensayos clínicos previos. Los valores de corte fueron 85 UE/ml para TP, 170 UE/ml para FHA, 115 UE/ml para PRN y 285 UE/ml para FIM.

‡ N = número de participantes en la población por-protocolo con datos disponibles.

Persistencia de anticuerpos

En el estudio Td506, 299 adolescentes (de 11 a 17 años) y 349 adultos (de 18 a 64 años) vacunados con ADACEL®, y 282 adolescentes y 287 adultos vacunados con vacuna Td fueron seguidos durante 1 año y 3 años después de la vacunación, para medir la persistencia de los niveles de anticuerpos contra los antígenos de la vacuna. A 1 año después de la vacunación, los índices de seroprotección para el tétanos y la difteria permanecieron muy altos, casi en el 100% para todos los grupos etarios. Para los anticuerpos contra la tos ferina, los niveles también son consistentemente altos, superando los títulos previos a la vacunación y sugieren una eficacia protectora continua. Aunque siguió habiendo una disminución de todos los anticuerpos entre 1 y 3 años después de la vacunación, los índices de seroprotección para el tétanos y la difteria se mantuvieron altos (> 95% a un nivel de anticuerpos $\geq 0,01$ UI/ml para todos los grupos etarios) a 3 años después de la vacunación. Para la tos ferina, los niveles de anticuerpo a los 3 años después de la vacunación, aún son sustancialmente mayores que los niveles previos a la vacunación. El perfil de anticuerpos a largo plazo observado en este estudio, indica que la protección contra la difteria, el tétanos y la tos ferina se mantiene a 1 y 3 años después de la administración de una dosis única de refuerzo a adolescentes (11-17 años) y adultos (18 - 64 años) de ADACEL®. La Tabla 11 resume los hallazgos para el tétanos y la difteria. La Tabla 13 resume los hallazgos para los antígenos de la pertussis.

Tabla 12: Difteria y tétanos - Persistencia de índices de seroprotección en niveles $\geq 0,01$ UI/ml y $\geq 0,1$ IU/ml, en el Estudio Td506 (26)

Antígeno	Hora	Edad en años	ADACEL®			Vacuna Td		
			N*	% $\geq 0,01$ UI/ml	% $\geq 0,1$ UI/ml	N*	% $\geq 0,01$ UI/ml	% $\geq 0,1$ UI/ml
Difteria	Pre-	11 - 17	227	100,0	70,5	186	100,0	76,3
		18 - 64	225	89,3	60,9	182	91,2	59,3
	1 mes	11 - 17	227	100,0	100,0	186	100,0	100,0
		18 - 64	225	97,8	93,3	182	98,4	91,8
	1 año	11 - 17	227	100,0	99,6	186	100,0	100,0
		18 - 64	225	96,9	88,4	182	98,4	90,7
	3 años	11 - 17	227	100,0	96,9	186	100,0	97,8
		18 - 64	225	95,6	81,3	182	97,3	84,1
Tétanos	Pre-	11 - 17	227	100,0	99,6	186	100,0	98,9
		18 - 64	225	100,0	97,3	182	99,5	95,1
	1 mes	11 - 17	227	100,0	100,0	186	100,0	100,0
		18 - 64	225	100,0	100,0	182	100,0	100,0
	1 años	11 - 17	227	100,0	100,0	186	100,0	100,0
		18 - 64	224	100,0	100,0	182	100,0	100,0
	3 años	11 - 17	227	100,0	100,0	186	100,0	100,0
		18 - 64	225	100,0	98,7	182	100,0	100,0

* Población por-protocolo

Tabla 13: Antígenos pertúsicos - Persistencia de los Títulos Medios Geométricos (GMC) en los que recibieron ADACEL[®] en el Estudio Td506 (10)

Antígeno	Hora	Edad en años	N*	GMC
TP (UE/ml)	Pre-	11 - 17	227	13,53
		18 - 64	225	11,39
	1 mes	11 - 17	227	303,93
		18 - 64	225	151,92
	1 años	11 - 17	227	115,28
		18 - 64	224	64,88
	3 años	11 - 17	227	65,87
		18 - 64	225	48,29
FHA (UE/ml)	Pre-	11 - 17	227	19,59
		18 - 64	225	18,61
	1 mes	11 - 17	227	196,38
		18 - 64	225	184,60
	1 años	11 - 17	227	95,32
		18 - 64	225	87,07
	3 años	11 - 17	227	52,22
		18 - 64	225	59,15
PRN (UE/ml)	Pre-	11 - 17	226	9,50
		18 - 64	225	8,68
	1 mes	11 - 17	227	322,27
		18 - 64	225	357,99
	1 años	11 - 17	227	131,94
		18 - 64	225	163,02
	3 años	11 - 17	227	82,70
		18 ; 64	225	113,05
FIM (UE/ml)	Pre-	11 - 17	227	24,76
		18 - 64	225	26,05
	1 mes	11 ; 17	227	1.818,85
		18 - 64	225	698,07
	1 años	11 - 17	227	706,99
		18 - 64	225	309,36
	3 años	11 - 17	227	352,77
		18 - 64	225	184,64

* Población por-protocolo

Seguridad

Las reacciones solicitadas en el lugar de inyección y sistémicas fueron monitoreadas por 14 días después de la vacunación, usando un diario. Los participantes fueron monitoreados por 28 días para los eventos adversos no solicitados, y por 6 meses después de la vacunación para las visitas a la sala de emergencia, visitas inesperadas a una consulta médica, hospitalización y eventos adversos graves.

Las tasas de reacciones solicitadas en el lugar de inyección y de reacciones sistémicas después de ADACEL®, fueron comparables a las observadas con Td. La frecuencia de las reacciones solicitadas que ocurrieron en los Días 0 a 14 después de una dosis de ADACEL® o TD, se presentan en la Tabla 13.

Muchas de estas reacciones fueron reportadas a una frecuencia similar en los que recibieron ADACEL® y Td. Pocos participantes (<1%) buscaron atención médica para estas reacciones. El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción adversa más común que ocurrió en 63-78% de todos los vacunados. Las tasas generales de dolor fueron estadísticamente diferentes entre los adolescentes receptores las vacunas de ADACEL® y Td, pero las tasas de dolor moderado y severo no difieren significativamente. Las tasas no difieren significativamente para los adultos. Muchas de las reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la vacunación y fueron de corta duración (duración media menor de 3 días). La cefalea fue la reacción sistémica más frecuente y usualmente fue transitoria y de intensidad leve a moderada.

Tabla 14: Frecuencia (%) de las reacciones solicitadas reportadas en adolescentes y adultos en el Estudio Td506 desde el Día 0 al 14 después de una sola dosis con la vacuna ADACEL® o Td (10) (11)

Reacciones solicitadas	Severidad	Adolescentes		Adultos	
		ADACEL® (N = 1.184)	Td (N = 792)	ADACEL® (N = 1.752)	Td (N = 573)
Lugar de inyección*					
Dolor	Cualquiera	77,8	71,0	65,7	62,9
	Grave†	1,5	0,6	1,1	0,9
Hinchazón	Cualquiera	20,9	18,3	21,0	17,3
	≥35 mm	6,4	5,5	5,7	5,5
Eritema	Cualquiera	20,8	19,7	24,7	21,6
	≥35 mm	6,0	5,3	6,2	4,8
Sistémica‡					
Dolor de cabeza	Cualquiera	43,7	40,4	33,9	34,1
	Grave	2,0	1,5	2,8	2,1
Dolor en el cuerpo o debilidad muscular	Cualquiera	30,4	29,9	21,9	18,8
	Grave	1,3	0,9	1,2	0,9
Cansancio	Cualquiera	30,2	27,3	24,3	20,7
	Grave	1,2	1,0	1,3	0,5

Tabla 14: Frecuencia (%) de las reacciones solicitadas reportadas en adolescentes y adultos en el Estudio Td506 desde el Día 0 al 14 después de una sola dosis con la vacuna ADACEL® o Td (10) (11)

Reacciones solicitadas	Severidad	Adolescentes		Adultos	
		ADACEL® (N = 1.184)	Td (N = 792)	ADACEL® (N = 1.752)	Td (N = 573)
Escalofríos	Cualquiera	15,1	12,6	8,1	6,6
	Grave	0,5	0,1	0,7	0,5
Náuseas	Cualquiera	13,3	12,3	9,2	7,9
	Grave	1,0	0,6	0,8	0,5
Articulaciones adoloridas o hinchadas	Cualquiera	11,3	11,7	9,1	7,0
	Grave	0,3	0,1	0,5	0,5
Diarrea	Cualquiera	10,3	10,2	10,3	11,3
	Grave	0,3	0,0	0,5	0,5
Ganglio linfático Hinchazón	Cualquiera	6,6	5,3	6,5	4,1
	Grave	0,1	0,0	0,1	0,0
Fiebre	≥38,0°C	5,0	2,7	1,4	1,1
	≥39,5°C	0,2	0,1	0,0	0,2
Vómito	Cualquiera	4,6	2,8	3,0	1,8
	Grave	0,5	0,3	0,5	0,2
Erupción	Cualquiera	2,7	2,0	2,0	2,3

* Todas las tasas de reacción (con excepción de "cualquier "dolor en adolescentes) después de ADACEL® fueron no inferiores a las tasas después de la vacuna Td (el límite superior del IC del 95% en la diferencia para ADACEL® menos la vacuna Td fue 10,7% mientras que el criterio fue < 10%).

† Incapacitante, impedido el desempeño de las actividades habituales, puede tener o requerir atención médica o ausentismo.

‡ Todas las tasas de reacciones sistémicas solicitadas después de ADACEL® fueron no inferiores a las tasas después de la vacuna Td (límite superior del IC del 95% para la diferencia en las tasas de ADACEL® menos la vacuna Td <10%).

Se reportaron dos eventos adversos graves durante el Estudio Td506, los cuales consideraron relacionados con la vacunación: un caso de migraña severa con parálisis facial unilateral y un diagnóstico de compresión del nervio en el cuello y el brazo izquierdo. Ambas condiciones se resolvieron espontáneamente o con tratamiento.

Td508: Comparación de ADACEL® con QUADRACEL® [Vacuna adsorbida de toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular, combinada con la vacuna antipoliomielítica inactivada]

En Td508, 593 niños de 4 a 6 años de edad que habían recibido previamente un total de 4 dosis, incluyendo la inmunización primaria, con PENTACEL® [vacuna conjugada de Haemophilus b (conjugado a la proteína tetánica) reconstituida con la vacuna adsorbida de toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular combinada con la vacuna contra la antipoliomielítica inactivada - DTaP-IPV combinada con Hib] a aproximadamente 2, 4, 6 y 18 meses de edad, fueron asignados al azar para recibir ADACEL® o QUADRACEL® (DTaP-IPV). Se usó un diseño a doble ciego modificado ("observador ciego") en Td508, ya que ADACEL® se suministró en viales de dosis única mientras que QUADRACEL® se suministró en ampollas. Un total de 590 participantes fueron vacunados en 2 grupos de tratamiento: 298 recibieron una dosis única de ADACEL®; y 292 recibieron una dosis única de QUADRACEL®.

Inmunogenicidad

Los índices de seroprotección post-vacunación para la difteria y el tétanos, después de la vacunación con ADACEL® mostraron que no son inferiores a los obtenidos con QUADRACEL®. Todos los vacunados (100%) alcanzaron niveles de antitoxina diftérica y tetánica de $\geq 0,1$ UI/ml. Los GMC post-vacunación para la difteria fueron menores en el grupo de ADACEL® comparado con el grupo de QUADRACEL®, consistente con el menor contenido de difteria en ADACEL®. (ver la Tabla 15)

Tabla 15: Índices de seroprotección del tétanos y la difteria, observados en niños de 4 a 6 años, después de una dosis única de ADACEL® o QUADRACEL® en el Estudio Td508 (9)

Antitoxina	Vacuna	Pre-vacunación			Post-vacunación		
		N	% $\geq 0,10$ (UI/ml)	% $\geq 1,0$ (UI/ml)	N	% $\geq 0,10$ (UI/ml)	% $\geq 1,0$ (UI/ml)
Tétanos	ADACEL®	265	95,5	26,4	265	100,0	100,0
	QUADRACEL®	252	96,4	23,8	254	100,0	99,6
Difteria	ADACEL®	265	86,0	34,7	265	100,0	97,7
	QUADRACEL®	253	87,4	33,2	253	100,0	98,0

Los GMC para los antígenos pertúsicos TP, FHA, PRN y FIM, antes de la vacunación y a 1 mes después de la vacunación, se presentan en la Tabla 15. Los GMC de anticuerpos de pertussis posterior a la vacunación para cada antígeno, mostraron aumentos robustos después de la vacunación para cada antígeno en todas las vacunas. Los GMC post-vacunación y las tasas de aumento de cuatro veces fueron generalmente comparables entre ambos grupos de vacunas, aunque anti-TP y anti-FHA fueron ligeramente mayores en los vacunados con QUADRACEL®, consistentes con el mayor contenido de TP y FHA de QUADRACEL®, mientras que anti-PRN y Anti-FIM fueron ligeramente superiores en los que recibieron ADACEL®. Los GMC del anticuerpo pertúsico después de ADACEL®, fueron consistentemente mayores que los observados en el Ensayo de Eficacia I de Suecia. (18)

Tabla 16: Índices de anticuerpo pertúsico, observados en niños de 4 a 6 años, después de una dosis única de ADACEL® o QUADRACEL® en el Estudio Td508 (9)

	Vacuna	Pre-vacunación		Post-vacunación	
		N	GMC (UE/ml)	N	GMC (UE/ml)
Anti-PT	ADACEL®	263	19,9	262	297
	QUADRACEL®	251	19,3	254	331
Anti-FHA	ADACEL®	263	15,1	263	198
	QUADRACEL®	251	15,4	254	258
Anti-PRN	ADACEL®	263	16,3	263	304
	QUADRACEL®	251	16,3	254	243
Anti-FIM	ADACEL®	263	52,3	263	1.177
	QUADRACEL®	251	52,6	254	738

Seguridad

Las reacciones solicitadas en el lugar de inyección y sistémicas fueron monitoreadas por 14 días después de la vacunación, usando un diario. Los participantes fueron monitoreados por 28-42 días para los eventos adversos no solicitados, para las visitas a la sala de emergencia, visitas inesperadas a una consulta médica, hospitalización y eventos adversos graves.

Las tasas de reacciones en el lugar de inyección y la fiebre después de la administración de ADACEL®, mostraron que eran no inferiores a las observadas después de QUADRACEL® y significativamente menores en los que recibieron ADACEL®, comparado con los que recibieron QUADRACEL®. Excepto por la fiebre, las tasas observadas para las reacciones sistémicas fueron comparables entre las dos vacunas. (ver la Tabla 16) No hubo reportes no solicitados de hinchazón de miembros totales en cualquiera de los grupos de vacunas.

Tabla 17: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas reportadas en niños de 4 a 6 años desde el Día 0 al 14, después de una dosis única de ADACEL® o QUADRACEL® en el Estudio Td508(9)

Reacciones solicitadas	Severidad	ADACEL® (N = 298)	QUADRACEL® (N = 290)
Lugar de inyección*			
Dolor	Cualquiera	39,6	67,2
	Grave†	0,3	1,0
Hinchazón	Cualquiera	24,2	33,8
	≥35 mm	10,1	17,2
Eritema	Cualquiera	34,6	51,7
	≥35 mm	11,7	29,0

Reacciones solicitadas	Severidad	ADACEL® (N = 298)	QUADRACEL® (N = 290)
Sistémico			
Dolor de cabeza	Cualquiera	16,4	16,9
	Grave	0,0	0,7
Dolor en el cuerpo o debilidad muscular	Cualquiera	6,4	8,3
	Grave	0,0	0,7
Cansancio	Cualquiera	31,5	36,6
	Grave	0,3	3,1
Escalofríos	Cualquiera	7,1	10,0
	Grave	0,0	0,3
Náuseas	Cualquiera	9,4	10,0
	Grave	0,0	0,3
Articulaciones adoloridas o hinchadas	Cualquiera	4,0	4,5
	Grave	0,0	0,0
Diarrea	Cualquiera	14,4	9,7
	Grave	0,7	0,7
Hinchazón del ganglio linfático	Cualquiera	5,4	8,3
	Grave	0,0	0,0
Fiebre	≥38,0°C	8,7	16,9
	≥39,5°C	1,7	1,4
Vómito	Cualquiera	8,1	10,0
	Grave	1,3	0,0
Erupción	Cualquiera	8,4	14,1
Anorexia	Cualquiera	21,5	22,1
	Grave	0,7	2,1

* Todas las tasas de reacciones en el lugar de inyección después de ADACEL® fueron no inferiores a las tasas después de QUADRACEL® (límite superior del IC del 95% para la diferencia en las tasas de ADACEL® menos QUADRACEL® <10%).

† Incapacitante, impedido el desempeño de las actividades habituales, puede tener o requerir atención médica o ausentismo.

Td515: Comparación de ADACEL® con los toxoides tetánico y diftérico adsorbidos para uso en adultos

El estudio Td515 se llevó a cabo a fin de evaluar la seguridad e inmunogenicidad de ADACEL® en adultos ≥ 65 años de edad. Este estudio comparativo, multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado incluyó 1.563 participantes, incluidos 519 de edad ≥ 75 . La inscripción se estratificó por edad para garantizar una representación adecuada en todo el rango de edad. Los participantes en el estudio Td515 no habían recibido una vacuna que contenga toxoide tetánico o diftérico dentro de los 5 años anteriores, y se consideraron que no habían recibido ninguna vacunación previa contra la tos ferina. Los participantes en el estudio Td515 no tenían antecedentes documentados de enfermedades previas de tétanos, difteria o tos ferina. Después de la inscripción, los participantes fueron asignados al azar para recibir una dosis de la vacuna ADACEL® o Td. El subgrupo de inmunogenicidad por-protocolo incluyó 1.094 receptores de ADACEL® y 371 receptores de la vacuna Td. El suero se obtuvo antes y aproximadamente 35 días después de la vacunación. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de vacuna.

Inmunogenicidad

Al igual que en los adolescentes y adultos jóvenes, los índices de seroprotección antitetánico y antidiftérico ($\geq 0,1$ UI/ml), y la respuesta del refuerzo en adultos ≥ 65 años, fueron al menos tan altas en los receptores de ADACEL® como en los receptores de la vacuna Td. (ver la Tabla 17) En comparación con los niveles de anticuerpos de pertussis observados en lactantes después de una serie de vacunación primaria de 3 ó 4 dosis con TRIPACEL®, los adultos mayores ≥ 65 años vacunados con una sola dosis de ADACEL® lograron GMC más bajos para algunos de los antígenos de pertussis. Sin embargo, el nivel sérico de los cuatro anticuerpos contra tos ferina aumentó al menos 4,4 veces en comparación con los niveles previos a la inmunización, lo que sugiere un grado mejorado de protección contra la tos ferina. (ver la Tabla 18) ADACEL® produjo respuestas de refuerzo en proporciones aceptables (criterio: $\geq 60\%$) de los participantes para todos los antígenos de pertussis (70,0 a 76,7%), con la excepción del TP, para el cual el 52,9% de los participantes logró una respuesta de refuerzo.

Tabla 18: Índices de seroprotección del tétanos y la difteria, observados en adultos ≥ 65 años, después de una dosis única de ADACEL® o la vacuna Td en el Estudio Td515 (12)

Antitoxina	Vacuna	Pre-vacunación			Post-vacunación	
		N	% $\geq 0,10$ (UI/ml)	% $\geq 1,0$ (UI/ml)	% $\geq 0,10$ (UI/ml)	% $\geq 1,0$ (UI/ml)
Tétanos	ADACEL®	1.075 - 1.089	79,9	47,4	98,4	93,8
	Td	368	78,8	43,2	98,1	91,8
Difteria	ADACEL®	1.092 - 1.093	38,7	10,6	77,4	52,7
	Td	370 - 371	41,4	12,2	79,2	47,4

Tabla 19: Veces de aumento de la media geométrica (GMFR) para los antígenos de pertussis observados en adultos ≥ 65 años después de una sola dosis de ADACEL® en el estudio Td515 (12)

Antígeno (UE/ml)	Pre-vacunación			Post-vacunación			
	N	GMC*	IC del 95%	GMC*	IC del 95%	GMFR [†]	IC del 95%
TP	957	11,7	(10,8; 12,6)	59,8	(55,4; 64,5)	4,4	(4,1; 4,7)
FHA	1.091	25,5	(23,9; 27,1)	195,9	(184,7; 207,7)	7,6	(7,1; 8,1)
PRN	1.090	4,6	(4,3; 4,9)	69,5	(61,8; 78,1)	10,4	(9,3; 11,5)
FIM	1.021	8,7	(7,8; 9,6)	182,0	(162,3; 204,1)	15,1	(13,5; 16,8)

* Para el GMC, los valores por debajo de LLOQ se imputaron a 0,5 x LLOQ, donde LLOQ es de 3 UE/ml para FHA y 4 UE/ml para TP, PRN y FIM.

† Para las veces de aumentos, un valor de pre-vacunación por debajo de LLOQ se imputó a LLOQ y un valor post-vacunación por debajo de LLOQ se imputó para ser 0,5 x LLOQ.

Seguridad

Las reacciones solicitadas en el lugar de inyección y sistémicas fueron monitoreadas por 14 días después de la vacunación, usando un diario. Los participantes fueron monitoreados por 6 meses para los eventos adversos no solicitados, para las visitas a la sala de emergencia, visitas inesperadas a una consulta médica, hospitalización y eventos adversos graves.

Las tasas observadas para las reacciones en el lugar de inyección y las reacciones sistémicas fueron comparables entre las vacunas de ADACEL® and Td. (ver la Tabla 19)

Tabla 20: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas reportadas en adultos ≥65 años desde el Día 0 al 14, después de una dosis única de las vacunas ADACEL® o Td en el Estudio Td515 (12)

Reacciones solicitadas	Severidad	ADACEL® (N = 1.153)	Td (N = 387)
Lugar de inyección*			
Dolor	Cual	43,0	42,1
	Grave†	0,5	0,3
Eritema	Cual	24,3	22,2
	≥35 mm	4,5	4,9
Hinchazón	Cual	18,1	15,2
	≥35 mm	3,5	4,4
Sistémico			
Mialgia	Cual	28,4	27,9
	Grave	1,5	1,6
Dolor de cabeza	Cual	18,2	19,6
	Grave	0,6	1,0
Malestar general	Cual	17,2	16,3
	Grave	1,1	1,6
Fiebre	Cual	0,5	0,5
	Grave	<0,1	0,0

* Todas las tasas de reacciones sistémicas después de ADACEL® fueron no inferiores a las tasas después de la vacuna Td (límite superior del IC del 95% para la diferencia en las tasas de ADACEL® menos la vacuna Td <10%).

† Incapacitante, impedido el desempeño de las actividades habituales, puede tener o requerir atención médica o ausentismo.

TD9805: Vacuna contra la hepatitis B concomitante

En el ensayo clínico TD9805, 269 adolescentes de 11 a 12 años fueron asignados al azar a dos grupos de tratamiento. Un total de 269 participantes fueron vacunados de la siguiente manera: 135 recibieron una dosis única de 0,5 ml de ADACEL® administrada solo (seguido de la primera dosis de hepatitis B [Recombivax HB®, elaborado por Merck and Co., Inc.] un mes después); 134 recibieron una dosis única de 0,5 ml de ADACEL® simultáneamente con la primera dosis de una serie primaria de 3 dosis (0, 1 y 6 meses) con la vacuna contra la hepatitis B.

Inmunogenicidad

Los índices de seroprotección para la antitoxina tetánica y diftérica sérica a 1 mes después de la vacunación fueron 100% en los 2 grupos de vacuna. (ver la Tabla 21)

Tabla 21: Índices de seroprotección del tétanos y la difteria, observados en adolescentes 1 mes después de una dosis única de ADACEL® sola o concomitantemente con la vacuna contra la Hepatitis B en el Estudio TD9805 (14)

Vacuna	Antitoxina tetánica		Antitoxina diftérica	
	N*	% ≥0,10 (UE/ml)	N*	% ≥0,10 (UI/ml)
ADACEL®	118	100,0	118	100,0
ADACEL® + Hep B	129	100,0	129	100,0

* Población por-protocolo

A 1 mes después de la vacunación, las respuestas de anticuerpos frente al antígeno de pertussis fueron comparables entre los 2 grupos, y los GMC fueron varias veces superiores a las observadas en el ensayo de eficacia I de Suecia. (18)

Tabla 22: GMC del anticuerpo pertúsico observados en adolescentes con ADACEL® sola o concomitantemente con la vacuna contra la Hepatitis B en el Estudio TD9805 (14)

	Vacuna	Pre-vacunación		Post-vacunación	
		N	GMC (UE/ml)	N	GMC (UE/ml)
Anti-PT	ADACEL®	118	12,1	118	169
	ADACEL® + Hep B	129	10,4	129	144
Anti-FHA	ADACEL®	118	32,7	118	445
	ADACEL® + Hep B	129	33,8	129	375
Anti-PRN	ADACEL®	118	9,5	118	280
	ADACEL® + Hep B	129	7,9	129	303
Anti-FIM	ADACEL®	118	45,0	118	1.033
	ADACEL® + Hep B	129	44,6	129	1,130

Virtualmente todos los participantes (100% en el grupo secuencial frente a 99,2% en el grupo de la vacuna concomitante) alcanzaron niveles de seroprotección (≥ 10 mUI/ml) para el anticuerpo contra la hepatitis B. La administración concurrente con ADACEL® por lo tanto, no parece interferir con la inmunogenicidad de la vacuna contra la hepatitis B.

Persistencia de anticuerpos

En el estudio TD9805, 267 adolescentes con edades de 11 - 14 años al inicio del estudio, proporcionaron muestras de suero a 1 (N = 154), 3 (N = 165), 5 (N = 165), y 10 años (N=150) después de la vacunación con ADACEL®, para la evaluación de la persistencia del anticuerpo. La Tabla 23 resume los hallazgos para la difteria y el tétanos, y la Tabla 24 los hallazgos para la tos ferina. El perfil de anticuerpo a largo plazo sugirió que la protección contra la difteria y el tétanos se mantiene durante al menos 5 años después de un refuerzo con ADACEL® administrada sola o juntamente con la vacuna contra la Hepatitis B en adolescentes. La respuesta de la tos ferina a ADACEL® fue robusta y los anticuerpos persistieron en niveles 2 a 5 veces mayores que los previos a la vacunación. A los 10 años después de la vacunación, los GMC disminuyeron más, en particular para los antígenos TP y FHA, para los cuales los niveles de anticuerpo disminuyeron casi hasta niveles previos a la vacunación. (20)

Tabla 23: Difteria y tétanos - Persistencia de índices de seroprotección en niveles $\geq 0,01$ UI/ml y $\geq 0,10$ IU/ml, en el Estudio TD9805 (20)

Antígeno	Visita	$\geq 0,01$ (UI/ml)*		% $\geq 0,10$ (UI/ml)*	
		N†	%	N†	%
Difteria	Pre-	267	100,0	267	82,8
	1 mes después	267	100,0	267	100,0
	1 año después	154	100,0	154	98,7
	3 años después	165	100,0	165	98,8
	5 años después	163	100,0	163	75,5
	10 años después	149	99,3	149	66,4
Tétanos	Pre-	267	99,3	267	98,9
	1 mes después	267	100,0	267	100,0
	1 año después	154	100,0	154	100,0
	3 años después	164	100,0	164	100,0
	5 años después	161	100,0	161	100,0
	10 años después	148	100,0	148	99,3

* UI/ml para la difteria; UE/ml para el tétanos

† Población Por-Protocolo – grupos combinados

Tabla 24: Antígenos pertúsicos - Persistencia de los Títulos Medios Geométricos (GMC) en los que recibieron ADACEL® en el Estudio TD9805 (14)

Antígeno	Visita	N*	GMC
TP (UE/ml)	Pre-	267	11,13
	1 mes después	267	153,32
	1 año después	154	51,70
	3 años después	165	36,40
	5 años después	165	28,24
	10 años después	139	12,38
FHA (UE/ml)	Pre-	267	33,02
	1 mes después	267	396,74
	1 año después	154	106,71
	3 años después	165	80,84
	5 años después	165	64,74
	10 años después	150	40,39
PRN (UE/ml)	Pre-	267	8,36
	1 mes después	267	285,40
	1 año después	154	75,95
	3 años después	165	54,36
	5 años después	165	45,74
	10 años después	150	26,44
FIM (UE/ml)	Pre-	267	45,48
	1 mes después	267	1.058,62
	1 año después	154	324,84
	3 años después	165	181,93
	5 años después	165	157,79
	10 años después	150	116,41

* Población por-protocolo – grupos combinados

Seguridad

No hubo diferencias clínicamente importantes en las tasas de reacciones en el lugar de inyección ni en las reacciones sistémicas de 0 a 24 h, de 24 a 72 h y de 3 a 14 días después de la inmunización con ADACEL® sola o con ADACEL® administrada simultáneamente con la vacuna contra la hepatitis B. Hubo una tendencia al aumento ligero de las tasas de reacción en el lugar de inyección cuando ADACEL® se administró simultáneamente con la vacuna contra la hepatitis B. (ver la Tabla 24)

Tabla 25: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas de cualquier gravedad reportada en adolescentes en el Estudio TD9805, Día 0 a 14 después de ADACEL® administrada sola o concomitantemente con la vacuna contra Hepatitis B (Hep B) (14)

Reacciones solicitadas	0 - 24 horas		24 - 72 horas		3 - 14 días	
	ADACEL® (N = 135)	ADACEL® + Hep B (N = 134)	ADACEL® (N = 135)	ADACEL® + Hep B (N = 134)	ADACEL® (N = 135)	ADACEL® + Hep B (N = 134)
Lugar de inyección						
Dolor	69,6	75,4	44,0	52,2	8,2	15,7
Hinchazón	15,6	20,1	11,9	18,8	5,2	9,7
Enrojecimiento	9,6	12,7	7,5	14,2	2,2	0,7
Sistémico						
Cansancio	37,0	31,3	16,3	15,7	13,3	12,7
Dolor de cabeza	28,1	23,9	17,0	17,9	22,2	17,2
Articulaciones adoloridas o hinchadas	19,3	12,7	9,6	7,5	4,4	5,2
Dolor en el cuerpo o debilidad	18,5	19,4	9,6	10,4	9,6	8,2
Escalofríos	12,6	13,4	3,0	5,2	5,2	4,5
Náuseas	12,6	12,7	5,2	2,2	8,9	8,2
Diarrea	4,4	3,0	4,4	3,7	6,7	9,7
Hinchazón del ganglio linfático axilar	2,2	0,0	2,2	3,7	0,7	1,5
Fiebre	0,7	1,5	0,7	1,5	4,4	1,5
Vómito	0,0	1,5	0,0	0,0	4,4	5,2

Td502: Vacuna inactivada contra la influenza concomitante

En Td502, se evaluó el uso concomitante de ADACEL® y de la vacuna contra la gripe trivalente inactivada (FLUZONE®, Vacuna Antiinfluenza Trivalente Tipos A y B, con Purificación Zonal, Subvirión, elaborada por Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA) en un estudio multicéntrico, abierto, aleatorio, controlado con 696 adultos vacunados, de 19 a 64 años inclusive. En un grupo, los participantes recibieron las vacunas ADACEL® y antiinfluenza conjuntamente (N = 356). El otro grupo recibió la vacuna antiinfluenza en la primera visita, seguido por ADACEL® (N = 340) en la segunda visita, 4 a 6 semanas después.

Inmunogenicidad

Los índices de seroprotección contra la difteria y el tétanos, con la administración de la vacuna concomitante (% de antitoxina sérica $\geq 0,1$ UI/ml) mostraron no ser inferiores a los observados con la administración de ADACEL® sola en adultos de 19 a 64 años. Las tasas de post-vacunación demostraron un aumento sustancial sobre los niveles previos a la vacunación. (Ver Tabla 26.) Las tasas de respuesta al refuerzo para la difteria fueron no inferiores cuando ADACEL® se administró concurrentemente con la vacuna contra la influenza en comparación con la administración separada. Aunque las tasas de respuesta al refuerzo del tétanos no cumplían con el criterio de no inferioridad, más del 98% de los participantes en ambos grupos alcanzaron niveles seroprotectores de $\geq 0,1$ UI/ml.

Tabla 26: Índices de seroprotección contra el tétanos y la difteria en adultos con ADACEL® sola o concomitantemente con la vacuna antiinfluenza trivalente inactivada en el Estudio Td502 (13)

Antitoxina	Vacuna	Pre-vacunación		Post-vacunación	
		N	% $\geq 0,10$ (UI/ml)	N	% $\geq 0,10$ (UI/ml)
Tétanos	ADACEL®	323	86,1	324	98,1
	ADACEL® + Flu	353	89,5	354	99,7
Difteria	ADACEL®	323	32,5	324	87,0
	ADACEL® + Flu	354	36,4	354	86,2

Los GMC del anticuerpo contra la tos ferina después de la vacunación para ambos grupos de vacunas fueron robustos, y la no inferioridad se logró para PT, FHA y FIM. Para PRN, el límite inferior del IC del 90% de la relación de GMC fue ligeramente inferior (0,61) en comparación con el criterio de no inferioridad de $> 0,67$. Los valores de GMC para todos los antígenos de la pertussis (Tabla 27), incluyendo PRN, superaron los alcanzados después de 3 dosis de TRIPACEL® en el Ensayo de Eficacia I de Suecia. (18)

Tabla 27: GMC del anticuerpo contra la tos ferina en adultos con ADACEL® sola o concomitantemente con la vacuna antiinfluenza trivalente inactivada en el Estudio Td502 (13)

	Vacuna	Pre-vacunación		Post-vacunación	
		N	GMC (UE/ml)	N	GMC (UE/ml)
Anti-PT	ADACEL®	321	12,6	322	235
	ADACEL® + Flu	354	12,8	352	186
Anti-FHA	ADACEL®	322	15,7	323	242
	ADACEL® + Flu	354	16,7	354	201
Anti-PRN	ADACEL®	322	6,7	323	260
	ADACEL® + Flu	354	6,9	354	192
Anti-FIM	ADACEL®	322	29,6	323	1.136
	ADACEL® + Flu	354	30,9	354	926

La administración de ADACEL® concomitantemente con la vacuna antiinfluenza trivalente inactivada, no interfirió con las respuestas del anticuerpo antiinfluenza.

Seguridad

Las tasas de fiebre y enrojecimiento e hinchazón del lugar de inyección fueron similares para los receptores de la administración concurrente y separada. Sin embargo, el dolor en el lugar de inyección de ADACEL® se produjo a una tasa estadísticamente más alta durante los 0 a 14 días siguientes a la administración concomitante (66,6%) frente a la administración separada (60,8%). Las incidencias de otros eventos adversos solicitados fueron similares entre los 2 grupos de estudio. (ver la Tabla 27) (13)

Tabla 28: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas de "cualquier" gravedad reportada en adultos, Día 0 a 14 después de ADACEL® administrada sola o concomitantemente con la vacuna antiinfluenza trivalente inactivada en el Estudio Td502 (13)

Reacciones solicitadas	ADACEL® (N = 340)	ADACEL® + Flu (N = 356)
Lugar de inyección		
Dolor	60,8	66,6
Eritema	12,4	10,8
Hinchazón	10,3	15,3

Reacciones solicitadas	ADACEL® (N = 340)	ADACEL® + Flu (N = 356)
Sistémico		
Dolor de cabeza	37,8	39,8
Cansancio	31,6	32,7
Dolor en el cuerpo o debilidad muscular	21,8	29,3
Náuseas	13,9	13,4
Escalofríos	13,6	14,5
Diarrea	11,5	15,1
Articulaciones adoloridas o hinchadas	9,4	12,5
Hinchazón del ganglio linfático axilar	3,8	5,7
Vómito	3,8	3,4
Fiebre	2,4	4,3

Td526: Re-dosificación con ADACEL® 10 años después de una dosis previa de una vacuna de ADACEL® o ADACEL®-POLIO (Tdap-IPV)

En un ensayo clínico abierto y no aleatorio (Td526), se reclutaron 743 adultos de 20 a más de 50 años y se dividieron en dos grupos de tratamiento para la evaluación de la inmunogenicidad y la seguridad, después de la re-dosificación con ADACEL®. El grupo 1 incluyó 324 personas que recibieron previamente las vacunas ADACEL® o ADACEL®-POLIO como parte del estudio TD9707 (27) y TD9805. El grupo 2 consistió en sujetos de edad balanceada que nunca habían recibido la vacuna Tdap y que no habían recibido ninguna vacuna contra el tétanos, la difteria o la tosferina en los últimos 10 años. (16)

Inmunogenicidad

Los índices de seroprotección de antitoxina tetánica $\geq 0,10$ UI/ml fueron alcanzados por 100% y 99,7% de los vacunados con ADACEL® en los grupos 1 y 2, respectivamente. Los índices de seroprotección de antitoxina diftérica $\geq 0,10$ UI/ml fueron alcanzados por 98,5% y 96,1% en los Grupos 1 y 2, respectivamente. (Ver la Table 29)

Tabla 29: Índices de seroprotección de la antitoxina tetánica y diftérica en adultos en el Estudio Td526 (16)

UI/ml			Grupo 1 (N=324)		Grupo 2 (N=381)	
			N*	% IC del 95%	N*	% IC del 95%
Anti-Tétanos	Pre-vacunación	≥0,10	324	97,5 (95,2; 98,9)	379	93,1 (90,1, 95,5)
		≥1,0	324	44,8 (39,3, 50,3)	379	49,1 (43,9, 54,2)
	Post-vacunación	≥0,10	324	100,0† (98,9, 100,0)	381	99,7 (98,5, 100,0)
		≥1,0	324	100,0 (98,9, 100,0)	381	97,6 (95,6, 98,9)
Anti-Difteria	Pre-vacunación	≥0,10	324	73,5 (68,3, 78,2)	381	65,9 (60,9, 70,6)
		≥1,0	324	24,7 (20,1, 29,8)	381	21,8 (17,7, 26,3)
	Post-vacunación	≥0,10	324	98,5† (96,4, 99,5)	381	96,1 (93,6, 97,8)
		≥1,0	324	87,3 (83,2, 90,8)	381	83,5 (79,3, 87,1)

* N: Número de sujetos en el grupo de análisis Por-Protocolo

† La no inferioridad para los índices de seroprotección a ≥0,10 UI/ml, fue alcanzada (el límite inferior del IC del 95% de dos colas es mayor que -10% (-5% si $P_{\text{Grupo2}} > 95\%$))

Los GMC y las tasas de respuesta de refuerzo para los antígenos de pertussis TP, FHA, PRN y FIM antes y después de la re-dosificación con ADACEL® en adultos, se presentan en la Tabla 30. La no inferioridad para el Grupo I (re-dosificación de Tdap) en comparación con el Grupo 2 (estándar de cuidado de Tdap) fue alcanzada para TP, FHA y PRN. Aunque no se logró la no-inferioridad para FIM, el límite inferior del intervalo de confianza fue marginalmente inferior (0,66) al criterio de no inferioridad.

Tabla 30: GMC anti-pertussis y tasas de respuesta al refuerzo en adultos en el Estudio Td526 (16)

Grupo		Pre-vacunación		Post-vacunación		Tasas de respuesta al refuerzo*	
		N†	GMC (IC de 95%)	N†	GMC (IC de 95%)	N†	(%)
Anti-PT (UE/ml)	Grupo 1	291	15,1 (12,9; 17,6)	318	116‡ (105; 129)	285	87,7 (83,3; 91,3)
	Grupo 2	353	9,42 (8,20; 10,8)	357	89,2 (80,2; 99,3)	330	84,2 (79,9; 88,0)
Anti-FHA (UE/ml)	Grupo 1	324	34,8 (31,2; 38,7)	324	214‡ (199; 231)	324	88,0 (83,9; 91,3)
	Grupo 2	380	20,0 (17,7; 22,5)	380	249 (229; 272)	379	93,9 (91,0; 96,1)
Anti-PRN (UE/ml)	Grupo 1	324	28,2 (24,4; 32,7)	324	266‡ (243; 292)	324	90,4 (86,7; 93,4)
	Grupo 2	381	8,54 (7,41; 9,85)	381	216 (188; 247)	381	92,7 (89,6; 95,1)
Anti-FIM (UE/ml)	Grupo 1	324	124 (111; 139)	324	779 (720; 843)	324	84,3 (79,8; 88,0)
	Grupo 2	374	37,8 (32,7; 43,7)	378	1015 (894; 1154)	371	93,0 (89,9; 95,4)

* La respuesta al refuerzo se define como sujetos cuyas concentraciones de anticuerpos post-vacunación son $\geq 4 \times \text{LLOQ}$, si la concentración previa a la vacunación fue $< \text{LLOQ}$; $\geq 4 \times$ la concentración de anticuerpos antes de la vacunación, si la concentración previa a la vacunación era $\geq \text{LLOQ}$ pero $< 4 \times \text{LLOQ}$; $\geq 2 \times$ la concentración de anticuerpos antes de la vacunación, si la concentración previa a la vacunación era $\geq 4 \times \text{LLOQ}$.

LLOQ: PT=4 UE/ml; FHA=3 UE/ml; PRN=4 UE/ml; FIM=4 UE/ml.

† N: Número de sujetos con datos disponibles

‡ La no inferioridad para GMC fue alcanzada (el límite inferior del IC de 95% de dos colas es mayor que 0,67)

Seguridad

Las reacciones en el lugar de inyección y las reacciones sistémicas solicitadas fueron monitoreadas dentro de los 7 días siguientes a la vacunación. Los eventos adversos no solicitados fueron reportados hasta 30 días después de la vacunación. La reacción en el lugar de inyección reportada con mayor frecuencia fue el dolor 87,8% en el Grupo 1 y 84,4% en el Grupo 2. La reacción sistémica reportada con mayor frecuencia fue mialgia 60,1% en el Grupo 1 y 53,5% en el Grupo 2. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección y las reacciones sistémicas fueron de intensidad leve (Grado 1) y se resolvieron en los 3 días posteriores a la vacunación. La frecuencia e intensidad de las reacciones solicitadas en el lugar de inyección y de reacciones sistémicas reportadas, se muestra en la Tabla 31. (16)

Tabla 31: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas en el lugar de inyección y reacciones sistémicas reportadas en adultos, en el Estudio Td526 dentro de los 7 días siguientes a la re-dosificación con ADACEL® (16)

Reacciones en el sitio de inyección	Severidad	Grupo 1 N*=361		Grupo 2 N*=407	
		%	IC del 95%	%	IC del 95%
Dolor	Cualquiera	87,8	(83,9; 91,0)	84,4	(80,5; 87,8)
	Grado 3 [†]	2,6	(1,2; 4,8)	1,7	(0,7; 3,5)
Eritema	Cualquiera	23,1	(18,8; 27,8)	29,7	(25,3; 34,4)
	Grado 3 [†]	2,0	(0,8; 4,1)	1,7	(0,7; 3,5)
Hinchazón	Cualquiera	20,5	(16,4; 25,1)	23,3	(19,3; 27,8)
	Grado 3 [†]	2,6	(1,2; 4,8)	1,7	(0,7; 3,5)
Reacciones sistémicas					
Fiebre	Cualquiera	4,2	(2,4; 6,9)	4,9	(3,0; 7,5)
	Grado 3 [†]	0,0	(0,0; 1,0)	0,0	(0,0; 0,9)
Dolor de cabeza	Cualquiera	40,6	(35,4; 45,9)	37,6	(32,9; 42,5)
	Grado 3 [†]	1,7	(0,6; 3,7)	2,0	(0,9; 3,9)
Malestar	Cualquiera	29,4	(24,7; 34,5)	29,0	(24,6; 33,7)
	Grado 3 [†]	2,0	(0,8; 4,1)	2,0	(0,9; 3,9)
Mialgia	Cualquiera	60,1	(54,8; 65,3)	53,5	(48,5; 58,4)
	Grado 3 [†]	2,3	(1,0; 4,4)	1,5	(0,5; 3,2)

* Número total de sujetos que recibieron la vacuna en estudio (Grupo completo de análisis)

† Definiciones del Grado 3: Dolor = Incapacitante, incapaz de realizar las actividades habituales, puede tener/requerir atención médica o absentismo; Eritema = ≥ 5 cm; Hinchazón = ≥ 5 cm; Fiebre $\Rightarrow 39,0^{\circ}\text{C}$; Cefalea = Evita las actividades diarias; Malestar = Evita las actividades diarias; Mialgia = Evita las actividades diarias.

INFORMACION ADICIONAL RELEVANTE

Tétanos y difteria

El tétanos es una enfermedad aguda y a menudo mortal, causada por una neurotoxina extremadamente potente producida por *C. tetani*. El organismo es ubicuo y su ocurrencia en la naturaleza no puede ser controlada. La inmunización es altamente eficaz, proporciona una protección duradera y se recomienda para toda la población. Entre 1980 y 2004, el número de casos reportados anualmente en Canadá varió desde 1 hasta 10, con un rango de 4 por año. (3)

La difteria es una enfermedad contagiosa grave causada por cepas toxigénicas de *C. diphtheriae*. El organismo puede albergarse en la nasofaringe, la piel u otros sitios de portadores asintomáticos, lo que dificulta la erradicación de la enfermedad. La inmunización de rutina contra la difteria en la infancia y la niñez se ha practicado ampliamente en Canadá desde 1930. En Canadá, hay de 0 a 5 casos reportados cada año. La tasa de letalidad sigue siendo del 5 al 10%, con las tasas de mortalidad más altas entre los muy jóvenes y los ancianos. La enfermedad ocurre con mayor frecuencia en personas no vacunadas o parcialmente inmunizadas. (3)

Pertussis

La pertussis (tos ferina) es el resultado de una infección aguda del tracto respiratorio por *B. pertussis*. Las complicaciones y muertes más graves ocurren en niños pequeños, en particular aquellos que aún no han tenido la oportunidad de ser inmunizados o aún no están totalmente inmunizados (por ejemplo, 1 ó 2 dosis). (3) (28) A pesar del uso generalizado en Canadá de las vacunas contra la tos ferina en la niñez, en la década de los noventa hubo un resurgimiento de la incidencia de la tos ferina. (29) (30) Este resurgimiento se debió probablemente a una combinación de factores, entre ellos la baja eficacia de la vacuna combinada adsorbida contra la difteria-tétanos - tos ferina de célula entera utilizada en niños en Canadá entre 1980 y 1997, disminuyendo la inmunidad entre adolescentes y adultos, así como una mayor conciencia del médico y un mejor diagnóstico y reporte de la enfermedad de tos ferina. Se ha observado un patrón de aumento constante de casos con la edad y una mayor incidencia entre adolescentes y adultos. (1) La tos ferina es una causa frecuente de enfermedad de la tos con morbilidad significativa en adolescentes y adultos (31) (32) (33) (34) que son una fuente de transmisión a los lactantes. (35) (36) En un estudio, los miembros del hogar eran responsables del 76 al 83% de la transmisión de la tos ferina a los lactantes; los padres representan el 55% de los casos de origen. (37) La ACIP recomienda que se estimule a las mujeres a recibir una dosis única de Tdap antes de la concepción o lo antes posible en el período inmediatamente posterior al parto. (38) Las fuentes de infección para los casos adultos de tos ferina incluyen colegas de trabajo (32%), parientes (14%) y amigos (6%). (39) Por lo tanto, la vacunación de adolescentes y adultos contra la tos ferina puede contribuir a reducir sustancialmente la carga de la tos ferina infantil, si se pueden lograr altas tasas promedio entre los que están en contacto con niños pequeños. (37) Según el NACI, la vacunación contra la tos ferina de adolescentes y adultos no sólo ayudará a prevenir la enfermedad en estos vacunados, sino que también puede proporcionar beneficios indirectos para los bebés susceptibles reduciendo su posible exposición a adolescentes o adultos infectados. (1) (2)

REFERENCIAS

- 1 National Advisory Committee on Immunization (NACI). Prevention of pertussis in adolescents and adults. *CCDR* 2003;29(ACS-5):1-9.
- 2 National Advisory Committee on Immunization (NACI). Health Canada. National Consensus Conference on Pertussis. *CCDR* 2003;29S3:1-33.
- 3 National Advisory Committee on Immunization (NACI). General Guidelines. Recommended Immunization. Diphtheria Toxoid. Pertussis Vaccine. Tetanus Toxoid. In: Canadian Immunization Guide. 7th ed. Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada. 2006. p. 39,40,73-4,80-4,118,123,134-5,166-171,257-66,309-16.
- 4 CDC. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(RR-15):1-48.
- 5 Plotkin SA, Orenstein WA. Diphtheria toxoid. Pertussis vaccine. Tetanus toxoid In: Vaccines. 4th ed. Philadelphia. Elsevier Inc. 2004. p. 214, 485, 518-9, 745-81.
- 6 CDC. Preventing tetanus, diphtheria and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendations of ACIP supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR* 2006;55(RR-17):1-33.
- 7 CDC. Preventing tetanus, diphtheria and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization (ACIP). *MMWR* 2006;55(RR-03):1-34.
- 8 Stratton KR, et al. editors. Adverse events associated with childhood vaccines; evidence bearing on causality. Washington: National Academy Press; 1994. p. 67-117.
- 9 Data on file at Sanofi Pasteur Limited - Clinical Trial Td508.
- 10 Data on file at Sanofi Pasteur Limited - Clinical Trial Td506.
- 11 Pichichero ME, et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA* 2005;293(24):3003-11.
- 12 Data on file at Sanofi Pasteur Limited - Clinical Trial Td515.
- 13 Data on file at Sanofi Pasteur Limited - Clinical Trial Td502.
- 14 Data on file at Sanofi Pasteur Limited - Clinical Trial TD9805.
- 15 Data on file at Sanofi Pasteur Limited - Clinical Trial Td518.
- 16 Data on file at Sanofi Pasteur Limited - Clinical Trial Td526.
- 17 Storsaeter J, et al. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998;16(20):1907-16.
- 18 Gustafsson L, et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334(6):349-55.
- 19 Data on file at Sanofi Pasteur Limited - Clinical Trial TC9704. One-, three-, five-, eight- and ten-year serology follow-up report.

- 20 Data on file at Sanofi Pasteur Limited - Clinical Trial TD9805. One, three-, five- and ten-year serology follow-up report.
- 21 Stainer DW. Production of diphtheria toxin. In: Manclark CR, editor. Proceedings of an informal consultation on the World Health Organization requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines. United States Public Health Service, Bethesda, MD. DHHS 91-1174. 1991. p.7-11.
- 22 Mueller JH, Miller PA. Variable factors influencing the production of tetanus toxin. J Bacteriol 1954;67(3):271-7.
- 23 Stainer DW, Scholte MJ. A simple chemically defined medium for the production of phase I Bordetella pertussis. J Gen Microbiol 1970;63:211-20.
- 24 McQuillan GM, et al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. Ann Intern Med 2002;136(9):660-6.
- 25 Yuan L, et al. Diphtheria and tetanus immunity among blood donors in Toronto. CMAJ 1997;156(7):985-90.
- 26 Data on file at Sanofi Pasteur Limited - Clinical Trial Td506. One and three year serology follow-up report.
- 27 Adacel Polio Product Monograph as of 20 October 2010.
- 28 Halperin SA, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: Report of the Immunization Monitoring Program - Active (IMPACT). Clin Infect Dis 1999;28:1238-43.
- 29 Nteyayabo B, et al. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. Pediatr Infect Dis J 2003;22:22-7.
- 30 Skowronski DM, et al. The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. J Infect Dis 2002;185:1448-53.
- 31 De Serres G, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. J Infect Dis 2000;182:174-9.
- 32 Senzilet LD, et al. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. Clin Infect Dis 2001;32:1691-7.
- 33 Wirsing von Konig CH, et al. Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. Lancet 1995;346:1326-9.
- 34 Deville JG, et al. Frequency of unrecognized Bordetella pertussis infections in adults. Clin Infect Dis 1995;1:639-42.
- 35 CDC. Transmission of pertussis from adult to infant - Michigan, 1993. MMWR 1995;44:74-6.
- 36 Bisgard KM, et al. Infant Pertussis: who was the source? Pediatr Infect Dis J 2004; 23(11):985-9.
- 37 Wendelboe, AM. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. Pediatr Infect Dis J 2007;26(4):293-9.
- 38 CDC Prevention of pertussis, tetanus and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization (ACIP). MMWR 2008;57:1-51.

- 39 Sandora TJ, et al. Pertussis vaccination for health care workers. Clin Microbiol Rev 2008;21(3):426-34.

Servicio de información sobre la vacuna: 1-888-621-1146 or 416-667-2779. Horario comercial: 8 a.m. a 5 p.m. Hora del Este, de lunes a viernes.

Monografía completa del producto disponible a petición o visite nuestro sitio web

www.sanofipasteur.ca Información del producto a partir de mayo de 2012.

Elaborado por:

Sanofi Pasteur Limited

Toronto, Ontario, Canadá

R11-0512 Canadá

PARTE III: INFORMACION PARA EL USUARIO

ADACEL®

Vacuna adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular

Este folleto es LA parte III de una "monografía de producto" de tres partes publicada cuando ADACEL® fue aprobada para la venta en Canadá y está diseñado específicamente para los usuarios. Este folleto es un resumen y no le dirá todo sobre ADACEL®.

Comuníquese con su médico o farmacéutico si tiene alguna pregunta sobre la vacuna.

SOBRE ESTA VACUNA

Para qué se utiliza la vacuna:

ADACEL® es una vacuna que se utiliza para aumentar la protección del cuerpo contra el tétanos, la difteria y la pertussis (tos ferina). Esta vacuna se puede administrar a niños, adolescentes y adultos de 4 años o más. ADACEL® puede ser utilizada como una alternativa a la vacuna pediátrica habitual en niños de 4 a 6 años de edad que está prevista para su refuerzo de preescolar contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Estos niños también deben recibir un refuerzo separado con vacuna inactivada contra la poliomielitis, cuando se recomienda habitualmente un refuerzo de la poliomielitis para este grupo etario.

La mayoría de las personas que se vacunan con ADACEL® producirán anticuerpos suficientes para protegerlos contra estas 3 enfermedades. Sin embargo, como todas las vacunas, no se puede garantizar una protección del 100%.

Qué hace la vacuna:

ADACEL® hace que su cuerpo produzca su propia protección natural contra el tétanos, la difteria y la pertussis (tos ferina). Después de recibir la vacuna, su cuerpo comienza a producir sustancias llamadas anticuerpos. Los anticuerpos ayudan a su cuerpo a combatir la enfermedad. Si una persona vacunada entra en contacto con uno de los gérmenes que causa esas enfermedades, el cuerpo está generalmente listo para destruirlo.

Cuando no se debe usar la vacuna:

No administrar ADACEL® a:

- personas que se sabe que tienen una alergia severa a cualquier ingrediente de la vacuna o su

recipiente, o que han tenido una reacción alérgica severa después de recibir una vacuna que contenía ingredientes similares.

No administrar ADACEL® a:

- personas que han sufrido un trastorno grave del sistema nervioso dentro de los 7 días posteriores a una vacuna anterior contra la tos ferina.

Cuál es el ingrediente medicinal:

Cada dosis de 0,5 ml de ADACEL® contiene: toxoide tetánico, toxoide diftérico, toxoide pertúsicos, hemaglutinina filamentosa, pertactina y fimbrias tipo 2 y 3.

Cuáles son los ingredientes no medicinales importantes:

Fosfato de aluminio, 2-fenoxietanol. El formaldehído residual y glutaraldehído están presentes en cantidades en trazas.

Cuál es su forma de dosificación:

ADACEL® es una vacuna líquida que se inyecta en el músculo. Una dosis única es 0,5 ml

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Si usted o su hijo tiene cualquiera de las siguientes condiciones, hable con su médico o enfermera ANTES de que usted o su hijo reciba ADACEL®:

- **Fiebre alta o enfermedad grave.**
Retrasar la vacunación hasta que la persona esté mejor.
- **Alergia a cualquier componente de la vacuna o al envase.**
- **Un evento adverso grave del sistema nervioso después de una vacunación anterior contra el tétanos.**
- **Trastorno progresivo del sistema nervioso o epilepsia incontrolada.** La vacunación puede ser considerada sólo después de que se haya establecido un tratamiento y se estabilice la afección.
- **Embarazadas o madres lactantes.** Es importante que entienda los riesgos y beneficios de la vacunación. ADACEL® debe administrarse a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario. Dígale a la persona que le administra la inyección si está embarazada o amamantando.
- **Un sistema inmunológico debilitado.** La vacuna puede proporcionarle un nivel de protección inferior al de las personas con sistemas inmunológicos saludables. Si es

posible, trate de posponer la vacunación hasta después de haber completado el tratamiento que afecta su sistema inmunológico.

- **Un trastorno de sangrado o estar tomando medicamentos anticoagulantes.**

Dígale a la persona que le administra la inyección sobre su condición. La inyección se debe hacer cuidadosamente para evitar el sangrado excesivo.

INTERACCIONES CON ESTA VACUNA

NO mezclar ADACEL® con otras vacunas ni medicamentos en la misma jeringa.

ADACEL® puede administrarse al mismo tiempo, pero en sitios separados con:

- Vacuna inactivada contra la influenza
- Vacuna contra la hepatitis B

USO PROPUESTO DE ESTA VACUNA

Dosis usual:

Para personas de 4 años y mayores - la dosis recomendada es 0,5 ml.

La vacunación debe administrarse en el músculo, preferiblemente en la región del deltoides (hombro).

Sobredosis:

En caso de sobredosis de drogas, comuníquese inmediatamente con un profesional de la salud, con un servicio de urgencias del hospital o con un centro regional de control de envenenamiento, incluso si no hay síntomas.

Dosis perdida:

No aplica a esta vacuna.

EFFECTOS SECUNDARIOS Y QUE HACER CON ELLOS

Una vacuna, como cualquier medicamento, puede causar problemas graves, como reacciones alérgicas severas. El riesgo de que ADACEL® cause graves daños es extremadamente pequeño. Los pequeños riesgos asociados con ADACEL® son mucho menores que los riesgos asociados con la obtención de las enfermedades.

Informe a su médico, enfermera o farmacéutico lo antes posible si no se siente bien después de recibir ADACEL®.

Los efectos secundarios graves son extremadamente raros.

Algunas personas que reciben ADACEL® pueden presentar efectos secundarios leves como enrojecimiento, hinchazón o dolor en el lugar de la inyección. También pueden sentirse cansados, o tener cefaleas, dolor corporal generalizado y articulaciones adoloridas o hinchadas. Estos efectos secundarios suelen desaparecer en pocos días.

Esta no es una lista completa de efectos secundarios. Para cualquier efecto inesperado mientras toma ADACEL®, póngase en contacto con su médico, enfermera o farmacéutico.

COMO ALMACENARLA

Almacenar la vacuna en un refrigerador a una temperatura de 2° a 8°C (35° a 46°F). **No congelar.** Deseche el producto si ha estado expuesto a la congelación.

No usar después de la fecha de expiración.

Mantener fuera del alcance de los niños.

REPORTE DE EFECTOS SECUNDARIOS SOSPECHADOS

A fin de monitorear la seguridad de la vacuna, la Agencia Pública de Salud de Canadá recoge los reportes de casos sobre los eventos adversos después de la inmunización.

Para profesionales de la salud:

Si un paciente experimenta un evento adverso después de la vacunación, por favor complete el Formulario de eventos adversos después de la vacunación (AEFI) y envíelo a su Unidad de Salud local en **su provincia/territorio**.

Para el público general:

Si experimenta algún evento adverso después de la inmunización, pídale a su médico, enfermera o farmacéutico que complete el formulario de eventos adversos después de la inmunización (AEFI).

Si tiene alguna pregunta o tiene dificultades para comunicarse con su unidad de salud local, comuníquese con la Sección de Seguridad de Vacunas de la Agencia de Salud Pública de Canadá:
Por teléfono gratuito: 1-866-844-0018
Por fax gratuito: 1-866-844-5931
Por email: caefi@phac-aspc.gc.ca
Web: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-eng.php>

Por correo ordinario:
Agencia de Salud Pública de Canadá
Sección Seguridad de Vacunas
130 Colonnade Road, A/L 6502A
Ottawa, Ontario, K1A 0K9

NOTA: Si necesita información relacionada con el manejo del efecto secundario, comuníquese con

su proveedor de atención médica antes de notificar a la Agencia de Salud Pública de Canadá. La Agencia de Salud Pública de Canadá no proporciona asesoramiento médico.

MAS INFORMACION

Este documento y la monografía completa del producto, preparados para profesionales de la salud, se pueden encontrar en: www.sanofipasteur.ca

También puede comunicarse con el productor de vacunas, Sanofi Pasteur Limited, para obtener más información.

Teléfono:

1-888-621-1146 (sin cargo) o 416-667-2779.

(área de Toronto) Horario comercial: 8 a.m.

a 5 p.m. Hora del Este, de lunes a viernes.

Este prospecto fue preparado por Sanofi Pasteur

Limited. Última revisión: mayo 2012.

R110512 Canadá