

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

## ADACEL® Suspensión Inyectable

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

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

ADACEL®

Toxoide tetánico, toxoide diftérico, tos ferina acelular [toxoides de tos ferina (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN), fimbrias tipos 2 y 3 (FIM)]

Suspensión inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada dosis única (0,5 ml) contiene:

#### Ingredientes activos

Toxoide tetánico	5 Lf
Toxoide diftérico	2 Lf
Tos ferina acelular	
Toxoide de tos ferina (PT)	2,5 µg
Hemaglutinina filamentosa (FHA)	5 µg
Pertactina (PRN)	3 µg
Fimbrias tipos 2 y 3 (FIM)	5 µg

#### Otros ingredientes

##### Excipientes

Fosfato de aluminio (adyuvante)	1.5 mg
2-fenoxietanol	0,6% v/v
Agua para inyección	c.s. 0,5mL

##### Residuos del proceso de fabricación

El formaldehído y el glutaraldehído están presentes en pequeñas cantidades.

### 3. INFORMACIÓN CLÍNICA

#### 3.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ADACEL® está indicado para:

- la inmunización de refuerzo activa para la prevención del tétanos, la difteria y la pertussis (tos ferina) en personas de 4 años en adelante.
- Vacunación durante el embarazo para la inmunización pasiva contra la tos ferina en lactantes pequeños. (Consulte 3.2. DOSIFICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: 3.2.1 Consideraciones de

*dosificación. 3.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: poblaciones especiales y 3.6. ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA. 4.4 INFORMACIÓN CIENTÍFICA: ENSAYOS CLÍNICOS y Inmunogenicidad en el embarazo).*

En niños de 4 a 6 años, ADACEL® puede considerarse como una alternativa a la quinta dosis de la vacuna contra el tétanos, la difteria y la tos ferina acelular (DTaP). Estos niños también deben recibir un refuerzo por separado con la vacuna Antipoliomielítica Inactivada (IPV) para completar la serie de vacunación para esta edad, cuando esté indicado.

Las personas que han tenido tétanos, difteria o tos ferina aún deben estar inmunizadas, ya que estas infecciones clínicas no siempre confieren inmunidad. Las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto asintomático como sintomático, deben vacunarse contra el tétanos, la difteria y la tos ferina de acuerdo con los esquemas estándar.

#### **Profilaxis contra el tétanos en el tratamiento de heridas**

La necesidad de inmunización activa con una preparación que contenga toxoide tetánico como la vacuna adsorbida de Td o ADACEL®, con o sin inmunización pasiva con inmunoglobulina antitetánica, depende tanto del estado de la herida como del historial de vacunación del paciente. (Ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

### **3.2. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

#### **3.2.1. Consideraciones de dosificación**

##### **Precauciones relacionadas con la vía de administración**

No administrar ADACEL® por inyección intravascular: asegúrese que la aguja no penetre un vaso sanguíneo.

No se deben utilizar las vías de administración intradérmica ni subcutánea.

ADACEL® no debe administrarse en los glúteos.

#### **3.2.2. Dosis recomendada y ajuste de dosificación**

ADACEL® (0.5 ml) debe administrarse como una inyección de refuerzo por vía intramuscular.

Se puede usar una nueva dosis de ADACEL® para aumentar la inmunidad a la difteria, el tétanos y la tos ferina en intervalos de 5 a 10 años. Para volver a dosificar, consulte la sección 3.8. REACCIONES ADVERSAS para la seguridad a los 5 y 10 años y la 4.4 INFORMACIÓN CIENTÍFICA: ENSAYOS CLÍNICOS - Estudio Td526 - para la inmunogenicidad a los 10 años.

El sitio preferido es el músculo deltoides.

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

Si ADACEL® se administra a una mujer embarazada, lo ideal sería hacerlo durante el tercer trimestre del embarazo o de acuerdo con las recomendaciones del Comité Asesor Nacional de Inmunización (NACI).

Los profesionales de la salud deben consultar las directrices de la NACI para la profilaxis del tétanos en el tratamiento de rutina de heridas que se muestran en la Tabla 1.

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

**Tabla 1: Uso recomendado por NACI de agentes inmunizantes en el tratamiento de heridas**

Historia de la inmunización Tétano	Heridas leves y limpias		Todas las demás heridas	
	Td*	TIG <sup>†</sup> (Humano)	Td*	TIG <sup>†</sup> (Humano)
Incierto o <3 dosis de una serie de inmunizaciones ‡	Sí	No	Sí	Sí
≥3 dosis recibidas en una serie de inmunizaciones ‡	No§	No	No**	No††

\* Toxoide tetánico y diftérico de tipo adulto.

† Inmunoglobulina antitetánica, administrada en un sitio separado del Td.

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

§ Sí, si > 10 años desde la última dosis de refuerzo.

\*\* Sí, si > 5 años desde la última dosis de refuerzo.

†† Sí, si se sabe que las personas tienen un estado de inmunodeficiencia humoral significativo (por ejemplo, VIH, agammaglobulinemia), ya que la respuesta inmunitaria al toxoide tetánico puede ser subóptima.

Se debe hacer un intento minucioso para determinar si un paciente ha completado la inmunización primaria. Las personas que hayan completado la inmunización primaria contra el tétanos y que sufran heridas leves y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación que contenga toxoide tetánico si no han recibido toxoide tetánico en los 10 años anteriores. Para heridas propensas al tétanos (p.ej., Heridas contaminadas con suciedad, heces, tierra y saliva, heridas punzantes, avulsiones y heridas resultantes de proyectiles, aplastamiento, quemaduras o congelación), un refuerzo es apropiado si el paciente no ha recibido un toxoide tetánico que contenga la preparación en los 5 años anteriores.

### 3.2.3. Administración

Inspeccione en busca de partículas extrañas y/o decoloración antes de usar. (Consulte Tabla 2 y sección 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA). Si existen estas condiciones, el producto no debe administrarse.

**Agite bien el vial** hasta que se obtenga una suspensión uniforme y turbia. Limpiar el tapón del vial con un germicida adecuado antes de retirar la dosis. No quite el tapón ni el sello de metal que lo mantiene en su lugar. Debe utilizarse una técnica aséptica. Use una aguja y una jeringa estériles separadas, o una unidad desechable estéril para cada receptor individual, para prevenir la transmisión de enfermedades. Las agujas no se deben volver a tapar, sino que se deben desechar de acuerdo con las pautas de residuos de riesgo biológico. (Consulte 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Antes de la inyección, la piel sobre el lugar donde se va a inyectar debe limpiarse con un germicida adecuado. Administrar el volumen total de 0.5 mL por **vía intramuscular** (I.M.). El lugar de inyección preferido es el músculo deltoides.

Entregue al paciente un registro de vacunación personal permanente. Además, es fundamental que el médico o enfermero registre el historial de vacunación en la historia clínica permanente de cada paciente. Este registro permanente de la oficina debe contener el nombre de la vacuna, la fecha de administración, la dosis, el fabricante y el número de lote.

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

Para ayudar a garantizar la trazabilidad de las vacunas para el mantenimiento de registros de inmunización del paciente, así como el monitoreo de la seguridad, los profesionales de la salud deben registrar la hora y la fecha de administración, la cantidad de dosis administrada (si corresponde), el sitio anatómico y la vía de administración, la marca y el nombre genérico de la vacuna, el número de lote del producto y la fecha de caducidad.

**Tabla 2 Formas de dosificación, concentración, composición y embalaje**

Vía de Administración	Forma de dosificación / Concentración/Composición	Ingredientes no medicinales
Inyección Intramuscular	Ver sección <i>COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA</i> .	Ver sección <i>COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA</i> .

Descripción: ver sección *COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA*.

Embalaje: ver sección *NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE*

### 3.3. CONTRAINDICACIONES

ADACEL® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a esta vacuna o a una vacuna que contiene uno o más de los mismos componentes después de la administración anterior (debido a la incertidumbre sobre cuál componente de la vacuna puede ser responsable, no se debe administrar ninguno de los componentes) o a cualquier ingrediente de la formulación, incluido cualquier ingrediente no medicinal, o componente del envase. Para obtener una lista completa, consulte Tabla 2 y sección 2. *COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA*.

#### Trastornos neurológicos agudos

La encefalopatía (p. ej., Coma, disminución del nivel de conciencia, convulsiones prolongadas) dentro de los 7 días de una dosis anterior de una vacuna que contiene pertussis no atribuible a otra causa identificable es una contraindicación para la vacunación con cualquier vacuna que contenga pertussis, incluido ADACEL®.

### 3.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### General

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

Antes de la administración de ADACEL®, los proveedores de atención médica deben informar al receptor o al padre o tutor del receptor de los beneficios y riesgos de la inmunización, preguntar sobre el estado de salud reciente del receptor, revisar el historial del receptor sobre una posible hipersensibilidad a la vacuna o vacuna similar, historial de vacunación previo, la presencia de cualquier contraindicación para la vacunación y cumplir con los requisitos locales con respecto a la información que se debe proporcionar al receptor/tutor antes de la vacunación.

Es extremadamente importante que se interrogue al receptor, padre o tutor sobre cualquier signo o

síntoma de una reacción adversa después de una dosis previa de vacuna. (Ver 3.3 CONTRAINDICACIONES y 3.8 REACCIONES ADVERSAS).

Las tasas y la gravedad de los eventos adversos en los receptores de toxoide tetánico están influenciadas por el número de dosis previas y el nivel de antitoxinas preexistentes.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después, o incluso antes, de la administración de vacunas inyectables, incluido ADACEL®. Deben existir procedimientos para evitar lesiones por caídas y controlar las reacciones sincopales.

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

**Enfermedad febril y aguda:** la vacunación debe posponerse en casos de enfermedad aguda o febril. Sin embargo, una enfermedad con fiebre leve no debería ser un motivo para posponer la vacunación.

### **Hematológico**

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

### **Inmune**

Debe evaluarse la posibilidad de reacciones alérgicas en personas sensibles a los componentes de la vacuna. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad después del uso de ADACEL® incluso en personas sin antecedentes de hipersensibilidad a los componentes del producto.

Como con todos los demás productos, la solución de clorhidrato de epinefrina (1: 1,000) y otros agentes apropiados deben estar disponibles para uso inmediato en caso de que ocurra una reacción anafiláctica o de hipersensibilidad aguda. Los proveedores de atención médica deben estar familiarizados con las recomendaciones actuales para el manejo inicial de la anafilaxia en entornos no hospitalarios, incluido el manejo adecuado de las vías respiratorias.

Las personas inmunodeprimidas (ya sea por enfermedad o tratamiento) pueden no lograr la respuesta inmune esperada. Si es posible, se debe considerar la posibilidad de retrasar la vacunación hasta después de la finalización de cualquier tratamiento inmunosupresor. No obstante, se recomienda la vacunación de personas con inmunodeficiencia crónica, como la infección por VIH, incluso si la respuesta inmunitaria puede ser limitada.

### **Neurológico**

ADACEL® no debe administrarse a personas con trastornos neurológicos progresivos o inestables, epilepsia incontrolada o encefalopatía progresiva hasta que se haya establecido un régimen de tratamiento, la afección se haya estabilizado y el beneficio supere claramente el riesgo.

Si el síndrome de Guillain-Barré (SGB) se produjo dentro de las 6 semanas posteriores a la recepción de una vacuna anterior que contenga toxoide tetánico, la decisión de administrar ADACEL® o cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico debe basarse en una consideración cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos.

### **Cutáneo**

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

Pueden ocurrir reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, hinchazón y eritema/enrojecimiento. Consulte 3.8 REACCIONES ADVERSAS

### **Populaciones Especiales**

**Mujeres embarazadas:** ver sección 3.6. *ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA.*

**Mujeres en lactancia:** ver sección 3.6. *ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA.*

## **3.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

### **3.5.1 Interacciones fármaco-fármaco**

#### **Interacciones vacuna-fármaco**

Los tratamientos inmunosupresores pueden interferir con el desarrollo de la respuesta inmune esperada. (Consulte 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### **Administración concomitante de vacunas**

ADACEL® puede administrarse simultáneamente con una dosis de vacuna antigripal inactivada trivalente y con una dosis de vacuna contra la hepatitis B en niños de 11 a 12 años.

El uso concomitante de ADACEL® y la vacuna antigripal inactivada trivalente se evaluó en un ensayo clínico en el que participaron 696 adultos de 19 a 64 años. Los perfiles de seguridad e inmunogenicidad en adultos que recibieron las vacunas de forma concomitante fueron comparables a los observados cuando las vacunas se administraron en ocasiones separadas con un mes de diferencia.

El uso concomitante de ADACEL® y la vacuna contra la hepatitis B se evaluó en un ensayo clínico en el que participaron 269 adolescentes de 11 a 12 años. Los perfiles de seguridad e inmunogenicidad en adolescentes que recibieron las vacunas de forma concomitante fueron comparables a los observados cuando las vacunas se administraron en ocasiones separadas con un mes de diferencia. No se observó interferencia en las respuestas inmunitarias a ninguno de los antígenos de la vacuna cuando se administraron ADACEL® y las vacunas contra la hepatitis B de forma simultánea o separada.

Las vacunas administradas simultáneamente deben administrarse usando jeringas separadas en lugares de inyección separados y preferiblemente en miembros separados. ADACEL® no debe mezclarse en la misma jeringa con otros parenterales.

## **3.6. ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Mujeres embarazadas**

La vacuna ADACEL® durante el embarazo para la inmunización pasiva contra la tos ferina en la primera infancia se ha evaluado en estudios publicados. Datos de seguridad de 4 ensayos controlados aleatorios (resultados de 310 embarazos) y 6 estudios observacionales (resultados de 125,356 embarazos) de las mujeres que recibieron ADACEL® o ADACEL®-POLIO durante el embarazo (la mayoría en el tercer trimestre) no han mostrado ningún efecto adverso relacionado con la vacuna en el embarazo o en la salud del feto / recién nacido. Estos estudios apoyan la administración de ADACEL® durante el embarazo (Ver

#### 4.4 INFORMACIÓN CIENTÍFICA: ENSAYOS CLÍNICOS: Inmunogenicidad en el embarazo)

#### Mujeres en lactancia

No se ha evaluado el efecto de la administración de ADACEL® durante la lactancia. Como ADACEL® está inactivo, cualquier riesgo para la madre o el bebé es improbable. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto en los lactantes de la administración de ADACEL® a sus madres. Se deben evaluar los riesgos y beneficios de la vacunación antes de tomar la decisión de vacunar a una mujer lactante.

#### 3.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No Aplica

#### 3.8. REACCIONES ADVERSAS

##### 3.8.1. Resumen de reacciones adversas

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

El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción solicitada más común en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se produjeron en los 3 días siguientes a la vacunación y su duración media fue inferior a 3 días. La reacción sistémica más frecuente fue cansancio en niños y dolor de cabeza en adolescentes y adultos (18-64 años). La mialgia fue la reacción sistémica notificada con más frecuencia entre los adultos mayores de 65 años o más. Se informó fiebre en menos del 10% de los vacunados. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y de intensidad leve a moderada. Además, en adolescentes y todos los adultos, la incidencia de reacciones sistémicas y en el lugar de la inyección después de ADACEL® fue comparable a las observadas con una vacuna de refuerzo de Td. En niños, las frecuencias observadas de reacciones en el lugar de la inyección y fiebre después de ADACEL® fueron significativamente más bajas que las observadas con QUADRACEL® (DTaP-IPV) cuando se administró como refuerzo entre los 4 y 6 años. Excepto por la fiebre, las tasas observadas de reacciones sistémicas fueron comparables entre las dos vacunas.

##### 3.8.2. Reacciones adversas de ensayos clínicos

Los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas. Por lo tanto, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre reacciones adversas de los ensayos clínicos puede ser útil para identificar y calcular una tasa aproximada de las reacciones adversas al medicamento en el uso en la vida real.

La frecuencia de las reacciones sistémicas y en lugar de inyección solicitadas notificadas en tres ensayos clínicos se muestran en la Tabla 3.

Durante el estudio Td506 se notificaron dos efectos adversos graves que se consideraron relacionados con la vacunación: un caso de migraña grave con parálisis facial unilateral y un diagnóstico de compresión nerviosa en el cuello y el brazo izquierdo. Ambas condiciones se resolvieron espontáneamente o con tratamiento.

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

**Tabla 3: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas observadas dentro de 0 a 14 días en ensayos clínicos en niños, adolescentes y adultos, después de una dosis única de ADACEL®**

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)
<b>Sitio de reacciones de inyección</b>				
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
<b>Reacciones sistémicas</b>				
Fiebre (≥38,0°C)	8,7	5,0	1,4	0,5
Dolor de cabeza	16,4	43,7	33,9	18,2
Náusea	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 corporal o debilidad muscular†/Mialgia‡	6,4	30,4	21,9	28,4
Articulaciones doloridas o hinchadas	4,0	11,3	9,1	N.S.*
Cansancio§/Malestar**	31,5	30,2	24,3	17,2
Resfriado	7,1	15,1	8,1	N.S.*
Hinchazón del Ganglio linfático axilar	5,4	6,6	6,5	N.S.*

\* No solicitado

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

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

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

\*\* Malestar fue el término solicitado en el ensayo en adultos ≥65 años.

**Tabla 4: Frecuencia (%) de 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)
<b>Sitio de reacciones de inyección</b>		

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

Dolor	87,6	87,8
Eritema/ enrojecimiento	28,6	23,1
Hinchazón	25,6	20,5
<b>Reacciones sistémicas</b>		
Fiebre	6,5	4,2
Dolor de cabeza	53,2	40,6
Mialgia	61,0	60,1
Malestar	38,2	29,4

\* Reacciones adversas observadas entre 0 y 14 días después de la vacunación.

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

### **3.8.3. Reacciones Adversas postcomercialización**

Los siguientes eventos adversos adicionales se han informado de manera espontánea durante el uso posterior a la comercialización de ADACEL®. Debido a que estos eventos son informados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera 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 de notificación o 3) fuerza de la conexión causal con ADACEL®.

#### ***Trastornos del sistema inmunológico***

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

#### ***Trastornos del sistema nervioso***

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

#### ***Trastornos cardiacos***

Miocarditis

#### ***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo***

Prurito, urticaria

#### ***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo***

Miositis, espasmo muscular

#### ***Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración***

Se han notificado reacciones grandes en el lugar de la inyección (> 50 mm) e hinchazón extensa de las extremidades desde el lugar de la inyección más allá de una o ambas articulaciones después de la administración de ADACEL® en adolescentes y adultos. Estas reacciones generalmente comienzan dentro de las 24 a 72 horas posteriores a la vacunación, pueden estar asociadas con eritema, calor, sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección y se resuelven espontáneamente dentro de los 3-5 días. El riesgo parece depender del número de dosis anteriores de vacuna que contenga tos ferina acelular.

Hematomas en el lugar de la inyección, nódulo en el lugar de la inyección, absceso estéril.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: [farmacovigilancia.peru@sanofi.com](mailto:farmacovigilancia.peru@sanofi.com) ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

### 3.9. SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Para el manejo de una sospecha de sobredosis de fármacos, comuníquese con su Centro regional de control de intoxicaciones.

## 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 4.1. Mecanismo de acción

**Tétanos y difteria:** El tétanos es una enfermedad aguda y a menudo fatal causada por una neurotoxina extremadamente potente producida por *C. tetani*. La toxina provoca 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 de la toxina del tétanos.

Las cepas de *C. diphtheriae* que producen toxina diftérica pueden causar una enfermedad grave o mortal caracterizada por inflamación membranosa del tracto respiratorio superior y daño inducido por toxinas en el miocardio y el sistema nervioso. La protección frente a enfermedades atribuibles a *C. diphtheriae* se debe al desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la toxina diftérica.

**Tos ferina:** Tos ferina (tosferina) es una enfermedad respiratoria causada por *B. pertussis*. Este cocobacilo gramnegativo produce una variedad de componentes biológicamente activos, aunque su papel en la patogenia o en la inmunidad a la tos ferina no se ha definido claramente. El mecanismo de protección contra la enfermedad por *B. pertussis* no se conoce bien.

### 4.2. Farmacodinámica

#### **Tétanos y Difteria:**

Un nivel de antitoxina tetánica en suero de al menos 0.01 UI/mL, medido por ensayo de neutralización, se considera el nivel de protección mínimo. Un nivel de antitoxina tetánica de al menos 0.1 UI/mL medido por el ELISA usado en estudios clínicos de ADACEL® se considera protector contra el tétanos. Los niveles de 1.0 UI/mL se han asociado con protección a largo plazo.

Un nivel de antitoxina diftérica en suero de 0.01 UI/mL es el nivel más bajo que brinda cierto grado de protección. Los niveles de antitoxina de al menos 0,1 UI/ml generalmente se consideran protectores. Los niveles de 1.0 UI/mL se han asociado con protección a largo plazo.

**Tos ferina:**

En un ensayo clínico en Suecia (Suecia I Ensayo de eficacia), se ha demostrado que los mismos componentes de la tos ferina que en ADACEL® (es decir, PT, FHA, PRN y FIM) previenen la tos ferina en bebés con una eficacia protectora del 85,2% usando la definición de caso de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ( $\geq 21$  días consecutivos de tos paroxística con cultivo o confirmación serológica o vínculo epidemiológico con un caso confirmado). En el mismo estudio, la eficacia protectora contra la enfermedad leve fue del 77,9%. Un estudio de contacto domiciliario que se incluyó 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 previos a la exposición.

No se han identificado niveles mínimos de anticuerpos séricos contra componentes específicos de la vacuna contra la tos ferina que confieren protección contra el desarrollo de la tos ferina clínica. No obstante, 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 los ensayos clínicos de ADACEL®, en niños, adolescentes y adultos <65 años, las concentraciones medias geométricas (GMC) posteriores a la vacunación para todos los anticuerpos contra la tos ferina fueron consistentemente superiores a las de TRIPACEL® en el ensayo de eficacia de Suecia I. Los adultos mayores ( $\geq 65$  años) vacunados con una dosis única de ADACEL® lograron GMC más bajas para algunos de los anticuerpos contra la tos ferina que los bebés que habían recibido 3 o 4 dosis de TRIPACEL®. Sin embargo, sus niveles de anticuerpos anti-tos ferina posteriores a la inmunización fueron de 4.4 a 15.1 veces más altos que los niveles previos a la inmunización, lo que sugiere un grado mejorado de protección contra la tos ferina.

**4.3. Farmacocinética****Duración del efecto**

El seguimiento a largo plazo de los niveles de anticuerpos séricos en adolescentes y adultos que recibieron una dosis única de ADACEL® muestra que los niveles protectores para la antitoxina tetánica ( $\geq 0.01$  EU / mL) y la antitoxina diftérica ( $\geq 0.01$  UI / mL) persisten en el 99.2% y el 92,6% de los participantes, respectivamente, 10 años después de la vacunación. Si bien los niveles de protección contra la tos ferina aún no se han definido claramente, los niveles de anticuerpos contra la tos ferina permanecen de 2 a 9 veces más altos que los niveles previos a la inmunización después de 5 años. Sin embargo, 10 años después de la vacunación, se observó que los niveles de anticuerpos contra la tos ferina descendían hacia los niveles previos a la vacunación.

Se recomiendan los refuerzos con toxoide tetánico y diftérico cada 10 años. El seguimiento serológico y los datos de nuevas dosis de ADACEL® sugieren que se puede usar en lugar de la vacuna con toxoide tetánico y diftérico para refuerzo a intervalos de 10 años en adultos.

#### 4.4. INFORMACIÓN CIENTÍFICA

##### INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Ingrediente activo

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

##### Características de producto

ADACEL® es una suspensión blanca, estéril, uniforme y turbia de toxoides tetánicos y diftérico adsorbidos en fosfato de aluminio, combinados con la vacuna acelular contra la tos ferina y suspendidos en agua para inyección. Esta vacuna acelular contra la tos ferina se compone de cinco antígenos de tos ferina purificados (PT, FHA, PRN, FIM).

*C. diphtheriae* se cultiva en medio de crecimiento modificado de Mueller. Después de la purificación mediante fraccionamiento con sulfato de amonio, la toxina diftérica se desintoxica con formaldehído y se diafiltra. *C. tetani* se cultiva en un medio ácido de casamino modificado de Mueller-Miller sin infusión de corazón de res. (41) La toxina del tétanos se desintoxica con formaldehído y se purifica mediante fraccionamiento con sulfato de amonio y diafiltración. Los toxoides diftérico y tetánico se adsorben individualmente sobre fosfato de aluminio.

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

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

Cuando se prueba en cobayas, el componente del tétanos induce al menos 2 unidades neutralizantes/ml de suero y el componente de la difteria induce al menos 0,5 unidades neutralizantes/ml de suero. La potencia de los componentes de la vacuna acelular contra la tos ferina se evalúa mediante la respuesta de anticuerpos de conejillos de indias inmunizados a PT, FHA, PRN y FIM medida por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

## ENSAYOS CLÍNICOS

### 1. Diseño y datos demográficos del estudio

**Tabla 5: Resumen de datos demográficos y diseño del estudio de los ensayos con ADACEL®**

Nº del Estudio	Diseño del estudio	Posología, vía de administración y duración	Sujetos del estudio* (N = ITT†)	Rango de la Edad	Género
TC9704	Ensayo comparativo multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, con Td utilizado como control.	1 Dosis 0,5 mL I.M.	Adolescentes (N = 55) Adultos (N = 394)	12,6 - 54,7 años	Masculinos (N = 145) Femeninos (N = 304)
Td508	Ensayo comparativo multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego modificado con DTaP-IPV utilizado como control.	1 Dosis 0,5 mL I.M.	Niños (N = 298)	4,0 - 6,6 años	Masculinos (N = 144) Femeninos (N = 154)
Td506	Ensayo comparativo multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, con Td utilizado como control.	1 Dosis 0,5 mL I.M.	Adolescentes (N = 1,184) Adultos (N = 1,752)	11,0 - 64,9 años	Masculinos (N = 1,202) Femeninos (N = 1,734)
Td515	Ensayo de seguridad e inmunogenicidad, aleatorizado, controlado, doble ciego modificado, multicéntrico, en personas ≥65 años,	1 Dosis 0,5 mL I.M.	Adultos (N = 1,170)	65 - 95 años	Masculinos (N = 591) Femeninos (N = 579)
TD9805	Ensayo aleatorizado, controlado, abierto, unicéntrico con hepatitis B Vacuna concomitante.	1 Dosis 0,5 mL I.M.	Adolescentes (N = 269)	11,0 - 11,8 años	Masculinos (N = 145) Femeninos (N = 124)
Td502	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto con Influenza Vacuna concomitante.	1 Dosis 0,5 mL I.M.	Adultos (N = 696)	19,1 - 64,7 años	Masculinos (N = 281) Femeninos (N = 415)
Td526	Estudio de fase IV, abierto, multicéntrico que evalúa la inmunogenicidad y la seguridad en adultos tras una nueva dosis 10 años después de una dosis anterior de la vacuna Tdap o Tdap-IPV	0,5 mL I.M.	Adultos (N=743)	20,0 – 72,0 años	Masculinos (N=297) Femeninos (N=446)

\* Todos los estudios requerían que los participantes gozaran de buena salud y que no se hubieran vacunado contra la difteria, el tétanos o la tos ferina en los últimos 5 años.

† La población por intención de tratar (ITT) incluye a todos los participantes que fueron asignados al azar y recibieron ADACEL®.

## 2. Resultados del estudio

### Eficacia

Se han definido correlatos serológicos 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 estos antígenos alcanzan niveles previamente establecidos como protectores ( $\geq 0.1$  UI/mL). La evidencia de eficacia también se midió al demostrar que las serorespuestas de difteria y tétanos para ADACEL® no fueron inferiores a las observadas en Td506 con vacunas Td.

La eficacia de los antígenos de tos ferina usados en ADACEL® se infirió en base a una comparación de los niveles de anticuerpos de tos ferina alcanzados en los receptores de una dosis única de refuerzo de ADACEL® con los obtenidos en bebés después de una serie primaria de 3 dosis con TRIPACEL® [Difteria y tétanos Toxoides y vacuna contra la tos ferina acelular adsorbida - DTaP]. En el ensayo de eficacia de Suecia I, se demostró que TRIPACEL® confiere una eficacia protectora del 85,2% (IC del 95%: 80,6%, 88,8%) contra la tos ferina definida por la OMS (21 días de tos paroxística con infección por *B. tos ferina* confirmada en laboratorio) La eficacia protectora contra la tos ferina leve (definida como al menos un día de tos con infección por *B. tos ferina* confirmada por laboratorio) fue del 77,9% (IC del 95%: 72,6%, 82,2%). Las formulaciones de tos ferina acelular para ADACEL® y TRIPACEL® difieren solo en la cantidad de PT (2.5  $\mu$ g en ADACEL® versus 10  $\mu$ g 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 sólidas de anticuerpos a todos los antígenos de la tos ferina y niveles de anticuerpos posteriores a la inmunización que son varios: veces más altos que los que resultaron protectores en el ensayo de eficacia de Suecia I (es decir, > 86,6 UE/ml para anti-TP, > 40,0 UE/ml para anti-FHA, > 108 UE/ml para anti-PRN y > 341 UE/mL para anti-FIM medido en un subconjunto de sueros del Ensayo de eficacia de Suecia I analizados simultáneamente con muestras del Ensayo clínico Td506 en el mismo laboratorio utilizando el mismo ensayo validado). Los adultos mayores ( $\geq 65$  años) vacunados con una dosis única de ADACEL® lograron GMC más bajas para algunos de los anticuerpos contra la tos ferina que los bebés que habían recibido 3 o 4 dosis de TRIPACEL®. Sin embargo, sus niveles de anticuerpos anti-tos ferina posteriores a la inmunización fueron de 4.4 a 15.1 veces más altos que los niveles previos a la inmunización, lo que sugiere un grado mejorado de protección contra la tos ferina.

### Evaluación de seguridad

La seguridad se evaluó comparando las tasas de reacciones sistémicas y en el lugar de inyección solicitado, así como los eventos adversos no solicitados entre los grupos de vacunas. Se controló la seguridad clínica de los participantes inmediatamente después de la inmunización y durante 1 a 6 meses después de la inmunización. La comparabilidad de los perfiles de seguridad se evaluó utilizando las tasas de reacciones sistémicas y en el lugar de inyección solicitado que ocurrieron dentro de los intervalos designados después de la vacunación. En TC9704 y TD9805 estos intervalos fueron de 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,

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

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 se clasificó según el grado de gravedad.

#### **TC9704: Comparación de ADACEL® con la Vacuna Td**

En TC9704, un total de 749 personas se asignaron al azar a 5 grupos de tratamiento: 449 (55 adolescentes de 12 a 17 años y 394 adultos de 18 a 54 años) recibieron una dosis única de 1 a 3 lotes de ensayos clínicos de ADACEL®; 151 (20 adolescentes y 131 adultos) recibieron una dosis única de Td Adsorbido (fabricado por Sanofi Pasteur Limited) el día 0 y tos ferina acelular monovalente administrada por separado un mes después; mientras que 149 (17 adolescentes y 132 adultos) recibieron tos ferina acelular y Td en orden inverso. Se realizó un seguimiento de un subconjunto de vacunas para adultos y adolescentes al 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 evaluar la persistencia de anticuerpos.

#### **Inmunogenicidad y persistencia de anticuerpos**

Todos los receptores de ADACEL® (100%) alcanzaron niveles de antitoxina tetánica  $\geq 0,10$  UI/mL, mientras que más del 85% tuvieron títulos de antitoxina diftérica  $\geq 0,10$  UI / mL. No se observaron diferencias en las respuestas inmunitarias a los toxoides tetánicos o diftérico entre los grupos de vacunas Td y ADACEL®. El perfil de anticuerpos 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® tanto en adolescentes como en adultos. La respuesta de la tos ferina a ADACEL® también fue sólida, y los anticuerpos persistieron a niveles detectables superiores a los niveles previos a la inmunización durante 10 años. La Tabla 6 resume los hallazgos para la difteria y el tétanos y la Tabla 7 los hallazgos para la tos ferina.

**Tabla 6: Difteria y tétanos: persistencia de las tasas de seroprotección a niveles  $\geq 0,01$  UI/ml y  $\geq 0,10$  UI/ml, en el estudio TC9704 (19)**

Antígeno	Visita	$\geq 0.01$ (IU/mL)*		$\geq 0.10$ (IU/mL)*	
		N†	%	N†	%
Difteria	Pre-	449	81,1	449	28,3
	1 Mes Post	446	98,0	446	85,0
	1 Año Post	198	97,0	198	67,7
	3 Años Post	203	97,0	203	60,1
	5 Años Post	178	93,3	178	52,2
	8 Años Post	151	94,7	151	53,0
	10 Años Post	135	92,6	135	48,9
Tétano	Pre-	448	98,9	448	96,9
	1 Mes Post	446	100,0	446	100,0
	1 Año Post	196	100,0	196	100,0
	3 Años Post	201	100,0	201	100,0

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

<b>5 Años Post</b>	174	100,0	174	99,4
<b>8 Años Post</b>	146	99,3	146	98,6
<b>10 Años Post</b>	131	99,2	131	99,2

\* UI/mL para difteria; EU/mL para el tétanos

† Población por protocolo

**Tabla 7: Antígenos de tos ferina: persistencia de los títulos medios geométricos (GMC) en los receptores de ADACEL® en el estudio TC9704**

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

\* Población por protocolo: grupos agrupados

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

En Td506, se estratificó a 4480 participantes en 5 rangos de edad (11 a 13, 14 a 17, 18 a 28, 29 a 48, 49 a 64 años) y luego se asignaron al azar para recibir ADACEL® o Td Adsorbido (fabricado por Sanofi Pasteur Limited) Con licencia en los EE. UU. En el Td506 se utilizó un diseño doble ciego modificado ("observador

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

ciego"), ya que ADACEL® se suministra en viales de dosis única, mientras que el Td Adsorbido se suministra en viales multidosis. Se vacunó a un total de 4.301 participantes en 2 grupos de tratamiento: 2.936 (1.184 adolescentes de 11 a 17 años y 1.752 adultos de 18 a 64 años) recibieron una dosis única de ADACEL®; y 1365 (792 adolescentes de 11 a 17 años y 573 adultos de 18 a 64 años) recibieron una dosis única de la vacuna Td.

### Inmunogenicidad

Tanto para la población adolescente como para la población adulta, se demostró que las tasas de seroprotección posvacunación contra la difteria y el tétanos ( $\% \geq 0,1$  UI/ml) logradas con ADACEL® no eran inferiores a las de la vacuna Td (es decir, los límites inferiores de las dos IC del 95% para las diferencias en las tasas de seroconversión  $a > 0,1$  UI/ml, vacuna ADACEL® menos Td, dentro de cada grupo de edad son  $> -10\%$ ). Todos (100%) adolescentes y adultos vacunados con ADACEL® alcanzaron niveles seroprotectores de antitoxina tetánica, mientras que las tasas de seroprotección contra la difteria fueron 99,8% y 94,1%, en adolescentes y adultos, respectivamente. (Ver la Tabla 8 y la Tabla 9.)

**Tabla 8: Niveles de antitoxina tetánica y tasas de respuesta de refuerzo para adolescentes y adultos en el estudio Td506**

			Antitoxina de tétano (IU/mL)				
			Pre-Vacunación		1 Mes Post-Vacunación		
Grupo de edad (años)	Vacuna	N*	% $\geq 0.10$ (IC de 95%)	% $\geq 1.0$ (IC de 95%)	% $\geq 0.10$ (IC de 95%)	% $\geq 1.0$ (IC de 95%)	% Refuerzo† (IC de 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 de 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 del doble de la concentración de anticuerpos si la concentración previa a la vacunación estaba por encima del descuento del valor. El valor de corte para el tétanos fue de 2,7 UI/ml.

‡ Las tasas de seroprotección a  $\geq 0,10$  UI/ml y las tasas de respuesta de refuerzo a ADACEL® no fueron inferiores a la vacuna Td (los límites inferiores de los IC del 95% bilaterales para las diferencias en las tasas de seroconversión  $a >$

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

0,1 UI/ml, ADACEL® menos Vacuna Td, dentro de cada grupo de edad son > -10%).

§ Las tasas de seroprotección  $\geq 1,0$  UI/ml no se definieron prospectivamente como criterio de valoración principal.

**Tabla 9: Niveles de antitoxina diftérica y tasas de respuesta de refuerzo para adolescentes y adultos en el estudio Td506**

			Antitoxina de Difteria (UI/mL)				
			Pre-Vacunación		1 Mes Post-Vacunación		
Grupo de edad (años)	Vacuna	N*	% $\geq 0.10$ (IC de 95%)	% $\geq 1.0$ (IC de 95%)	% $\geq 0.10$ (IC del 95%)	% $\geq 1.0$ (IC del 95%)	% Refuerzo† (IC del 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 de 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 del doble de la concentración de anticuerpos si la concentración previa a la vacunación estaba por encima del descuento del valor. El valor de corte para la difteria fue de 2,56 UI/ml.

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

§ Las tasas de seroprotección  $\geq 1,0$  UI/ml no se definieron prospectivamente como criterio de valoración principal.

Los estudios seroepidemiológicos han demostrado un efecto claro del aumento de la edad sobre la disminución de los títulos de anticuerpos contra la difteria y el tétanos. Esta tendencia relacionada con la edad se observó para la difteria utilizando tasas de seroprotección antes y después de la vacunación ( $\geq 0,1$  UI/ml) y GMC y fue similar para los receptores de la vacuna ADACEL® y Td. Para el tétanos, las tasas de seroprotección no disminuyeron con la edad. Todos los participantes que recibieron ADACEL® y todos menos uno que recibieron la vacuna Td alcanzaron niveles seroprotectores contra el tétanos ( $\geq 0,1$  UI/ml) después de la vacunación.

Las GMC para los antígenos de tos ferina PT, FHA, PRN y FIM, antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación se presentan en la Tabla 10. Los adolescentes lograron GMC posvacunación y tasas de respuesta de refuerzo algo más altas que los adultos. Los adultos más jóvenes (18 a 48 años) tendían a lograr mayores tasas de respuesta de refuerzo y GMC posteriores a la vacunación que los adultos mayores (49 a 64 años). Sin embargo, para toda la población de 11 a 64 años, las GMC de tos ferina para cada antígeno mostraron fuertes aumentos después de la vacunación con ADACEL®.

Los niveles de GMC de anticuerpos contra la tos ferina para ADACEL® fueron consistentemente más altos que los niveles del Ensayo de Eficacia de Suecia I para todos los antígenos de tos ferina, tanto para

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

adultos como para adolescentes, así como para toda la población del estudio, de 11 a 64 años. (Ver la Tabla 11.)

**Tabla 10: GMC de anticuerpos contra la tos ferina en adolescentes y adultos que recibieron ADACEL® en el estudio Td506**

	Grupo de edad (Años)	Pre-Vacunación		Post-Vacunación	
		N	GMCs (EU/mL)	N	GMCs (EU/mL)
Anti-PT	Adolescentes	527	14,5	524	309
	Adultos	741	12,5	741	179
Anti-FHA	Adolescentes	527	19,5	526	215
	Adultos	741	18,1	741	193
Anti-PRN	Adolescentes	526	10,0	526	345
	Adultos	741	8,5	741	342
Anti-FIM	Adolescentes	527	25,8	526	1,792
	Adultos	741	28,6	741	853

**Tabla 11: Proporción de GMC de anticuerpos contra la tos ferina ¥ observados un mes después de una dosis de ADACEL® en adolescentes y adultos en comparación con los observados en bebés 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®† Razón GMCs (IC de 95%)	ADACEL®‡/TRIPACEL®† Razón GMCs (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)§

¥ Las GMC de anticuerpos, medidas en unidades ELISA, se calcularon por separado para bebés, adolescentes y adultos.

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

† N = 80, número de bebés que recibieron TRIPACEL® con datos disponibles después de la dosis 3 (sueros del ensayo de eficacia de Suecia I analizados simultáneamente con muestras del ensayo clínico Td506).

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

§ Las GMC que siguieron a la vacuna ADACEL no fueron inferiores a las GMC que siguieron a TRIPACEL® (límite inferior del IC del 95% en la proporción de GMC para ADACEL® dividido por TRIPACEL® > 0,67).

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

**Tabla 12: Respuestas de refuerzo a los antígenos de tos ferina observadas un mes después de una dosis de ADACEL® en adolescentes y adultos (8)**

	Adolescentes		Adultos		Tarifas aceptables predefinidas * %†
	N‡	% (IC de 95%)	N‡	% (IC de 95%)	
<b>Anti-PT</b>	524	92,0 (89,3, 94,2)	739	84,4 (81,6, 87,0)	81,2
<b>Anti-FHA</b>	526	85,6 (82,3, 88,4)	739	82,7 (79,8, 85,3)	77,6
<b>Anti-PRN</b>	525	94,5 (92,2, 96,3)	739	93,8 (91,8, 95,4)	86,4
<b>Anti-FIM</b>	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 sea más del 10% menor que la tasa de respuesta observada en ensayos clínicos anteriores.

† 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 de anticuerpos si la concentración previa a la vacunación era por encima del valor de corte. Los valores de corte para los antígenos de la tos ferina se establecieron en base a los datos de anticuerpos de adolescentes y adultos en ensayos clínicos anteriores. Los valores de corte fueron 85 EU/mL para PT, 170 EU/mL para FHA, 115 EU/mL para PRN y 285 EU/mL para FIM.

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

### **Persistencia de anticuerpos**

En el estudio Td506, se siguió a 299 adolescentes (de 11 a 17 años) y 349 adultos (de 18 a 64 años) vacunados con ADACEL® y a 282 adolescentes y 287 adultos vacunados con la vacuna Td 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. Un año después de la vacunación, las tasas de seroprotección contra el tétanos y la difteria se mantuvieron muy altas, casi el 100% para todos los grupos de edad. Para los anticuerpos contra la tos ferina, los niveles también son consistentemente altos, superan los títulos previos a la vacunación y sugieren una eficacia protectora continua. Aunque siguió habiendo una disminución para todos los anticuerpos entre 1 y 3 años después de la vacunación, las tasas de seroprotección para el tétanos y la difteria se mantuvieron altas (> 95% a un nivel de anticuerpos  $\geq 0.01$  UI/ml para todos los grupos de edad) a los 3 años. -años posteriores a la vacunación. Para la tos ferina, los niveles de anticuerpos a los 3 años después de la vacunación siguen siendo sustancialmente más altos 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 los 1 y 3 años después de la administración de una dosis única de refuerzo a adolescentes (11 a 17 años) y adultos (18 - 64 años) de ADACEL®. La Tabla 13 resume los resultados de la difteria y el tétanos. La Tabla 14 resume los hallazgos para los antígenos de tos ferina.

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

**Tabla 13: Difteria y tétanos: persistencia de las tasas de seroprotección a niveles  $\geq 0,01$  UI/ml y  $\geq 0,1$  UI/ml, en el estudio Td506**

Antígeno	Tiempo	Edad en años	ADACEL®			Td Vacuna			
			N*	% $\geq 0.01$ IU/mL	% $\geq 0.1$ IU/mL	N*	% $\geq 0.01$ IU/mL	% $\geq 0.1$ IU/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-Año	11 - 17	227	100,0	96,9	186	100,0	97,8	
		18 - 64	225	95,6	81,3	182	97,3	84,1	
	Tétano	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-Año		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-Año		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 14: Antígenos de tos ferina: persistencia de los títulos medios geométricos (GMC) en los receptores de ADACEL® en el estudio Td506**

Antígeno	Tiempo	Edad en años	N*	GMC	
PT (EU/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-Año	11 - 17	227	115,28	
		18 - 64	224	64,88	
	3-Año	11 - 17	227	65,87	
		18 - 64	225	48,29	
	FHA (EU/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-Año		11 - 17	227	95,32	
		18 - 64	225	87,07	

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

	<b>3-Año</b>	11 – 17	227	52,22
		18 – 64	225	59,15
<b>PRN (EU/mL)</b>	<b>Pre-</b>	11 – 17	226	9,50
		18 – 64	225	8,68
	<b>1-Mes</b>	11 – 17	227	322,27
		18 – 64	225	357,99
	<b>1-Año</b>	11 – 17	227	131,94
		18 – 64	225	163,02
	<b>3-Año</b>	11 – 17	227	82,70
		18 – 64	225	113,05
<b>FIM (EU/mL)</b>	<b>Pre-</b>	11 – 17	227	24,76
		18 – 64	225	26,05
	<b>1-Mes</b>	11 – 17	227	1,818,85
		18 – 64	225	698,07
	<b>1-Año</b>	11 – 17	227	706,99
		18 – 64	225	309,36
	<b>3-Año</b>	11 – 17	227	352,77
		18 – 64	225	184,64

\* Población por protocolo

### Seguridad

Las reacciones en el lugar de la inyección y sistémicas solicitadas se controlaron durante 14 días después de la vacunación utilizando una tarjeta de diario. Los participantes fueron monitoreados durante 28 días para detectar eventos adversos no solicitados y durante 6 meses después de la vacunación para visitas a una sala de emergencias, visitas inesperadas a un médico, hospitalización y eventos adversos graves.

Las tasas de reacciones sistémicas y en el lugar de inyección solicitadas después de ADACEL® fueron comparables a las observadas con Td. La frecuencia de las reacciones solicitadas que ocurren en los días 0 a 14 después de una dosis de ADACEL® o Td se presenta en la Tabla 15.

La mayoría de estas reacciones se informaron con una frecuencia similar en los que recibieron ADACEL® y Td. Pocos participantes (<1%) buscaron atención médica por estas reacciones. El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción adversa más común que ocurrió en el 63-78% de todos los vacunados. Las tasas generales de dolor fueron estadísticamente diferentes entre los adolescentes que recibieron las vacunas ADACEL® y Td, pero las tasas de dolor moderado y severo no difirieron significativamente. Las tasas no difirieron significativamente para los adultos. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se produjeron durante los primeros 3 días después de la vacunación y fueron de corta duración (la duración media fue inferior a 3 días). La cefalea fue la reacción sistémica más frecuente y habitualmente fue transitoria y de intensidad leve a moderada.

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

**Tabla 15: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas notificadas en adolescentes y adultos en el estudio Td506 desde el día 0 al 14 después de una dosis única con ADACEL® o la vacuna Td (21) (22)**

Reacciones solicitadas	Severidad	Adolescentes		Adultos	
		ADACEL® (N = 1,184)	Td (N = 792)	ADACEL® (N = 1,752)	Td (N = 573)
<b>Lugar de la inyección*</b>					
Dolor	Cualquier	77,8	71,0	65,7	62,9
	Severo†	1,5	0,6	1,1	0,9
Hinchazón	Cualquier	20,9	18,3	21,0	17,3
	≥35 mm	6,4	5,5	5,7	5,5
Eritema	Cualquier	20,8	19,7	24,7	21,6
	≥35 mm	6,0	5,3	6,2	4,8
<b>Sistémico‡</b>					
Dolor de cabeza	Cualquier	43,7	40,4	33,9	34,1
	Severo	2,0	1,5	2,8	2,1
Dolor corporal o debilidad muscular	Cualquier	30,4	29,9	21,9	18,8
	Severo	1,3	0,9	1,2	0,9
Cansancio	Cualquier	30,2	27,3	24,3	20,7
	Severo	1,2	1,0	1,3	0,5

Reacciones solicitadas	Severidad	Adolescentes		Adultos	
		ADACEL® (N = 1,184)	Td (N = 792)	ADACEL® (N = 1,752)	Td (N = 573)
Resfriado	Cualquier	15,1	12,6	8,1	6,6
	Severo	0,5	0,1	0,7	0,5
Náusea	Cualquier	13,3	12,3	9,2	7,9
	Severo	1,0	0,6	0,8	0,5
Articulaciones doloridas o hinchadas	Cualquier	11,3	11,7	9,1	7,0
	Severo	0,3	0,1	0,5	0,5
Diarrea	Cualquier	10,3	10,2	10,3	11,3
	Severo	0,3	0,0	0,5	0,5
Linfonodo hinchazón	Cualquier	6,6	5,3	6,5	4,1
	Severo	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

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

Vómito	Cualquier	4,6	2,8	3,0	1,8
	Severo	0,5	0,3	0,5	0,2
Erupción	Cualquier	2,7	2,0	2,0	2,3

\* Todas las tasas de reacción (excepto para 'Cualquier' dolor en adolescentes) después de ADACEL® no fueron 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, impidió la realización de actividades habituales, puede tener o requirió atención médica o absentismo.

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

Durante el estudio Td506 se notificaron dos efectos adversos graves que se consideraron relacionados con la vacunación: un caso de migraña grave con parálisis facial unilateral y un diagnóstico de compresión nerviosa en el cuello y el brazo izquierdo. Ambas condiciones se resolvieron espontáneamente o con tratamiento.

#### **Td508: Comparación de ADACEL® con QUADRACEL® [Toxoides diftérico y tetánico y vacuna contra la tos ferina acelular adsorbida combinada con la vacuna inactivada contra la poliomielitis]**

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

#### **Inmunogenicidad**

Se demostró que las tasas de seroprotección posvacunación contra la difteria y el tétanos después de la vacunación con ADACEL® no eran inferiores a las obtenidas con QUADRACEL®. Todos los vacunados (100%) alcanzaron niveles de antitoxina diftérica y tetánica de  $\geq 0,1$  UI/ml. Las GMC posteriores a la vacunación para la difteria fueron más bajas en el grupo ADACEL® en comparación con el grupo QUADRACEL®, en consonancia con el menor contenido de difteria en ADACEL®. (Ver la Tabla 16.)

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

**Tabla 16: Tasas de seroprotección contra el tétanos y la difteria observadas en niños de 4 a 6 años de edad luego de una dosis única de ADACEL® o QUADRACEL® en el estudio Td508 (20)**

Antitoxina	Vacuna	Pre-Vacunación			Post-Vacunación		
		N	% $\geq 0.10$ (IU/mL)	% $\geq 1.0$ (IU/mL)	N	% $\geq 0.10$ (IU/mL)	% $\geq 1.0$ (IU/mL)
Tétano	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

Las GMC para los antígenos de tos ferina PT, FHA, PRN y FIM, antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación se presentan en la Tabla 17. Las GMC de anticuerpos contra la tos ferina posteriores a la vacunación para cada antígeno mostraron fuertes aumentos después de la vacunación para cada antígeno en todas las vacunas. Las GMC posteriores a la vacunación y las tasas de aumento de cuatro veces fueron generalmente comparables entre ambos grupos de vacunas, aunque las vacunas anti-PT y anti-FHA fueron ligeramente más altas en las vacunas QUADRACEL® consistentes con un mayor contenido de PT y FHA de QUADRACEL®, mientras que anti-PRN y anti-FIM fueron levemente superiores en los que recibieron ADACEL®. Los GMC de anticuerpos contra la tos ferina después de ADACEL® fueron consistentemente más altos que los observados en el Ensayo de eficacia de Suecia I.

**Tabla 17: GMC de anticuerpos contra la tos ferina observadas en niños de 4 a 6 años de edad después de una dosis única de ADACEL® o QUADRACEL® en el estudio Td508 (20)**

	Vacuna	Pre-Vacunación		Post-Vacunación	
		N	GMCs (EU/mL)	N	GMCs (EU/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 en el lugar de inyección y sistémicas solicitadas se controlaron durante 14 días después de la vacunación utilizando una tarjeta de diario. Los participantes fueron monitoreados durante 28-42 días para detectar eventos adversos no solicitados, visitas a una sala de emergencias, visitas inesperadas al consultorio médico, hospitalización y eventos adversos graves.

Se demostró que las tasas de reacciones en el lugar de la inyección y fiebre después de la administración

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

de ADACEL® no eran inferiores a las observadas después de QUADRACEL® y significativamente más bajas en los receptores de ADACEL® en comparación con los receptores de QUADRACEL®. Excepto por la fiebre, las tasas observadas de reacciones sistémicas fueron comparables entre las dos vacunas. (Ver la Tabla 18.) No hubo informes no solicitados de hinchazón de toda la extremidad en ninguno de los grupos de vacunas.

**Tabla 18: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas notificadas en niños de 4 a 6 años de edad desde el día 0 al 14 después de una dosis única de ADACEL® o QUADRACEL® en el estudio Td508**

Reacciones solicitadas	Severidad	ADACEL® (N = 298)	QUADRACEL® (N = 290)
<b>Sitio de inyección*</b>			
Dolor	Cualquier	39,6	67,2
	Severo†	0,3	1,0
Hinchazón	Cualquier	24,2	33,8
	≥35 mm	10,1	17,2
Eritema	Cualquier	34,6	51,7
	≥35 mm	11,7	29,0
Reacciones solicitadas	Severidad	ADACEL® (N = 298)	QUADRACEL® (N = 290)
<b>Sistémico</b>			
Dolor de cabeza	Cualquier	16,4	16,9
	Severo	0,0	0,7
Dolor corporal o debilidad muscular	Cualquier	6,4	8,3
	Severo	0,0	0,7
Cansancio	Cualquier	31,5	36,6
	Severo	0,3	3,1
Resfriado	Cualquier	7,1	10,0
	Severo	0,0	0,3
Náusea	Cualquier	9,4	10,0
	Severo	0,0	0,3
Articulaciones doloridas o hinchadas	Cualquier	4,0	4,5
	Severo	0,0	0,0
Diarrea	Cualquier	14,4	9,7
	Severo	0,7	0,7
Hinchazón del Linfonodo	Cualquier	5,4	8,3
	Severo	0,0	0,0
Fiebre	≥38.0°C	8,7	16,9
	≥39.5°C	1,7	1,4
Vómito	Cualquier	8,1	10,0
	Severo	1,3	0,0
Erupción	Cualquier	8,4	14,1

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

Anorexia	Cualquier	21,5	22,1
	Severo	0,7	2,1

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

† Incapacitante, impidió la realización de actividades habituales, puede tener o requirió atención médica o absentismo.

### **Td515: Comparación de ADACEL® con toxoides tetánicos y diftérico adsorbidos para uso en adultos**

El estudio Td515 se realizó para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de ADACEL® en adultos ≥65 años. Este ensayo comparativo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, reclutó a 1563 participantes, incluidos 519 de ≥75 años o más. 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 en los 5 años anteriores y se consideró que no habían recibido ninguna vacuna contra la tos ferina anteriormente. 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 subconjunto de inmunogenicidad por protocolo incluyó 1.094 receptores de ADACEL® y 371 receptores de la vacuna Td. Los sueros se obtuvieron antes y aproximadamente 35 días después de la vacunación. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de vacunas.

### **Inmunogenicidad**

Al igual que en los adolescentes y los adultos más jóvenes, las tasas de seroprotección antitetánica y antidifteria ( $\geq 0,1$  UI/ml) y las tasas de respuesta de refuerzo en adultos ≥65 años fueron al menos tan altas en los receptores de ADACEL® como en los receptores de la vacuna Td. (Consulte la Tabla 19.) En comparación con los niveles de anticuerpos contra la tos ferina observados en bebés después de una serie de vacunación primaria de 3 o 4 dosis con TRIPACEL®, los adultos mayores ≥65 años vacunados con una sola dosis de ADACEL® lograron GMC más bajas para algunos de los antígenos de la tos ferina. Sin embargo, el nivel sérico de los cuatro anticuerpos contra la 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 Tabla 20) ADACEL® provocó respuestas de refuerzo en proporciones aceptables (criterio:  $\geq 60\%$ ) de los participantes para todos los antígenos de tos ferina (70,0 a 76,7%), con la excepción de PT, para el cual el 52,9% de los participantes logró una respuesta de refuerzo.

**Tabla 19: Tasas de seroprotección contra el tétanos y la difteria observadas en adultos ≥65 años después de una dosis única de la vacuna ADACEL® o Td en el estudio Td515**

Antitoxina	Vacuna	Pre-Vacunación			Post-Vacunación	
		N	% $\geq 0.10$ (IU/mL)	% $\geq 1.0$ (IU/mL)	% $\geq 0.10$ (IU/mL)	% $\geq 1.0$ (IU/mL)
Tétano	ADACEL®	1,075 - 1,089	79,9	47,4	98,4	93,8
	Td	368	78,8	43,2	98,1	91,8

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

<b>Difteria</b>	<b>ADACEL®</b>	1,092 - 1,093	38,7	10,6	77,4	52,7
	<b>Td</b>	370 - 371	41,4	12,2	79,2	47,4

**Tabla 20: Aumento del pliegue medio geométrico (GMFR) para los antígenos de tos ferina observado en adultos ≥65 años de edad después de una dosis única de ADACEL® en el estudio Td515**

Antígeno (EU/mL)	Pre-Vacunación			Post-Vacunación		GMFR†	IC de 95%
	N	GMC*	IC de 95%	GMC*	IC de 95%		
<b>PT</b>	957	11,7	(10,8; 12,6)	59,8	(55,4; 64,5)	4,4	(4,1; 4,7)
<b>FHA</b>	1,091	25,5	(23,9; 27,1)	195,9	(184,7; 207,7)	7,6	(7,1; 8,1)
<b>PRN</b>	1,090	4,6	(4,3; 4,9)	69,5	(61,8; 78,1)	10,4	(9,3; 11,5)
<b>FIM</b>	1,021	8,7	(7,8; 9,6)	182,0	(162,3; 204,1)	15,1	(13,5; 16,8)

\* Para las GMC, los valores por debajo de LLOQ se imputaron en 0,5 x LLOQ, donde LLOQ es 3 EU/mL para FHA y 4 EU/mL para PT, PRN y FIM.

† Para los aumentos de veces, un valor de prevacunación por debajo de LLOQ se imputó como LLOQ y un valor posterior a la vacunación por debajo de LLOQ se imputó como 0,5 x LLOQ.

## Seguridad

Las reacciones en el lugar de inyección y sistémicas solicitadas se controlaron durante 14 días después de la vacunación utilizando una tarjeta de diario. Los participantes fueron monitoreados durante 6 meses para detectar eventos adversos no solicitados, visitas a una sala de emergencias, visitas inesperadas al consultorio médico, hospitalización y eventos adversos graves.

Las tasas observadas tanto para las reacciones en el lugar de la inyección como para las reacciones sistémicas fueron comparables entre las vacunas ADACEL® y Td. (Ver la Tabla 21.)

**Tabla 21: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas notificadas en adultos ≥65 años desde el día 0 al 14 después de una dosis única de ADACEL® o la vacuna Td en el estudio Td515**

Reacciones solicitadas	Severidad	ADACEL® (N = 1,153)	Td (N = 387)
<b>Sitio de inyección*</b>			
Dolor	Cualquier	43,0	42,1
	Severo†	0,5	0,3
Eritema	Cualquier	24,3	22,2
	≥35 mm	4,5	4,9
Hinchazón	Cualquier	18,1	15,2
	≥35 mm	3,5	4,4
<b>Sistémico</b>			
Mialgia	Cualquier	28,4	27,9
	Severo	1,5	1,6
	Cualquier	18,2	19,6

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

Dolor de cabeza	Severo	0,6	1,0
Malestar	Cualquier	17,2	16,3
	Severo	1,1	1,6
Fiebre	Cualquier	0,5	0,5
	Severo	<0,1	0,0

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

† Incapacitante, impidió la realización de actividades habituales, puede tener o requirió atención médica o absentismo.

### TD9805: Vacuna concomitante contra la hepatitis B

En el ensayo clínico TD9805, 269 adolescentes de 11 a 12 años fueron asignados al azar a dos grupos de tratamiento. Se vacunó a un total de 269 participantes de la siguiente manera: 135 recibieron una dosis única de 0.5 ml de ADACEL® administrada sola (seguida de la primera dosis de hepatitis B [Recombivax HB®, fabricado por Merck y Co., Inc.] un mes después) ; 134 recibieron una dosis única de 0.5 ml de ADACEL® al mismo tiempo que la primera dosis de una serie primaria de 3 dosis (0, 1 y 6 meses) con la vacuna contra la hepatitis B.

### Inmunogenicidad

Las tasas de seroprotección para la antitoxina sérica contra el tétanos o la difteria 1 mes después de la vacunación fueron del 100% en los 2 grupos de vacuna. (Ver la Tabla 22.)

**Tabla 22: Tasas de seroprotección contra el tétanos y la difteria observadas en adolescentes 1 mes después de una dosis única de ADACEL® solo o concomitantemente con la vacuna contra la hepatitis B en el estudio TD9805 (25)**

Vacuna	Antitoxina de tétano		Antitoxina de Difteria	
	N*	% ≥0.10 (EU/mL)	N*	% ≥0.10 (IU/mL)
<b>ADACEL®</b>	118	100,0	118	100,0
<b>ADACEL® + Hep B</b>	129	100,0	129	100,0

\* Población por protocolo

Un mes después de la vacunación, las respuestas de anticuerpos al antígeno de la tos ferina fueron comparables entre los 2 grupos y las GMC fueron varias veces más altas que las observadas en el ensayo de eficacia de Suecia I. (Ver la Tabla 23)

**Tabla 23: GMC de anticuerpos contra la tos ferina observados en adolescentes con ADACEL® solo o concomitantemente con la vacuna contra la hepatitis B en el estudio TD9805**

	Vacuna	Pre-Vacunación		Post-Vacunación	
		N	GMCs (EU/mL)	N	GMCs (EU/mL)

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

<b>Anti-PT</b>	<b>ADACEL®</b>	118	12,1	118	169
	<b>ADACEL® + Hep B</b>	129	10,4	129	144
<b>Anti-FHA</b>	<b>ADACEL®</b>	118	32,7	118	445
	<b>ADACEL® + Hep B</b>	129	33,8	129	375
<b>Anti-PRN</b>	<b>ADACEL®</b>	118	9,5	118	280
	<b>ADACEL® + Hep B</b>	129	7,9	129	303
<b>Anti-FIM</b>	<b>ADACEL®</b>	118	45,0	118	1,033
	<b>ADACEL® + Hep B</b>	129	44,6	129	1,130

Prácticamente todos los participantes (100% en el grupo de vacuna secuencial versus 99,2% en el grupo de vacuna concomitante) alcanzaron niveles seroprotectores ( $\geq 10$  mUI/ml) de anticuerpos contra la hepatitis B. La administración concurrente con ADACEL®, por lo tanto, no pareció interferir con la inmunogenicidad de la vacuna contra la hepatitis B.

### Persistencia de anticuerpos

En el estudio TD9805, 267 adolescentes de 11 a 14 años al comienzo 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 evaluar la persistencia de anticuerpos. La Tabla 24 resume los hallazgos para la difteria y el tétanos, y la Tabla 25, los hallazgos para la tos ferina. El perfil de anticuerpos a largo plazo sugirió que la seroprotección contra la difteria y el tétanos se mantiene durante al menos 5 años después de una dosis de refuerzo con ADACEL® administrado solo o al mismo tiempo que la vacuna contra la hepatitis B en adolescentes. La respuesta de la tos ferina a ADACEL® fue sólida y los anticuerpos persistieron a niveles de 2 a 5 veces más altos que antes de la vacunación. Diez años después de la vacunación, las GMC disminuyeron aún más, en particular para los antígenos PT y FHA para los cuales los niveles de anticuerpos casi disminuyeron hasta los niveles previos a la vacunación.

**Tabla 24: Difteria y tétanos: persistencia de las tasas de seroprotección a niveles  $\geq 0,01$  UI/ml y  $\geq 0,10$  UI/ml, en el estudio TD9805**

<b>Antígeno</b>	<b>Visita</b>	<b><math>\geq 0.01</math> (IU/mL)*</b>		<b>% <math>\geq 0.10</math> (IU/mL)*</b>	
		<b>N†</b>	<b>%</b>	<b>N†</b>	<b>%</b>
<b>Difteria</b>	<b>Pre-</b>	267	100,0	267	82,8
	<b>1 Mes Post</b>	267	100,0	267	100,0
	<b>1 Año Post</b>	154	100,0	154	98,7
	<b>3 Años Post</b>	165	100,0	165	98,8
	<b>5 Años Post</b>	163	100,0	163	75,5
	<b>10 Años Post</b>	149	99,3	149	66,4
<b>Tétano</b>	<b>Pre-</b>	267	99,3	267	98,9
	<b>1 Mes Post</b>	267	100,0	267	100,0
	<b>1 Año Post</b>	154	100,0	154	100,0
	<b>3 Años Post</b>	164	100,0	164	100,0
	<b>5 Años Post</b>	161	100,0	161	100,0
	<b>10 años Post</b>	148	100,0	148	99,3

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

\* UI/mL para difteria; EU/mL para el tétanos

† Población por protocolo: grupos agrupados

**Tabla 25: Antígenos de tos ferina: persistencia de los títulos medios geométricos (GMC) en los receptores de ADACEL® en el estudio TD9805**

Antígeno	Visita	N*	GMC
PT (EU/mL)	Pre-	267	11,13
	1 Mes Post	267	153,32
	1 Año Post	154	51,70
	3 Años Post	165	36,40
	5 Años Post	165	28,24
	10 Años Post	139	12,38
FHA (EU/mL)	Pre-	267	33,02
	1 Mes Post	267	396,74
	1 Año Post	154	106,71
	3 Años Post	165	80,84
	5 Años Post	165	64,74
	10 Años Post	150	40,39
PRN (EU/mL)	Pre-	267	8,36
	1 Mes Post	267	285,40
	1 Año Post	154	75,95
	3 Años Post	165	54,36
	5 Años Post	165	45,74
	10 Años Post	150	26,44
FIM (EU/mL)	Pre-	267	45,48
	1 Mes Post	267	1,058,62
	1 Año Post	154	324,84
	3 Años Post	165	181,93
	5 Años Post	165	157,79
	10 Años Post	150	116,41

\* Población por protocolo: grupos agrupados

### Seguridad

No hubo diferencias clínicamente importantes en las tasas de reacciones sistémicas o en el lugar de la inyección de 0 a 24 horas, 24 a 72 horas y de 3 a 14 días después de la inmunización con ADACEL® solo o ADACEL® administrado al mismo tiempo que la vacuna contra la hepatitis B. Hubo una tendencia a tasas de reacción en el lugar de la inyección ligeramente mayores cuando se administró ADACEL® al mismo tiempo que la vacuna contra la hepatitis B. (Ver Tabla 26.)

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

**Tabla 26: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas de cualquier gravedad notificadas en adolescentes en el estudio TD9805 Días 0 a 14 después de que ADACEL® se administre solo o concomitantemente con la vacuna contra la hepatitis B (Hep B)**

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)
<b>Sitio de inyección</b>						
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
<b>Sistémico</b>						
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 doloridas o hinchadas	19,3	12,7	9,6	7,5	4,4	5,2
Dolor corporal o debilidad muscular	18,5	19,4	9,6	10,4	9,6	8,2
Resfriado	12,6	13,4	3,0	5,2	5,2	4,5
Náusea	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 antigripal inactivada concomitante**

En Td502, el uso concomitante de ADACEL® y la vacuna antigripal trivalente inactivada (FLUZONE®, Influenza Virus Vacuna Trivalent Type A y B, Zonal Purified, Subvirion, fabricada por Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA) se evaluó en un multicéntrico, estudio abierto, aleatorizado y controlado en el que participaron 696 adultos vacunados, de 19 a 64 años inclusive. En un grupo, los participantes recibieron ADACEL® y vacunas contra la influenza al mismo tiempo (N = 356). El otro grupo recibió la vacuna contra la influenza en la primera visita, seguido de ADACEL® (N = 340) en la segunda visita, 4 a 6 semanas después.

#### **Inmunogenicidad**

Se demostró que las tasas de seroprotección contra la difteria y el tétanos de la administración concomitante de la vacuna (% de antitoxina sérica  $\geq 0,1$  UI/ml) no son inferiores a la administración de ADACEL® sola en adultos de 19 a 64 años. Las tasas posteriores a la vacunación demostraron un aumento sustancial con respecto a los niveles previos a la vacunación. (Consulte la Tabla 27). Las tasas de respuesta de refuerzo para la difteria no fueron inferiores cuando se administró ADACEL® al mismo

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

tiempo que la vacuna contra la influenza en comparación con la administración separada. Aunque las tasas de respuesta al refuerzo del tétanos no cumplieron 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 27: Tasas de seroprotección contra el tétanos y la difteria en adultos con ADACEL® solo o concomitantemente con la vacuna antigripal trivalente inactivada en el estudio Td502**

Antitoxina	Vacuna	Pre-Vacunación		Post-Vacunación	
		N	% $\geq 0,10$ (IU/mL)	N	% $\geq 0,10$ (IU/mL)
Tétano	ADACEL®	323	86,1	324	98,1
	ADACEL® + Gripe	353	89,5	354	99,7
Difteria	ADACEL®	323	32,5	324	87,0
	ADACEL® + Gripe	354	36,4	354	86,2

Las GMC de anticuerpos contra la tos ferina posteriores a la vacunación para ambos grupos de vacunas fueron sólidas y se logró la no inferioridad para PT, FHA y FIM. Para PRN, el límite inferior del IC del 90% de la relación 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 tos ferina (Tabla 28), incluido el PRN, excedieron los alcanzados después de 3 dosis de TRIPACEL® en el ensayo de eficacia de Suecia I.

**Tabla 28: GMC de anticuerpos contra la tos ferina en adultos con ADACEL® solo o concomitantemente con la vacuna antigripal trivalente inactivada en el estudio Td502 (24)**

	Vacuna	Pre-Vacunación		Post-Vacunación	
		N	GMCs (EU/mL)	N	GMCs (EU/mL)
Anti-PT	ADACEL®	321	12,6	322	235
	ADACEL® + Gripe	354	12,8	352	186
Anti-FHA	ADACEL®	322	15,7	323	242
	ADACEL® + Gripe	354	16,7	354	201
Anti-PRN	ADACEL®	322	6,7	323	260
	ADACEL® + Gripe	354	6,9	354	192
Anti-FIM	ADACEL®	322	29,6	323	1,136
	ADACEL® + Gripe	354	30,9	354	926

La administración de ADACEL® concomitantemente con la vacuna antigripal inactivada trivalente no interfirió con las respuestas de los anticuerpos antigripales.

### Seguridad

Las tasas de fiebre y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección fueron similares para los receptores de la administración simultánea y separada. Sin embargo, el dolor en el lugar de la inyección de ADACEL® ocurrió a una tasa estadísticamente más alta durante los 0 a 14 días posteriores a la administración concurrente (66,6%) frente a la administración separada (60,8%). La incidencia de otros

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

eventos adversos solicitados fue similar entre los 2 grupos de estudio. (Ver Tabla 29.)

**Tabla 29: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas de "cualquier" gravedad notificadas en adultos Día 0 a 14 después de que ADACEL® se administre solo o concomitantemente con la vacuna antigripal trivalente inactivada en el estudio Td502**

Reacciones solicitadas	ADACEL® (N = 340)	ADACEL® + Gripe (N = 356)
<b>Sitio de inyección</b>		
Dolor	60,8	66,6
Eritema	12,4	10,8
Hinchazón	10,3	15,3

Reacciones solicitadas	ADACEL® (N = 340)	ADACEL® + Gripe (N = 356)
<b>Sistémico</b>		
Dolor de cabeza	37,8	39,8
Cansancio	31,6	32,7
Dolor corporal o debilidad muscular	21,8	29,3
Náusea	13,9	13,4
Resfriado	13,6	14,5
Diarrea	11,5	15,1
Articulaciones doloridas 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: Redosificación con ADACEL® 10 años después de una dosis anterior de una vacuna ADACEL® o ADACEL®-POLIO (Tdap-IPV)**

En un ensayo clínico abierto y no aleatorizado (Td526), se reclutó a 743 adultos de 20 a más de 50 años de edad y se dividieron en dos grupos de tratamiento para la evaluación de la inmunogenicidad y la seguridad después de la redosificación con ADACEL®. El grupo 1 estaba compuesto por 324 personas que habían recibido previamente las vacunas ADACEL® o ADACEL®-POLIO como parte del estudio TD9707 (46) y TD9805. El grupo 2 consistió en sujetos que no habían recibido la vacuna Tdap de edad equilibrada y que no habían recibido ninguna vacuna contra el tétanos, la difteria o la tos ferina en los últimos 10 años.

**Inmunogenicidad**

Los niveles de antitoxina tetánica seroprotectora  $\geq 0,10$  UI/ml fueron alcanzados por el 100% y el 99,7% de los vacunados con ADACEL® en los Grupos 1 y 2, respectivamente. Los niveles de antitoxina diftérica seroprotectora  $\geq 0,10$  UI/ml se alcanzaron en un 98,5% y un 96,1% en los Grupos 1 y 2, respectivamente. (Ver Tabla 30)

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

**Tabla 30: Tasas de seroprotección de antitoxina antitetánica y diftérica en adultos en el estudio Td526**

IU/mL			Grupo 1 (N=324)		Grupo 2 (N=381)	
			N*	% IC del 95%	N*	% IC del 95%
Anti- Tétano	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)
Tétano	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)
Difteria	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 conjunto de análisis por protocolo

† Se logró la no inferioridad para las tasas de seroprotección a ≥0.10 UI/ml (el límite inferior del IC del 95% bilateral es mayor que -10% (-5% si PGroup2> 95%))

Las GMC y las tasas de respuesta de refuerzo para los antígenos de tos ferina PT, FHA, PRN y FIM antes y después de la nueva dosis de ADACEL® en adultos se presentan en la Tabla 31. No inferioridad para el Grupo 1 (nueva dosis de Tdap) en comparación con el Grupo 2 (estándar de Tdap de cuidado) se logró para PT, FHA y PRN. Aunque no se logró la no inferioridad para la FIM, el límite inferior del intervalo de confianza fue marginalmente inferior (0,66) al criterio de no inferioridad.

**Tabla 31: GMC anti-tos ferina y tasas de respuesta de refuerzo en adultos en el estudio Td526**

Grupo		Pre-Vacunación		Post-Vacunación		Tasas de respuesta de refuerzo*	
		N†	GMCs (IC de 95%)	N†	GMCs (IC de 95%)	N†	(%)
Anti-PT (EU/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)
			34,8		214‡		88,0

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

<b>Anti- FHA</b> <b>(EU/mL)</b>	<b>Grupo 1</b>	324	(31,2; 38,7)	324	(199; 231)	324	(83,9; 91,3)
	<b>Grupo 2</b>	380	20,0 (17,7; 22,5)	380	249 (229; 272)	379	93,9 (91,0; 96,1)
<b>Anti- PRN</b> <b>(EU/mL)</b>	<b>Grupo 1</b>	324	28,2 (24,4; 32,7)	324	266‡ (243; 292)	324	90,4 (86,7; 93,4)
	<b>Grupo 2</b>	381	8,54 (7,41; 9,85)	381	216 (188; 247)	381	92,7 (89,6; 95,1)
<b>Anti-FIM</b> <b>(EU/mL)</b>	<b>Grupo 1</b>	324	124 (111; 139)	324	779 (720; 843)	324	84,3 (79,8; 88,0)
	<b>Grupo 2</b>	374	37,8 (32,7; 43,7)	378	1015 (894; 1154)	371	93,0 (89,9; 95,4)

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

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

† N: Número de sujetos con datos disponibles

‡ Se logró la no inferioridad para las GMC (el límite inferior del IC del 95% bilateral es mayor que 0,67)

## Seguridad

Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y las reacciones sistémicas se controlaron dentro de los 7 días posteriores a la vacunación. Se informaron eventos adversos no solicitados hasta 30 días después de la vacunación. La reacción en el lugar de la inyección notificada con más frecuencia fue dolor 87,8% en el grupo 1 y 84,4% en el grupo 2. La reacción sistémica notificada con mayor frecuencia fue mialgia, 60,1% en el grupo 1 y 53,5% en el grupo 2. Las reacciones y 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 la inyección y sistémicas informadas se presentan en la Tabla 32.

**Tabla 32: Frecuencia (%) de reacciones en el lugar de inyección solicitadas y reacciones sistémicas informadas en adultos en el estudio Td526 dentro de los 7 días posteriores a la re-dosis de ADACEL®**

Sitio de reacciones de inyección	Severidad	Grupo 1		Grupo 2	
		N*=361		N*=407	
		%	IC del 95%	%	IC del 95%
Dolor	Cualquier	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	Cualquier	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	Cualquier	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)

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

Reacciones sistémicas					
Fiebre	Cualquier	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	Cualquier	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	Cualquier	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	Cualquier	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 del estudio (conjunto de análisis completo)

† Definiciones de grado 3: Dolor = incapacitante, incapaz de realizar las actividades habituales, puede tener/o requerir atención médica o ausentismo; Eritema =  $\geq 5$  cm; Hinchazón =  $\geq 5$  cm; Fiebre => 39,0°C; Dolor de cabeza = Impide las actividades diarias; Malestar = Previene las actividades diarias; Mialgia = Evita las actividades diarias.

## INFORMACIÓN ADICIONAL RELEVANTE

### Tétanos y difteria

El tétanos es una enfermedad aguda y a menudo fatal causada por una neurotoxina extremadamente potente producida por *C. tetani*. El organismo es ubicuo y su aparición en la naturaleza no se puede controlar. La inmunización es muy eficaz, proporciona una protección duradera y se recomienda para toda la población. Entre 1980 y 2004, el número de casos notificados anualmente en Canadá osciló entre 1 y 10, con un promedio de 4 por año.

La difteria es una enfermedad transmisible grave causada por cepas toxigénicas de *C. diphtheriae*. El organismo puede estar alojado 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, se notifican de 0 a 5 casos cada año. La tasa de letalidad se mantiene entre el 5 y el 10%, con las tasas de mortalidad más altas en los muy jóvenes y los ancianos. La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en personas no inmunizadas o parcialmente inmunizadas.

### Tos ferina

La tos ferina (tos ferina) es el resultado de una infección aguda del tracto respiratorio por *B. tos ferina*. Las complicaciones y muertes más graves se producen en los lactantes, en particular en los que aún no han tenido la oportunidad de vacunarse o aún no están completamente inmunizados (p. Ej., 1 o 2 dosis).

A pesar del uso generalizado en Canadá de las vacunas contra la tos ferina en la infancia, hubo un resurgimiento en la incidencia de la enfermedad de la tos ferina en la década de 1990. Este resurgimiento probablemente se debió a una combinación de factores, incluida la baja eficacia de la vacuna combinada contra la difteria, el tétanos y la tos ferina de células enteras adsorbidas, utilizada en niños en Canadá entre 1980 y 1997, lo que disminuyó la inmunidad entre adolescentes y adultos, así como una mayor conciencia de los médicos y un mejor diagnóstico y notificación de la enfermedad de la tos ferina. Se ha observado un patrón de edad de los casos en constante aumento y una mayor

incidencia entre adolescentes y adultos. La tos ferina es una causa frecuente de tos con morbilidad significativa en adolescentes y adultos que son una fuente de transmisión a los bebés.

En un estudio, los miembros del hogar fueron responsables del 76% al 83% de la transmisión de la tos ferina a los bebés; los padres representan el 55% de los casos fuente. (56) Las fuentes de infección para los casos de tos ferina en adultos incluyen a compañeros de trabajo (32%), familiares (14%) y amigos (6%). Por lo tanto, la vacunación de adolescentes y adultos contra la tos ferina puede contribuir a reducir sustancialmente la carga de tos ferina infantil, si se pueden lograr tasas promedio altas entre quienes están en contacto con bebés pequeños. Según NACI, la vacunación contra la tos ferina de adolescentes y adultos no solo ayudará a prevenir la enfermedad en estos vacunados, sino que también puede brindar beneficios indirectos para los bebés susceptibles al reducir su posible exposición a adolescentes o adultos infectados.

### **Inmunogenicidad en el embarazo**

La evaluación de las respuestas de anticuerpos contra la tos ferina en mujeres embarazadas y recién nacidos se basa en 4 estudios controlados aleatorios publicados .

Los anticuerpos maternos dirigidos contra los antígenos de la tos ferina persisten durante al menos 2 meses después del nacimiento y pueden estar asociados con el debilitamiento de la respuesta inmune del lactante a la inmunización activa contra la tos ferina. Se desconoce la relevancia clínica del debilitamiento de la respuesta inmune.

La efectividad de la vacuna en bebés cuyas madres fueron vacunadas con ADACEL<sup>®</sup> o ADACEL<sup>®</sup>-POLIO durante el embarazo se evaluó en tres estudios observacionales publicados en el Reino Unido y EE. UU.

La vacuna se administró durante el tercer trimestre del embarazo para la protección pasiva contra la tos ferina en lactantes menores de 3 meses.

### **3. Inmunogenicidad**

Para obtener información sobre la inmunogenicidad, consulte *4.4 INFORMACIÓN CIENTÍFICA: ENSAYOS CLÍNICOS, 2. Resultados del estudio* de cada ensayo clínico.

### **MICROBIOLOGÍA**

No se requiere información microbiológica para este medicamento.

### **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

Los datos disponibles en animales no revelaron hallazgos inesperados ni toxicidad en órganos diana.

#### **4.5. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

No se reporta

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

## 5. DATOS FARMACÉUTICOS

### 5.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato de aluminio (adyuvante)	1.5 mg
2-fenoxietanol	0,6% v/v
Agua para inyección	

### 5.2. INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado.

### 5.3. FECHA DE EXPIRA

48 meses

### 5.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenar entre 2° y 8°C. **No congelar.** Desechar el producto si se expone a congelación ( $\leq 0^{\circ}\text{C}$ ).

Se ha demostrado que ADACEL® permanece estable a temperaturas superiores a 8°C y hasta 25°C, durante un máximo de 3 días (72 horas). Estos datos no son recomendaciones para el envío o el almacenamiento, pero pueden orientar la decisión de uso en caso de variaciones temporales de temperatura.

No utilizar después de la fecha de caducidad.

### 5.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

#### Materiales de envase:

Caja de cartón conteniendo una caja de cartón plegadiza con un vial de vidrio tipo I incoloro, tapón de elastómero de bromobutilo de color gris y sobresello compuesto por un precinto de aluminio y un botón de plástico o flip off de color naranja fabricado en polipropileno.

#### ADACEL® está disponible en las siguientes presentaciones:

Caja x 1 vial de 0,5mL

Caja x 5 viales de 0,5mL cada uno

Caja x 10 viales de 0,5mL cada uno

### 5.6. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

N.A

## 6. REFERENCIA

Health Canada

ADACEL®

11 de mayo de 2023

(versión: 270965)

<b>LOGO</b>	<b>FICHA TÉCNICA</b>
-------------	----------------------

**REVISIÓN LOCAL**

Versión 3.0

15 enero 2024