

MONOGRAFIA DEL PRODUCTO

ADACEL®

Vacuna adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y pertussis acelular

Suspensión inyectable

(Para la inmunización activa frente al tétanos, difteria y pertussis)

Código ATC: J07AJ52

Sanofi Pasteur Limited

Toronto, Ontario, Canadá

Fecha de revisión:

julio del 2020

Indice

PARTE I: INFORMACION DEL PROFESIONAL DE LA SALUD	5
RESUMEN DE LA INFORMACION DEL PRODUCTO	5
DESCRIPCIÓN	5
INDICACIONES Y USO CLÍNICO.....	5
Pediatria 6	
Profilaxis tetánica en el control de la herida.....	6
CONTRAINDICACIONES.....	6
Hipersensibilidad	6
Trastornos neurológicos agudos	6
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	7
General 7	
Hematológica	7
Inmune 7	
Neurológica.....	8
Mujeres embarazadas.....	8
Lactancia 8	
REACCIONES ADVERSAS	10
Reacciones adversas derivadas de estudios clínicos.....	10
Datos de la experiencia posterior a la comercialización.....	12
INTERACCIONES DE DROGA	13
Interacciones vacuna-droga	13
Administración de vacuna concomitante	13
DOSIFICACION Y ADMINISTRACION.....	14
Dosis recomendada	14
Administración.....	15
SOBREDOSIS.....	15
ACCION Y FARMACOLOGIA CLINICA.....	15
Duración del efecto.....	16
ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD.....	17
FORMAS DE DOSIFICACIÓN, COMPOSICIÓN Y ACONDICIONAMIENTO.....	17

Formas de dosificación	17
Composición	17
Acondicionamiento	18
PARTE II: INFORMACION CIENTIFICA	19
INFORMACION FARMACEUTICA	19
Ingrediente activo.....	19
Características del producto	19
ESTUDIOS CLINICOS	20
Eficacia 21	
Evaluación de la seguridad	21
TC9704: comparación de ADACEL® con la vacuna Td	22
Inmunogenicidad y persistencia de anticuerpo	22
Td506: comparación de ADACEL® con la vacuna Td en un estudio a gran escala	24
Inmunogenicidad.....	25
Persistencia de anticuerpo	29
Seguridad 32	
Td508: comparación de ADACEL® con QUADRACEL® [vacuna adsorbida de toxoides diftérico y tetánico y pertussis acelular, combinada con la vacuna inactivada contra la poliomielitis]	34
Inmunogenicidad.....	34
Seguridad 35	
Td515: Comparación de ADACEL® con los toxoides tetánico y diftérico adsorbidos para uso en adultos.....	37
Inmunogenicidad.....	37
Seguridad 39	
TD9805: vacuna concomitante contra la hepatitis B	40
Inmunogenicidad.....	40
Persistencia de anticuerpo	41
Seguridad 44	
Td502: vacuna concomitante inactivada contra la influenza	45
Inmunogenicidad.....	45
Seguridad 46	

Td526: Re-dosificación con ADACEL® 10 años después de una dosis previa de una vacuna de ADACEL® o de ADACEL®-POLIO (Tdap-IPV).....	47
Inmunogenicidad	47
Seguridad 50	
INFORMACION ADICIONAL RELEVANTE.....	51
Tétanos y difteria	51
Pertussis 51	
REFERENCIAS.....	52
PARTE III: INFORMACION AL PACIENTE.....	55
ACERCA DE ESTA VACUNA	55
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	55
INTERACCIONES CON ESTA VACUNA	56
USO ADECUADO DE ESTA VACUNA.....	56
EFFECTOS COLATERALES Y COMO RESOLVERLOS	56
COMO ALMACENARLO	56
REPORTE DE EFECTOS COLATERALES PRESUMIDOS.....	56
INFORMACION ADICIONAL	57

ADACEL®

Vacuna adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico y pertussis acelular

PARTE I: INFORMACION DEL PROFESIONAL DE LA SALUD

RESUMEN DE LA INFORMACION DEL PRODUCTO

Vía de administración

Inyección intramuscular

Forma de dosificación / concentración

Suspensión inyectable

Cada 0,5 ml está formulado para contener:

Principios activos

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

Ingredientes no medicinales clínicamente relevantes

Excipientes: fosfato de aluminio (adyuvante), 2-fenoxietanol

Residuos del proceso de elaboración: el formaldehído y el glutaraldeído se encuentran presentes en cantidades en trazas.

Para conocer el listado completo, ver FORMAS DE DOSIFICACIÓN, COMPOSICIÓN Y ACONDICIONAMIENTO.

DESCRIPCIÓN

ADACEL® [vacuna adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y pertussis acelular] es una suspensión blanca, estéril, uniforme, turbia, de los toxoides tetánico y diftérico adsorbidos, combinados con la vacuna de pertussis acelular, y suspendida en agua para inyectables. La vacuna de pertussis acelular está compuesta de 5 antígenos pertúsicos purificados (PT, FHA, PRN y FIM).

INDICACIONES Y USO CLÍNICO

ADACEL® está indicada para la inmunización activa del refuerzo, con la finalidad de prevenir el tétanos, la difteria y la pertussis (tos ferina) en personas desde los 4 años de edad en adelante. Para la protección pasiva contra la tos ferina en la primera infancia después de la inmunización materna durante el embarazo.

En los niños desde los 4 hasta los 6 años de edad, ADACEL® puede ser considerada una

alternativa para la quinta dosis de la vacuna contra el tétanos, difteria y pertussis acelular (DTaP). Esos niños también deberían recibir por separado un refuerzo con la vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV) con la finalidad de completar la serie de vacunación para esta edad, cuando esté indicado.

El CCNI (Comité consultivo nacional sobre inmunización) ha publicado las recomendaciones sobre los beneficios de la vacunación contra la pertussis en adolescentes y adultos. (1) (2)

Aún las personas que han sufrido de tétanos, difteria o pertussis deben ser inmunizadas puesto que esas infecciones clínicas no siempre confieren inmunidad (3). Las personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tanto asintomáticas como sintomáticas, deben ser inmunizadas contra tétanos, difteria y pertussis de acuerdo con los calendarios de inmunización (3).

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

Pediatría

ADACEL® no está indicado para la inmunización de niños en edades inferiores a los 4 años.

Profilaxis tetánica en el control de la herida

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

ADACEL® debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales de vacunación.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

Son contraindicaciones a la vacunación la reacción de hipersensibilidad sistémica conocida a cualquiera de los componentes de ADACEL®, o una reacción que haya puesto en riesgo la vida después de una administración previa de la vacuna o de una vacuna que contiene uno o más de los mismos componentes (3) (4) (5) (ver RESUMEN DE LA INFORMACION DEL PRODUCTO.) Debido a la incertidumbre sobre cuál de los componentes de la vacuna puede ser el responsable, no se debe administrar ninguno de los componentes. Otra alternativa es que tales personas pueden ser referidas a un alergólogo, a fin de realizarles una evaluación en el caso de que se estén considerando inmunizaciones adicionales.

Trastornos neurológicos agudos

La encefalopatía (es decir, coma, nivel disminuido de conciencia, crisis prolongadas) dentro de los 7 días a una dosis previa de una vacuna que contenía pertussis, no atribuible a otra causa claramente identificable, es una contraindicación a la vacunación con cualquier vacuna que contenga pertussis (4), incluyendo ADACEL®.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

Antes de la administración de ADACEL®, los médicos deben informar al recipiente, a los padres o representantes del recipiente, acerca de los beneficios y riesgos de la inmunización, indagar el estado de salud reciente del recipiente, revisar los antecedentes del recipiente con respecto a la posible hipersensibilidad a la vacuna o a vacunas similares, antecedentes previos de inmunización, presencia de algunas contraindicaciones a la inmunización y el cumplimiento con cualquiera de los requerimientos referentes a la información que debe suministrarse al recipiente/representante antes de la inmunización.

Es extremadamente importante que se le pregunte al recipiente, padre o representante todo lo concerniente a cualquier signo o síntoma de una reacción adversa que haya ocurrido después de una dosis previa de la vacuna (ver CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS)

Las tasas y la intensidad de los eventos adversos en los recipientes del toxoide tetánico, están influenciadas por el número de dosis previas y el nivel de antitoxinas pre-existentes. (3).

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

Datos limitados indican que los anticuerpos maternos pueden reducir la fuerza de la respuesta inmune a algunas vacunas en bebés cuyas madres han sido vacunadas con ADACEL® durante el embarazo. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Precauciones relacionadas con la vía de administración: No administrar ADACEL® mediante inyección intramuscular: debe asegurarse que la aguja no penetre los vasos sanguíneos.

No se deben utilizar las vías intradérmica o subcutánea.

ADACEL® no debe ser administrada en los glúteos.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después o antes de las vacunas inyectables, incluido el ADACEL®. Se deben tomar medidas de antemano para evitar desmayos.

Enfermedad febril y aguda: Se debe posponer la vacunación en los casos de una enfermedad aguda o febril. (4) (5) Sin embargo, una enfermedad con manifestación febril de bajo grado, usualmente no debe ser una razón para posponer la vacunación.

Hematológica

Dado que cualquier inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la inyección en las personas con algunos trastornos de coagulación, tales como hemofilia o trombocitopenia, o en aquellas personas que están recibiendo terapia anticoagulante, las inyecciones intramusculares de ADACEL® no deben ser administradas a tales personas a menos que los beneficios potenciales sobrepasen el riesgo de la administración. En el caso de tomar la decisión de administrar cualquier producto mediante inyección intramuscular a tales personas, debe hacerse con precaución, respetando las etapas para evitar el riesgo de formación de hematomas después de la inyección.

Inmune

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

Al igual que con todos los demás productos, se debe tener a mano una solución de clorhidrato de epinefrina (1:1,000) y otros agentes apropiados para su uso inmediato en caso de que ocurra una reacción de hipersensibilidad aguda. (3) Los proveedores de asistencia médica deben familiarizarse con las recomendaciones actuales para el control inicial de la anafilaxis en un ambiente distinto al hospitalario, incluyendo el control apropiado de las vías aéreas. (3) Para conocer más sobre el reconocimiento y tratamiento de las reacciones anafilácticas, ver la edición actual de la Guía canadiense sobre inmunizaciones o visitar el sitio web de salud de Canadá.

Pudiera ocurrir que las personas inmunocomprometidas (sea por enfermedad o por tratamiento) no logren la respuesta inmune esperada. De ser posible, se debe considerar retrasar la vacunación hasta después de completar cualquier tratamiento inmunosupresor. (3) Sin embargo, se recomienda la vacunación de personas con inmunodeficiencia crónica tal como infección por VIH, aun cuando la respuesta inmune pueda ser limitada. (3) (4)

Neurológica

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

Si el síndrome de Guillain Barré (GBS) ocurrió dentro de las 6 semanas de haber recibido la vacuna que contenía el toxoide tetánico, la decisión de administrar ADACEL® o cualquier vacuna contentiva de toxoide tetánico debe estar basada en una cuidadosa consideración de los beneficios potenciales y los posibles riesgos. (4)

Se han reportado algunos casos de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, mononeuropatías periféricas y mononeuropatías craneales, después de la administración de vacunas que contienen toxoides tetánico y/o diftérico, aunque el IDM concluyó que no es suficiente evidencia para aceptar o rechazar una relación causal entre esas condiciones y la vacunación. (8)

Mujeres embarazadas

Los datos de seguridad de 4 estudios aleatorios y controlados (310 resultados de embarazo), 2 estudios observacionales prospectivos (2,670 resultados de embarazo), 4 estudios observacionales retrospectivos (81,701 resultados de embarazo) y de observación pasiva de mujeres que recibieron ADACEL® o REPEVAX (Tdap-IPV; con el componente Tdap de ADACEL®) administrado durante el segundo o tercer trimestre no mostraron efectos negativos de ninguna vacuna relacionada sobre el embarazo o la salud del feto / recién nacido. Al igual que con otras vacunas inactivas, no se espera que la vacunación con ADACEL® dañe al feto durante ningún trimestre.

Según los hallazgos de varios estudios sobre la administración de ADACEL® y REPEVAX a mujeres embarazadas, principalmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo:

- Las respuestas de anticuerpos contra la tos ferina en mujeres embarazadas son generalmente

similares a las de las mujeres no embarazadas,

- Los anticuerpos maternos persistentes dirigidos contra los antígenos de tos ferina persisten de 2 a 4 meses después del nacimiento y pueden estar relacionados con la disminución de la respuesta inmune del niño con la inmunización activa contra la tos ferina.
- Se estima que la eficacia de la inmunización materna contra la tos ferina es > 90% en los primeros tres meses de vida.

Tabla 1: Efectividad de la vacuna (VE) contra la tos ferina en lactantes cuyas madres fueron vacunadas con ADACEL® o REPEVAX durante el embarazo. Tres estudios retrospectivos.

Vacuna	VE (95 %-KI)	Método de estimación VE	Infante - período de seguimiento
REPEVAX	93 % (81; 97)	Control de caso no emparejado	3 meses
ADACEL*	91,4 % (19,5; 99,1)	Modelo de regresión de cohorte	2 meses
REPEVAX	93 % (89; 95)	Screening (reportes del caso)	3 meses

*Más del 80% de Tdap se utilizó en el estudio

Datos clínicos limitados han demostrado una respuesta inmune deteriorada a otros antígenos (por ejemplo, difteria, tétanos, polio, neumococos, meningococos) en bebés cuyas madres fueron vacunadas con ADACEL® durante el embarazo. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la concentración de anticuerpos se mantuvo por encima de los umbrales que se consideran protectores. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Los estudios en animales indican que no hay efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Lactancia

No se sabe si las sustancias activas incluidas en ADACEL® se excretan en la leche humana, pero se ha encontrado que los anticuerpos contra los antígenos de la vacuna se transfieren a las crías de conejos. Dos estudios de desarrollo animal realizados en conejos no han mostrado efectos nocivos de los anticuerpos maternos inducidos por la vacuna sobre la descendencia en el desarrollo postnatal. Como ADACEL® es inactivada, cualquier riesgo para la madre o el infante es altamente improbable. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de ADACEL® sobre el riesgo de transmisión de la enfermedad de una madre infectada hacia su hijo lactante. Los riesgos y beneficios de la vacunación deben ser evaluados antes de tomar la decisión de inmunizar a una madre que está amamantando.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas derivadas de estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones observadas en los estudios clínicos de una vacuna, no pueden ser directamente comparadas con las tasas en los estudios clínicos de otra vacuna, y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica. Sin embargo, la información sobre las reacciones adversas derivadas de los estudios clínicos, provee bases para identificar los eventos adversos que parecen estar relacionados con el uso de la vacuna y para aproximar las tasas de esos eventos.

La seguridad de ADACEL® ha sido evaluada en un total de 5.818 participantes que recibieron una dosis única de ADACEL® en 6 estudios clínicos (298 niños ≥ 4 años de edad, 1.508 adolescentes, 2.842 adultos < 65 años de edad y 1.170 adultos ≥ 65 años de edad).

El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción solicitada en el lugar de la inyección reportada con mayor frecuencia. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la vacunación, y su duración media fue de menos de 3 días. La reacción sistémica más frecuente fue el cansancio en los niños y dolor de cabeza en los adolescentes y adultos (18-64 años). La mialgia fue la reacción sistémica reportada más frecuentemente entre los adultos ≥ 65 años de edad. La fiebre fue reportada en menos del 10% de los vacunados.

Usualmente esas reacciones fueron transitorias y de intensidad leve a moderada. Además, en los adolescentes y en todos los adultos, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección y de reacciones sistémicas después de ADACEL® fue comparable a lo observado con la vacuna Td de refuerzo. En niños, las frecuencias observadas de reacciones en el lugar de la inyección y de fiebre después de ADACEL® fueron significativamente menores que las observadas con QUADRACEL® (DTaP-IPV), cuando se administró como un refuerzo a los 4 a 6 años de edad. Excepto por la fiebre, las tasas observadas para las reacciones sistémicas fueron comparables entre las dos vacunas. La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección y de las reacciones sistémicas reportadas en los dos estudios clínicos, se muestran en la Tabla 2.

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

Tabla 2: Frecuencia (%) de las reacciones solicitadas observadas dentro del período de 0 a 14 días en los estudios clínicos en niños, adolescentes y adultos, después de una dosis única con ADACEL® (9) (10) (11) (12)

Reacciones solicitadas	Niños 4 - 6 años (N = 298)	Adolescentes 11 - 17 años (N = 1.184)	Adultos 18 - 64 años (N = 1.752)	Adultos ≥65 años (N = 1.153)
Reacciones en el lugar de la inyección				
Dolor	39,6	77,8	65,7	43,0
Hinchazón	24,2	20,9	21,0	18,1
Eritema	34,6	20,8	24,7	24,3
Reacciones sistémicas				
Fiebre (≥38,0°C)	8,7	5,0	1,4	0,5
Dolor de cabeza	16,4	43,7	33,9	18,2
Náuseas	9,4	13,3	9,2	N.S.*
Diarrea	14,4	10,3	10,3	N.S.*
Vómito	8,1	4,6	3,0	N.S.*
Anorexia	21,5	N.S.*	N.S.*	N.S.*
Rash	8,4	2,7	2,0	N.S.*
Dolor corporal o debilidad muscular† / mialgia‡	6,4	30,4	21,9	28,4
Articulaciones adoloridas o inflamadas	4,0	11,3	9,1	N.S.*
Cansancio§ /malestar**	31,5	30,2	24,3	17,2
Escalofríos	7,1	15,1	8,1	N.S.*
Inflamación del nódulo linfático axilar	5,4	6,6	6,5	N.S.*

* No solicitado

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

‡ Mialgia fue el término solicitado en los estudios en adultos ≥65 años de edad.

§ Cansancio fue el término solicitado en los estudios en niños, adolescentes y adultos de 18 - 64 años de edad.

** Malestar fue el término solicitado en los estudios en adultos ≥65 años de edad.

Tabla 3: Frecuencia (%) de las reacciones solicitadas observadas en adolescentes y adultos después de la re-administración de ADACEL® a los 5 y 10 años, respectivamente.

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

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

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

Datos de la experiencia posterior a la comercialización

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido reportados espontáneamente durante el uso posterior a la comercialización de ADACEL®. Debido a que esos eventos son reportes voluntarios de una población con un tamaño incierto, no fue posible estimar de manera confiable su frecuencia ni tampoco establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. La decisión de incluir esos eventos en la etiqueta se basó en uno o más de los siguientes factores: 1) intensidad del evento, 2) frecuencia del reporte, o 3) fortaleza de la conexión causal con ADACEL®.

Trastornos en el sistema inmune

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

Trastornos en el sistema nervioso

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

Trastornos cardiacos

Miocarditis

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Pruritos, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo

Miositis, espasmos musculares

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración

Se han reportado reacciones grandes en el lugar de la inyección (>50 mm) e hinchazón extensa del miembro del lugar de la inyección más allá de o dos articulaciones, después de la administración de ADACEL® en adolescentes y adultos. Usualmente esas reacciones se inician dentro de 24 - 72 horas después de la vacunación, pueden estar asociadas con eritemas, calor, sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección, y se resuelven espontáneamente dentro de 3 – 5 días. El riesgo parece depender del número de dosis previas de vacuna que contienen pertussis acelular.

Ardor en el lugar de la inyección, absceso estéril

Los médicos, enfermeras y farmacéuticos deben reportar cualquier ocurrencia adversa relacionada temporalmente con la administración del producto, de acuerdo con los requerimientos locales y con el Departamento de Farmacovigilancia Global, Sanofi Pasteur Limited, 1755 Steeles Avenue West, Toronto, ON, M2R 3T4 Canadá. 1-888-621-1146 (teléfono) ó 416-667-2435 (fax).

INTERACCIONES DE DROGA

Interacciones vacuna-droga

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

Administración de vacuna concomitante

ADACEL® puede administrarse concurrentemente con una dosis de la vacuna trivalente inactivada contra la influenza, y con una dosis de la vacuna contra la hepatitis B a los 11 y 12 años de edad.

El uso concomitante de ADACEL® y de la vacuna trivalente inactivada contra la influenza, fue evaluado en un estudio clínico involucrando 696 adultos de 10 a 64 años de edad. Los perfiles de seguridad e inmunogenicidad en adultos que recibieron las vacunas concomitantemente, fueron comparables a los observados cuando se administraron las vacunas en ocasiones separadas con intervalos de un mes entre cada administración. (13)

El uso concomitante de ADACEL® y de la vacuna contra la hepatitis B, se evaluó en un estudio clínico involucrando 269 adolescentes de 11 a 12 años de edad. Los perfiles de seguridad e inmunogenicidad en adolescentes que recibieron las vacunas de forma concomitante, fueron

comparables a los observados cuando se administraron las vacunas en ocasiones separadas con intervalos de un mes entre cada administración. No se observó interferencia en las respuestas inmunes para ninguno de los antígenos de la vacuna cuando se administraron ADACEL® y la vacuna contra la hepatitis B conjuntamente o separadamente. (14)

Las vacunas administradas simultáneamente deben ser aplicadas usando jeringas separadas y en lugares de inyección separados, y preferiblemente en miembros separados. ADACEL® no debe mezclarse en la misma jeringa con otras sustancias parenterales.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

Dosis recomendada

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

La re-dosificación con ADACEL® puede ser usada para reforzar la inmunidad frente a la difteria, tétanos y pertussis, a intervalos de 5 a 10 años. Para los detalles de la re-dosificación, ver Eventos adversos parte II para la seguridad a los 5 y 10 años, y Estudios clínico parte II – estudio Td526 – para la inmunogenicidad a los 10 años. (15) (16)

ADACEL® se puede administrar a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre para proteger pasivamente a los bebés de la tos ferina.

El lugar preferido es en el músculo deltoides.

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

Los profesionales del cuidado de la salud deben referirse a las normas del CCNI para la profilaxis tetánica en el control de rutina de heridas que se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Uso recomendado por CCNI de los agentes inmunizadores en el control de heridas (3)

Antecedentes de inmunizaciones contra el tétanos	Limpio, heridas menores		Otras heridas	
	Td*	TIG† (Human)	Td*	TIG† (humano)
Incierto o <3 dosis de una serie de inmunización‡	Si	No	Si	Si
≥3 dosis recibidas en una serie de inmunización‡	No§	No	No**	No††

* Toxoide tetánico y diftérico tipo adulto.

† Inmunoglobulina tetánica, administrada en lugar separado del Td.

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

§ Sí, si >10 años desde el último refuerzo.

** Sí, si >5 años desde el último refuerzo.

†† Sí, si hay conocimiento de que las personas tienen un estado de deficiencia inmune humoral significativa (es decir, VIH, gammaglobulinemia, puesto que la respuesta inmune al toxoide tetánico puede ser subóptima.

Se debe hacer un real intento por determinar si un paciente ha completado la inmunización primaria. Las personas que han completado la inmunización primaria frente al tétanos, y que mantienen heridas menores y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación que contenga toxoide tetánico, en el caso de que no hayan recibido toxoide tetánico dentro de los últimos 10 años. Para las heridas propensas al tétanos, (es decir, heridas contaminadas con sucio, heces, tierra y saliva, heridas punzantes, avulsión y heridas resultantes de misiles, trituraciones, quemaduras o congelación), es apropiado el refuerzo sí el paciente no ha recibido una preparación contentiva de toxoide tetánico dentro de los últimos 5 años. (3)

Administración

Antes de su uso, se debe inspeccionar para detectar presencia de partículas extrañas y/o decoloración. (ver DESCRIPCION.) Si se presentan esas condiciones, el producto no debe ser administrado.

Agitar bien el vial hasta obtener una suspensión turbia, uniforme. Limpiar el tapón del vial con un germicida apropiado antes de extraer la dosis. No quitar ni el tapón ni el sello metálico que deben mantenerse en su lugar. Se debe usar una técnica aséptica. Usar una aguja y una jeringa estéril separada o una unidad desechable para cada recipiente, a fin de evitar la transmisión de enfermedades. Las agujas no deben taparse de nuevo, sino deben desecharse de acuerdo con las normas de riesgos de desechos biológicos. (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.)

Antes de la inyección, se debe limpiar la piel en el lugar de la inyección con un germicida adecuado. Administrar el volumen total de 0,5 ml **por vía intramuscular** (I.M.). El lugar preferido para la inyección es el músculo deltoides.

Dar al paciente un permanente registro de inmunización personal. Además, es esencial que el médico o la enfermera registren la historia de inmunización en el registro médico permanente de cada paciente. Este registro permanente del consultorio debe contener el nombre de la vacuna, la fecha de administración, la dosis, el fabricante y el número de lote.

SOBREDOSIS

Para el control de una sobredosis de la droga sospechada, contactar a su Centro regional de control de envenenamiento.
--

ACCION Y FARMACOLOGIA CLINICA

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

Las cepas de *C. diphtheriae* que producen la toxina diftérica, pueden causar enfermedades graves o fatales caracterizadas por inflamación membranosa del tracto respiratorio superior y daño al miocardio y al sistema nervioso inducido por la toxina. La protección frente a la enfermedad atribuible a *C. diphtheria* se debe al desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente a la toxina diftérica. Un nivel sérico de antitoxina diftérica de 0,01 UI/ml, es el nivel más bajo que suministra algún grado de protección. (4) (5) Los niveles de antitoxina de al menos 0,1 UI/ml, por lo general se consideran protectores. (4) Los niveles de 1,0 UI/ml han estado asociados con una protección a largo plazo. (5)

Pertussis: Pertussis (tos ferina) es una enfermedad respiratoria causada por *B. pertussis*. Este coccobacillus Gram-negativo produce una variedad de componentes biológicamente activos, aunque su rol en la patogénesis de la pertussis o en la inmunidad frente a la pertussis no ha sido definido claramente. El mecanismo de protección de la enfermedad por *B. pertussis* no se comprende bien. Sin embargo, en un ensayo estudio clínico realizado en Suecia (Ensayo de Eficacia en Suecia I), los mismos componentes de la pertussis que se encontraban en ADACEL® (es decir, PT, FHA, PRN and FIM) han mostrado que previenen la pertussis en infantes con una eficacia protectora de 85,2%, usando la definición del caso según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (≥ 21 días consecutivos de tos paroxismal con confirmación por cultivo o serológica o epidemiológica unido a un caso confirmado). En el mismo estudio, la eficacia protectora frente a la enfermedad leve fue 77,9%. Un estudio de contacto familiar que fue anidado en este ensayo de eficacia, demostró que había correlaciones estadísticamente significantes entre la protección clínica y la presencia de anticuerpos frente a PT, PRN y FIM en el suero pre-expuesto. (17)

No se han identificado los niveles mínimos de anticuerpo sérico para los componentes de la vacuna específicos de la pertussis, que confieren protección frente al desarrollo de la pertussis clínica. Sin embargo, un número de estudios han demostrado una correlación entre la presencia de las respuestas del anticuerpo sérico para los componentes pertúsicos de la vacuna, y la protección frente a la enfermedad clínica. En los estudios clínicos de ADACEL®, en niños, adolescentes y adultos <65 años de edad, la media geométrica de las concentraciones (GMCs) después de la vacunación, para todos los anticuerpos pertúsicos, estuvieron consistentemente por encima de los de TRIPACEL® en el ensayo de eficacia de Suecia I. (9) (10) (13) (14) 818) Los adultos mayores (≥ 65 años de edad) vacunados con una dosis única de ADACEL® alcanzaron GMCs más bajas para algunos de los anticuerpos pertúsicos que los infantes que habían recibido 3 ó 4 dosis de TRIPACEL®. Sin embargo sus niveles de anticuerpo antipertúsico después de la inmunización fueron 4,4 a 15,2 veces mayores que los niveles previos a la inmunización, sugiriendo un grado mejorado de protección frente a la pertussis. (12)

Duración del efecto

El seguimiento a largo plazo de los niveles séricos de anticuerpo en adolescentes y adultos que recibieron una dosis única de ADACEL®, muestra que los niveles protectores para la antitoxina tetánica ($\geq 0,01$ UE/ml) y antitoxina diftérica ($\geq 0,01$ UI/ml), persisten en 99,2% y 92,6% de los participantes, respectivamente, 10 años después de la vacunación. Aunque los niveles protectores frente a la pertussis aún no han sido claramente definidos, los niveles séricos de anticuerpo pertúsico siguen siendo 2 a 9 veces mayores que los niveles previos a la inmunización después de

5 años. Sin embargo, a los 10 años después de la vacunación, se observó que los niveles e anticuerpo pertúsicos disminuyeron hacia niveles previos a la vacunación. (19) (20)

Se recomiendan los refuerzos con toxoides tetánico y diftérico cada 10 años (3). El seguimiento de la serología y los datos de la re-dosificación para ADACEL®, sugieren que ésta puede ser usada en lugar de la vacuna con el toxoide tetánico y diftérico, para el refuerzo a intervalos de 10 años en adultos.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Almacenar a una temperatura de 2° a 8°C (35° a 46°F). **No congelar**. Descartar el producto si está expuesto a congelación ($\leq 0^{\circ}\text{C}$).

ADACEL® ha demostrado que permanece estable a una temperatura superior a los 8°C y hasta los 25°C, por un máximo de 3 días (72 horas). Esos datos no son recomendaciones para su envío o almacenamiento, pero pueden guiar la decisión de usar en caso de salidas temporales de la temperatura.

No usar después de la fecha de vencimiento.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN, COMPOSICIÓN Y ACONDICIONAMIENTO

Formas de dosificación

ADACEL® es una suspensión blanca, estéril, uniforme, turbia, contenida en un vial.

Composición

Cada monodosis (0,5 ml) contiene:

Principios activos

Toxoide tetánico	5 Lf
Toxoide diftérico	2 Lf
Pertussis acelular	
Toxoide pertúsico (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

Residuos en el proceso de elaboración

Formaldehído y glutaraldehído se encuentran presentes en cantidades en trazas.

Acondicionamiento

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

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

ADACEL® está disponible en presentaciones de:

1 vial monodosis

5 viales monodosis

Servicio de información de la vacuna: 1-888-621-1146 ó 416-667-2779. Horario de oficina: 8 a.m. a 5 p.m. tiempo del este, lunes a viernes.

La monografía complete del producto está disponible a petición, o puede visitarnos en www.sanofipasteur.ca

Información del producto a julio 2020.

Elaborado por:

Sanofi Pasteur Limited

Toronto, Ontario, Canada

PARTE II: INFORMACION CIENTIFICA

INFORMACION FARMACEUTICA

Ingrediente activo

Nombre propio: vacuna adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico y pertussis acelular

Características del producto

ADACEL® es una suspensión blanca, estéril, uniforme, turbia, de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos en fosfato de aluminio, combinados con la vacuna de pertussis acelular y suspendida en agua par inyectables. Esta vacuna de pertussis acelular está compuesta de cinco antígenos pertúsicos purificados (PT, FHA, PRN, FIM).

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

Los 5 componentes de la vacuna de pertussis acelular se obtienen de los cultivos de *B. pertussis* en el medio de Stainer-Scholte (23) modificado por la adición de casaminoácidos y dimetil-beta-ciclodextrina. El toxoide pertúsico (PT), la hemaglutinina filamentososa (FHA) y la pertactina (PRN) son aisladas de forma separada del sobrenadante del medio de cultivo. Las fimbrias tipos 2 y 3 (FIM) son extraídas de las células bacterianas. Esos antígenos son purificados mediante filtración secuencial, precipitación de sal, ultrafiltración y cromatografía. PT es detoxificado con glutaraldehído, y FHA es tratada con formaldehído y los aldehídos residuales son removidos por diafiltración. Los antígenos individuales son adsorbidos en forma separada en fosfato de aluminio.

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

Cuando se evalúa en cobayos, el componente tetánico induce al menos 2 unidades neutralizantes/ml de suero, y el componente diftérico induce al menos 0,5 unidades neutralizantes/ml de suero. La potencia de los componentes de la vacuna de pertussis acelular es evaluada por la respuesta al anticuerpo de los cobayos inmunizados frente a PT, FH, PRN y FIM, medido por enzimo inmunoensayo de adsorción (ELISA)

ESTUDIOS CLINICOS

Tabla 5: Resumen de las demografías y del diseño de estudio de los ensayos con ADACEL®

# estudio	Diseño del estudio	Dosificación, vía de administración y duración	Sujetos del estudio* (N = ITT†)	Grupo etario	Género
TC9704	Estudio multicéntrico comparativo, randomizado, controlado, doble ciego, con Td usado como control.	1 dosis 0,5 ml I.M.	Adolescentes (N = 55) Adultos (N = 394)	12,6 – 54,7 años	Masculino (N = 145) Femenino (N = 304)
Td508	Estudio multicéntrico comparativo, randomizado, controlado, modificado, doble ciego, con DTaP-IPV usado como control.	1 dosis 0,5 ml I.M.	Niños (N = 298)	4,0 – 6,6 años	Masculino (N = 144) Femenino (N = 154)
Td506	Estudio multicéntrico comparativo, randomizado, controlado, doble ciego, con Td usado como control.	1 dosis 0,5 ml I.M.	Adolescentes (N = 1.184) Adultos (N = 1.752)	11,0 – 64,9 años	Masculino (N = 1,202) Femenino (N = 1,734)
Td515	Estudio multicéntrico de la seguridad e inmunogenicidad, randomizado, controlado, doble ciego modificado, en personas ≥65 años de edad.	1 dosis 0,5 ml I.M.	Adultos (N = 1.170)	65 - 95 años	Masculino (N = 591) Femenino (N = 579)
TD9805	Estudio de un solo centro, randomizado, controlado, abierto, con la vacuna concomitante contra la hepatitis B.	1 dosis 0,5 ml I.M.	Adolescentes (N = 269)	11,0 – 11,8 años	Masculino (N = 145) Femenino (N = 124)
Td502	Estudio multicéntrico, randomizado, controlado, abierto, con la vacuna contra la influenza concomitante contra la influenza.	1 dosis 0,5 ml I.M.	Adultos (N = 696)	19,1 – 64,7 años	Masculino (N = 281) Femenino (N = 415)
Td526	Estudio multicéntrico, fase IV, abierto, evaluando la inmunogenicidad y la seguridad en adultos, después de la re-dosificación 10 años después de una dosis previa de la vacuna Tdap o Tdap-IPV	0,5 ml I.M.	Adultos (N=743)	20,0 – 72,0 años	Masculino (N=297) Femenino (N=446)

* Todos los estudios requirieron que los participantes gozaran de buena salud y no haber sido vacunados contra la difteria, tétanos o pertussis dentro los 5 años.

† La población de intento del tratamiento (ITT) incluye todos los participantes que fueron randomizados y para recibir ADACEL®.

Eficacia

Se definieron los correlacionados 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 esos antígenos alcanzan niveles previamente establecidos como protectores ($\geq 0,1$ UI/ml). (4) (5) También se determinó la evidencia de la eficacia mediante la demostración de que las serorrespuestas a la difteria y al tétanos para ADACEL® fueron no-inferior a las observadas en Td506 con las vacunas Td.

La eficacia de los antígenos pertúsicos usados en ADACEL® fue inferida e base a una comparación de los niveles de anticuerpo pertúsico alcanzados en los recipientes de una dosis única de refuerzo de ADACEL®, con los obtenidos en infantes después de una serie de 3 dosis primarias con TRIPACEL® [vacuna adsorbida de toxoides diftérico y tetánico y pertussis acelular – TtaP]. En el ensayo de eficacia de Suecia I, se demostró que TRIPACEL® confiere una eficacia protectora de 85,2% (IC del 95%: 80,6%, 88,8%) frente a la pertussis definida por la OMS (21 días de tos paroxismal con infección de *B. pertussis* confirmada por laboratorio). (18) la eficacia protectora frente a la pertussis leve (definida como al menos un día de tos con infección de *B. pertussis* confirmada por laboratorio) fue 77,9% (IC del 95%: 72,6%, 82,2%). (18) (19) Las formulaciones de pertussis acelular para ADACEL® y TRIPACEL® difieren solamente en la cantidad de PT (2,5 µg en ADACEL® frente a 10 µg en TRIPACEL®). La respuesta de anticuerpo pertúsico en los 5 estudios clínicos realizados en niños, adolescentes y adultos de 19-64 años de edad, demuestra que una dosis de refuerzo de ADACEL® resulta en sólidas respuestas de anticuerpo para todos los antígenos pertúsicos y niveles de anticuerpo después de la vacunación que son algunas veces mayor que los determinados como seroprotectores en el Ensayo de eficacia de Suecia I (es decir, >86,6 UE/ml para anti-PT, >40,0 UE/ml para anti-FHA, >108 UE/ml para anti-PRN y >341 UE/ml para anti-FIM, según lo medido en un subgrupo de sueros del estudio clínico Td506 en el mismo laboratorio usando el mismo ensayo validado). Los adultos mayores (≥ 65 años de edad) vacunados con una dosis única de ADACEL® alcanzaron GMCs más bajos para algunos de los anticuerpos pertúsicos que los infantes que habían recibido 3 ó 4 dosis de TRIPACEL®. Sin embargo, sus niveles de anticuerpo anti-pertúsico después de la inmunización fueron 4,4 a 15,1 veces mayores que los niveles observados antes de la inmunización, lo que sugirió un grado mejorado de protección frente a la pertussis. (12)

Evaluación de la seguridad

La seguridad fue evaluada mediante la comparación de las tasas de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas solicitadas, así como los eventos adversos no solicitados entre los grupos de vacuna. Los participantes se monitorearon para la seguridad clínica inmediatamente después de la inmunización, y 1 a 6 meses después de la inmunización. La comparabilidad de los perfiles de seguridad se evaluó usando las tasas de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y de reacciones sistémicas solicitadas, las cuales ocurrieron dentro de los intervalos designados después de la vacunación. En TC9704 y TD9805, esos intervalos fueron de 0 a 24 horas, 24 a 72 horas (3 días), y >72 horas (3 días) hasta 14 días después de la vacunación (8 días en TC9704). Para Td506, Td502 y Td508, los intervalos consistieron de 0 a 3 días, 4 a 14 días y 0 a 14 días. Para Td515 los intervalos consistieron de 0 a 3 días, 0 a 7 días y 0 a 14 días. Cada tipo de evento adverso fue clasificado de acuerdo al grado de intensidad.

TC9704: comparación de ADACEL® con la vacuna Td

En TC9704, en total 749 personas fueron randomizados a 5 grupos de tratamiento: 449 (55 adolescentes de 12 a 17 años de edad y 394 adultos de 18 a 54 años de edad) recibieron una dosis única de 1 a 3 lotes para para ensayo clínico de ADACEL®; 151 (20 adolescentes y 131 adultos) recibieron una dosis única de Td adsorbida (elaborada por Sanofi Pasteur Limited) el día 0 y la vacuna monovalente de pertussis acelular administrada de manera separa 1 mes más tarde; mientras que 149 (17 adolescentes y 132 adultos) recibieron la vacuna de pertussis acelular y la vacuna Td en el orden inverso. Se realizó un seguimiento a un subgrupo de adultos y adolescentes vacunados a 1 año (N = 200), 3 años (N = 208), 5 años (N = 189), 8 años (N= 162) y 10 años (N= 144) después de haber recibido una dosis única de ADACEL®, para la evaluación de la persistencia de anticuerpo. (19)

Inmunogenicidad y persistencia de anticuerpo

Todos los recipientes de ADACEL® (100%) alcanzaron niveles de antitoxina tetánica $\geq 0,10$ UI/ml, mientras que más del 85% tenían títulos de antitoxina diftérica $\geq 0,10$ UI/ml. No se observaron diferencias en las respuestas inmunes a los toxoides tetánico y diftérico entre los grupos de la vacuna Td y ADACEL®. Los perfiles de anticuerpo a largo plazo sugirieron que la protección frente a la difteria y el tétanos se mantuvo durante al menos 10 años después de la administración del refuerzo de ADACEL®, tanto en adolescentes como en adultos. La respuesta de la pertussis a ADACEL® también fue muy sólida, y los anticuerpos persistieron en niveles detectables mayores que los niveles previos a la inmunización por 10 años. La Tabla 5 resume los hallazgos para la difteria y el tétanos, y la Tabla 6 los hallazgos para la pertussis.

Tabla 6: Difteria y tétanos – persistencia de los índices de seroprotección en niveles $\geq 0,01$ UI/ml y $\geq 0,10$ UI/ml, en el estudio TC9704 (19)

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

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

† Población por protocolo

Tabla 7: Antígenos pertúsicos – medias geométricas de los títulos (GMCs) persistencia en los recipientes de ADACEL® en el estudio TC9704

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

* Población por protocolo – grupos combinados

Td506: comparación de ADACEL® con la vacuna Td en un estudio a gran escala

En Td506, 4.480 participantes fueron estratificados en 5 grupos etarios (11 a 13, 14 a 17, 18 a 28, 29 a 48, 49 a 64 años), y luego randomizados para recibir ADACEL® o Td adsorbida (elaborada por Sanofi Pasteur Limited) aprobada en EU. Se usó un diseño a doble ciego modificado (“observador a ciegas”) en Td506, ya que ADACEL® es suministrado en viales de dosis única mientras que la vacuna Td adsorbida fue suministrada en viales de dosis múltiple. Se vacunaron un total de 4.301 participantes en 2 grupos de tratamiento: 2.936 (1.184 adolescentes de 11 a 17 años de edad y 1.752 adultos de 18 a 64 años de edad) recibieron una dosis única de ADACEL®; y, 1.365 (792 adolescentes de 11 a 17 años de edad y 573 adultos de 18 a 64 años de edad) recibieron una dosis única de la vacuna Td.

Inmunogenicidad

Para la población de adultos y adolescentes, se demostró que los índices de seroprotección después de la vacunación para la difteria y el tétanos ($\% \geq 0,1$ UI/ml) alcanzados con ADACEL® fueron no-inferiores a los observados con la vacuna Td (es decir, los límites inferiores de los ICs bilaterales del 95% para las diferencias en los índices de seroconversión de $>0,1$ UI/ml, ADACEL® menos la vacuna Td, dentro de cada grupo etario, son $>-10\%$). Todos (100%) los adolescentes y adultos vacunados con ADACEL® alcanzaron niveles seroprotectores de antitoxina tetánica, mientras que los índices de seroprotección frente a la difteria fueron 99,8% y 94,1%, en los adolescentes y adultos, respectivamente. (ver la Tabla 7.)

Tabla 8: Niveles de antitoxina tetánica y tasas de respuesta al refuerzo para adolescentes y adultos en el estudio Td506 (10)

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

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

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

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

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

Tabla 9: Niveles de antitoxina diftérica y tasas de respuesta al refuerzo para adolescentes y adultos en el estudio Td506 (10)

			Antitoxina diftérica (UI/ml)				
			Antes de la vacunación		1 mes después de la vacunación		
Grupo etario (años)	Vacuna	N*	% ≥0,10 (IC del 95%)	% ≥1,0 (IC del 95%)	% ≥0,10 (IC del 95%)	% ≥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 al refuerzo se define como: un aumento de cuatro veces en la concentración de anticuerpo, si la concentración previa a la vacunación era igual o por debajo del valor de corte, y un aumento del doble en la concentración de anticuerpo si la concentración previa a la vacunación estaba por encima del valor de corte. El valor de corte para el tétanos fue 2,7 UI/ml.

‡ Los índices de seroprotección ≥0,10 UI/ml y las tasas de respuesta al refuerzo para ADACEL® fueron no inferior a la vacuna Td (los límites inferiores de los IC bilaterales del 95% para las diferencias en los índices de seroconversión >0,1 UI/ml, ADACEL® menos la vacuna Td, dentro de cada grupo etario son >-10%).

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

Los estudios seroepidemiológicos han mostrado un claro efecto del incremento de la edad sobre la disminución de los títulos de anticuerpo frente a la difteria y el tétanos. (24) (25) Esta tendencia relacionada con la edad se observó para la difteria usando los índices de seroprotección antes y después de la vacunación (≥0,1 UI/ml) y las GMCs, y fue similar para los recipientes de las vacunas ADACEL® y Td. Para el tétanos, los índices de seroprotección no disminuyeron con el incremento de la edad. Todos los participantes que recibieron ADACEL® y todos, excepto 1 participante, los que recibieron la vacuna Tdap, alcanzaron niveles seroprotectores frente al tétanos (≥0,1 UI/ml) después de la vacunación.

Las GMCs para los antígenos pertúsicos PT, FHA, PRN y FIM, antes de la vacunación y a 1 mes después de la vacunación, se muestran en la Tabla 9. Los adolescentes alcanzaron GMCs y tasas

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

Las GMCs de anticuerpo pertúsico para ADACEL® fueron consistentemente mayores que los niveles observados en el Ensayo de eficacia de Suecia I (18) para todos los antígenos pertúsicos, tanto para los adultos como para los adolescentes, así como para la población completa del estudio, 11 a 64 años. (ver la Tabla 9.)

Tabla 10: GMCs de anticuerpo pertúsico en adolescentes y adultos que están recibiendo ADACEL® en el estudio Td506 (10)

	Grupo etario (años)	Antes de la vacunación		Después de la vacunación	
		N	GMCs (UE/ml)	N	GMCs (UE/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: Relación de las GMCs ¥ de anticuerpo pertúsico observados un mes después de una dosis de ADACEL® en adolescentes y adultos, comparado con los observados en infantes un mes después de la vacunación a los 2, 4 y 6 meses de edad, en el estudio de eficacia con TRIPACEL®

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

¥ Los GMCs de anticuerpo, medidos en unidades ELISA se calcularon de forma separada para infantes, adolescentes y adultos.

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

† N = 80, número de infantes que recibieron TRIPACEL® con datos disponibles después de la dosis 3 (suero del ensayo de eficacia de Suecia I, evaluado contemporáneamente con las muestras del estudio clínico Td506).

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

§ Las GMCs después de la vacuna ADACEL fueron no-inferior a las GMCs después de TRIPACEL® (límite inferior del IC del 95% en la relación de GMCs para ADACEL® dividido entre los de TRIPACEL® >0,67).

Tabla 12: Respuestas al refuerzo para los antígenos pertúsicos, observadas un mes después de una dosis de ADACEL® en adolescentes y adultos (8)

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

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

† Una respuesta al refuerzo para cada antígeno se definió como un aumento de cuatro veces en la concentración de anticuerpo si la concentración previa a la vacunación estaba por encima del valor de corte. Los valores de corte para los antígenos pertúsicos se establecieron en base a los datos de anticuerpo de adolescentes y adultos en los estudios clínicos previos. Los valores de corte fueron 85 UE/ml para PT, 170 UE/ml para FHA, 115 UE/ml para PRN y 285 UE/ml para FIM.

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

Persistencia de anticuerpo

En el estudio Td506, 299 adolescentes (edad 11 – 17 años) y 349 adultos (edad 18 – 64 años) vacunados con ADACEL® y 282 adolescentes y 287 adultos vacunados con la vacuna Td, se sometieron a un seguimiento por 1 y 3 años después de la vacunación, con la finalidad de medir la persistencia de los niveles de anticuerpo frente a los antígenos de la vacuna. A 1 año después de la vacunación, los índices de seroprotección frente al tétanos y la difteria permanecieron muy altos, casi del 100% para todos los grupos etarios. Para los anticuerpos pertúsicos los niveles también son consistentemente altos, excediendo los títulos previos a la vacunación, y sugieren una efectividad protectora continuada. Aunque se mantiene una disminución para todos los anticuerpos entre 1 y 3 años después de la vacunación, los índices de seroprotección para el tétanos y la difteria se mantuvieron altos (>95% en un nivel de anticuerpos ≥ 0.01 UI/ml para todos los grupos etarios) a los 3 años después de la vacunación. Para la pertussis, los niveles de anticuerpo a los 3 años después de la vacunación, aún son sustancialmente mayores que los niveles previos a la vacunación. Los perfiles de anticuerpo a largo plazo observados en éste estudio, indican que la protección frente a la difteria, tétanos y pertussis se mantuvo a 1 y 3 años después de la administración de una dosis de refuerzo a los adolescentes (1 – 17 años) y adultos (18 – 64 años) de ADACEL®. La Tabla 12 resume los hallazgos para la difteria y el tétanos. La Tabla 14 resume los hallazgos para los antígenos pertúsicos.

Tabla 13: Difteria y tétanos – persistencia de los índices de seroprotección en niveles $\geq 0,01$ UI/ml y $\geq 0,1$ UI/ml, en el estudio Td506 (26)

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

* Población por protocolo

Tabla 14: Antígenos pertúsicos – persistencia de las medias geométricas de los títulos (GMCs) en los recipientes de ADACEL® en el estudio Td506 (10)

Antígeno	Tiempo	Edad en años	N*	GMC
PT (UE/ml)	Antes	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-años	11 – 17	227	65,87
		18 – 64	225	48,29
FHA (UE/ml)	Antes	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
	3-años	11 – 17	227	52,22
		18 – 64	225	59,15
PRN (UE/ml)	Antes	11 – 17	226	9,50
		18 – 64	225	8,68
	1-mes	11 – 17	227	322,27
		18 – 64	225	357,99
	1-año	11 – 17	227	131,94
		18 – 64	225	163,02
	3-año	11 – 17	227	82,70
		18 – 64	225	113,05
FIM (UE/ml)	Antes	11 – 17	227	24,76
		18 – 64	225	26,05
	1-mes	11 - 17	227	1.818,85
		18 – 64	225	698,07
	1-año	11 – 17	227	706,99
		18 – 64	225	309,36
	3-años	11 – 17	227	352,77
		18 – 64	225	184,64

* Población por protocolo

Seguridad

Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas solicitadas, se monitorearon durante 14 días después de la vacunación, usando los diarios. Los participantes se monitorearon durante 28 días para los eventos adversos solicitados, y durante 6 meses después de la vacunación para las visitas a una sala de emergencias, visitas inesperadas a una consulta médica, hospitalización y eventos adversos serios.

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

La mayoría de esas reacciones presentaron una frecuencia de reporte similar en los recipientes de ADACEL® y de Td. Pocos participantes (<1%) buscaron atención médica debido a esas reacciones. El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción adversa más común. La cual ocurrió en 63-78% de todos los vacunados. Las tasas generales de dolor fueron estadísticamente diferentes entre los recipientes adolescentes de las vacunas ADACEL® y Td, pero las tasas de dolor moderado y grave no se diferenciaron de una manera significativa. Las tasas entre los adultos no mostraron diferencias significativas. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron dentro de los primeros 3 días después de la vacunación, y fueron de corta duración (la duración promedio fue de menos de 3 días). El dolor de cabeza fue la reacción sistémica más frecuente, y usualmente transitoria y de intensidad leve a moderada

Tabla 15: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas reportadas en adolescentes y adultos en el estudio Td506, desde el día 0 hasta 14 después de una dosis única con las vacunas ADACEL® o Td (10) (11)

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

Tabla 15: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas reportadas en adolescentes y adultos en el estudio Td506, desde el día 0 hasta 14 después de una dosis única con las vacunas ADACEL® o Td (10) (11)

Reacciones solicitadas	Intensidad	Adolescentes		Adultos	
		ADACEL® (N = 1.184)	Td (N = 792)	ADACEL® (N = 1.752)	Td (N = 573)
Cansancio	Cualquiera	30,2	27,3	24,3	20,7
	Grave	1,2	1,0	1,3	0,5
Escalofríos	Cualquiera	15,1	12,6	8,1	6,6
	Grave	0,5	0,1	0,7	0,5
Náuseas	Cualquiera	13,3	12,3	9,2	7,9
	Grave	1,0	0,6	0,8	0,5
Articulaciones adoloridas o hinchadas	Cualquiera	11,3	11,7	9,1	7,0
	Grave	0,3	0,1	0,5	0,5
Diarrea	Cualquiera	10,3	10,2	10,3	11,3
	Grave	0,3	0,0	0,5	0,5
Hinchazón de nódulo linfático axilar	Cualquiera	6,6	5,3	6,5	4,1
	Grave	0,1	0,0	0,1	0,0
Fiebre	≥38,0°C	5,0	2,7	1,4	1,1
	≥39,5°C	0,2	0,1	0,0	0,2
Vómitos	Cualquiera	4,6	2,8	3,0	1,8
	Grave	0,5	0,3	0,5	0,2
Rash	Cualquiera	2,7	2,0	2,0	2,3

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

† Incapacitante, impidió el desempeño de las actividades usuales, pudo haber necesitado o no cuidado médico o haber provocado ausentismo.

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

Durante el estudio Td506 se reportaron dos eventos adversos serios, los cuales se consideraron relacionados con la vacunación: un caso de migraña grave con parálisis facial unilateral, y un diagnóstico de compresión del nervio en el cuello y brazo izquierdo. Ambas condiciones se resolvieron espontáneamente o sin tratamiento.

Td508: comparación de ADACEL® con QUADRACEL® [vacuna adsorbida de toxoides diftérico y tetánico y pertussis acelular, combinada con la vacuna inactivada contra la poliomiелitis]

En Td508, 593 niños de 4 a 6 años de edad, quienes habían recibido previamente un total de 4 dosis, incluyendo la inmunización primaria, con PENTACEL® [vacuna conjugada de haemophilus b (conjugada a la proteína tetánica) reconstituida con toxoides diftérico y tetánico y vacuna adsorbida de pertussis acelular combinada con la vacuna inactivada contra la poliomiелitis – DtaP-IPV combinada con Hib] aproximadamente a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad, fueron randomizados para recibir ADACEL® o QUADRACEL® (DTaP-IPV). Se usó un diseño doble ciego modificado (“observador a ciegas”) en Td508, ya que ADACEL® se suministra en viales de dosis única mientras QUADRACEL® se suministró en ampollas. En total, se vacunaron 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 los índices de seroprotección diftérico y tetánico posterior a la vacunación, después de la vacunación con ADACEL®, son no-inferiores a los obtenidos con QUADRACEL®. Todos los vacunados (100%) alcanzaron niveles de antitoxina diftérica y tetánica de $\geq 0,1$ UI/ml. Las GMCs posterior a la vacunación para la difteria, fueron más bajas en el grupo de ADACEL®, comparado con el grupo de QUADRACEL®, lo cual fue consistente con el menor contenido de difteria en ADACEL®. (ver la Tabla 16)

Tabla 16: Índices de seroprotección tetánico y diftérico, observados en niños de 4 a 6 años de edad, después de una dosis única de ADACEL® o QUADRACEL® en el estudio Td508 (9)

Antitoxina	Vacuna	Antes de la vacunación			Después de la vacunación		
		N	% $\geq 0,10$ (UI/ml)	% $\geq 1,0$ (UI/ml)	N	% $\geq 0,10$ (UI/ml)	% $\geq 1,0$ (UI/ml)
Tetánica	ADACEL®	265	95,5	26,4	265	100,0	100,0
	QUADRACEL®	252	96,4	23,8	254	100,0	99,6
Diftérica	ADACEL®	265	86,0	34,7	265	100,0	97,7
	QUADRACEL®	253	87,4	33,2	253	100,0	98,0

Las GMCs para los antígenos pertúsicos PT, FHA, PRN y FIM, antes de la vacunación y a 1 mes después de la vacunación, se pueden ver en la Tabla 16. Las GMCs de anticuerpo pertúsico después de la vacunación, para cada antígeno, mostraron incrementos sólidos después de la vacunación para cada uno de los antígenos en todos los vacunados. Las GMCs posteriores a la vacunación y las tasas de aumentos de cuatro veces, por lo general fueron comparables entre ambos grupos de vacunas, aunque anti-PT y anti-FHA fueron ligeramente mayores en los vacunados con QUADRACEL®, lo cual es consistente con el mayor contenido de PT y FHA de QUADRACEL®, mientras que anti-PRN y anti-FIM fueron ligeramente mayores en los que recibieron ADACEL®. Las GMCs de anticuerpo pertúsico después de ADACEL® fueron consistentemente mayores a las observadas en el ensayo de eficacia de Suecia I. (18)

Tabla 17: GMCs de anticuerpo pertúsico observados en niños de 4 a 6 años de edad, después de una dosis única de ADACEL® o QUADRACEL® en el estudio Td508 (9)

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

Seguridad

Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y las reacciones sistémicas solicitadas se monitorearon durante 14 días después de la vacunación usando un diario. Los participantes se sometieron a un monitoreo durante 28-42 días para los eventos adversos no solicitados, para determinar las visitas a la sala de emergencia, visitas inesperadas a una consulta médica, hospitalización y eventos adversos serios.

Se demostró que las tasas de reacciones en el lugar de la inyección y de fiebre después de la administración de ADACEL® fueron no-inferiores a las observadas después de QUADRACEL®, y significativamente menores en los recipientes de ADACEL®, comparado con los recipientes de QUADRACEL®. Excepto por la fiebre, las tasas observadas para las reacciones sistémicas fueron comparables entre las dos vacunas. (ver la Tabla 17). No hubo reportes no solicitados de hinchazón en el miembro complete en ningún grupo de vacuna.

Tabla 18: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas reportadas en niños de 4 a 6 años de edad, desde el día 0 hasta el día 14 después de una dosis única con ADACEL® o QUADRACEL® en el estudio Td508(9)

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

Reacciones solicitadas	Intensidad	ADACEL® (N = 298)	QUADRACEL® (N = 290)
Eritema	Cualquiera	34,6	51,7
	≥35 mm	11,7	29,0
Sistémicas			
Dolor de cabeza	Cualquiera	16,4	16,9
	Grave	0,0	0,7
Dolor corporal o debilidad muscular	Cualquiera	6,4	8,3
	Grave	0,0	0,7
Cansancio	Cualquiera	31,5	36,6
	Grave	0,3	3,1
Escalofríos	Cualquiera	7,1	10,0
	Grave	0,0	0,3
Náuseas	Cualquiera	9,4	10,0
	Grave	0,0	0,3
Articulaciones adoloridas o hinchadas	Cualquiera	4,0	4,5
	Grave	0,0	0,0
Diarrea	Cualquiera	14,4	9,7
	Grave	0,7	0,7
Hinchazón de nódulo linfático	Cualquiera	5,4	8,3
	Grave	0,0	0,0
Fiebre	≥38,0°C	8,7	16,9
	≥39,5°C	1,7	1,4
Vómitos	Cualquiera	8,1	10,0
	Grave	1,3	0,0
Rash	Cualquiera	8,4	14,1
Anorexia	Cualquiera	21,5	22,1
	Grave	0,7	2,1

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

† Incapacitante, impidió el desempeño de las actividades usuales, pudo haber necesitado o no cuidado médico o haber provocado ausentismo.

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

El estudio Td515 se realizó con la finalidad de evaluar la seguridad e inmunogenicidad de ADACEL® en adultos ≥ 65 años de edad. Este estudio controlado, comparativo, multicéntrico, randomizado, doble ciego, inscribió 1.563 participantes, incluyendo 519 ≥ 75 años de edad. La inscripción se estratificó por edad, a fin de asegurar una adecuada representación a través del rango etario completo. Los participantes en el estudio Td515 no habían recibido ninguna vacuna compuesta por toxoides tetánico o diftérico, dentro de los 5 años previos, y se consideraron que no habían recibido ninguna vacunación contra la pertussis previamente. Los participantes en el estudio Td515 no tenían antecedentes documentados de enfermedades previas de tétanos, difteria o pertussis. Después de la inclusión, los participantes fueron randomizados para recibir una dosis de la vacuna ADACEL® o de la vacuna Td. El subgrupo de inmunogenicidad por protocolo incluyó 1.094 recipientes de ADACEL® y 371 recipientes de la vacuna Td. El suero se obtuvo antes de la vacunación y aproximadamente 35 días después de la vacunación. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de vacuna.

Inmunogenicidad

Al igual que en los adolescentes y en los adultos jóvenes, los índices de seroprotección anti-tetánico y anti-diftérico ($\geq 0,1$ UI/ml), y las tasas de respuesta al refuerzo en adultos ≥ 65 años de edad, fueron al menos tan altas en los recipientes de ADACEL® como en los recipientes de la vacuna Td. (ver la Tabla 18.) Cuando se comparó con los niveles de anticuerpo pertúsico observados en infantes, después de una serie de vacunación primaria de 3 ó 4 dosis TRIPACEL®, los adultos ≥ 65 años de edad con una dosis única de ADACEL® alcanzaron GMCs menores para algunos de los antígenos pertúsicos. Sin embargo, el nivel sérico para los cuatro anticuerpos pertúsicos se incrementó al menos cuatro veces comparado con los niveles previos a la inmunización, sugiriendo un grado mejorado de protección frente a la pertussis (ver la Tabla 19) ADACEL® produjo respuestas al anticuerpo en proporciones aceptables de participantes (criterio: $\geq 60\%$), para todos los antígenos pertúsicos (70,0 a 76,7%), con la excepción de PT, para lo cual 52,9% de los participantes alcanzaron una respuesta al refuerzo

Tabla 19: Índices de seroprotección frente al tétano y la difteria, observados en adultos ≥ 65 años de edad, después de una dosis única de ADACEL® o de la vacuna Td en el estudio Td515 (12)

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

Tabla 20: Las veces de aumento de la media geométrica (VAMG) para los antígenos pertúsicos, observados en adultos ≥ 65 años de edad después de una dosis única de ADACEL® en el estudio Td515 (12)

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

* Para GMCs, los valores por debajo del LLOQ se imputaron como 0,5 x LLOQ, donde LLOQ es 3 UE/ml para FHA y 4 UE/ml para PT, PRN y FIM.

† Para las veces de aumento, se impute un valor previo a la vacunación por debajo del LLOQ para ser LLOQ y un valor posterior a la vacunación por debajo del LLOQ se imputó para ser 0.5 x LLOQ.

Seguridad

Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y las reacciones sistémicas solicitadas se monitorearon durante 14 días después de la vacunación usando un diario. Los participantes se sometieron a un monitoreo durante 6 meses para determinar los eventos adversos no solicitados, para determinar las visitas a la sala de emergencia, visitas inesperadas a una consulta médica, hospitalización y eventos adversos serios.

Las tasas observadas tanto para las reacciones en el lugar de la inyección como para las reacciones sistémicas, fueron comparables entre las vacunas de ADACEL® y Td. (ver la Tabla 20.)

Tabla 21: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas reportadas en adultos ≥65 años de edad desde el día 0 hasta el día 14 después de una dosis única con ADACEL® o la vacuna Td en el estudio Td515 (12)

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

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

† Incapacitante, impidió el desempeño de las actividades usuales, pudo haber necesitado o no cuidado médico o haber provocado ausentismo.

TD9805: vacuna concomitante contra la hepatitis B

En el estudio clínico TD9805, 269 adolescentes de 11 a 12 años de edad, fueron randomizados a dos grupos de tratamiento. En total, se vacunaron 269 participantes de la siguiente manera: 135 recibieron una dosis única de 0,5 ml de ADACEL®, suministrada sola (seguida por la primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B B [Recombivax HB®, elaborada por Merck and Co., Inc.] un mes más tarde); 134 recibieron una dosis única de 0.5 ml de ADACEL® concurrentemente con la primera dosis de una serie primaria de 3 dosis (0, 1 y 6 meses) con la vacuna contra la hepatitis B.

Inmunogenicidad

Los índices de seroprotección para la antitoxina tetánica o diftérica en suero, 1 mes después de la vacunación, fueron del 100% en los 2 grupos de vacuna. (ver la Tabla 22.)

Tabla 22: Índices de seroprotección tetánica y diftérica, observados en adolescentes 1 mes después de una dosis única con ADACEL®, sola o concomitantemente con la vacuna contra la hepatitis B en el estudio TD9805 (14)

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

* Población por protocolo

Un mes después de la vacunación, las respuestas de anticuerpos al antígeno pertúsico fueron comparables entre los 2 grupos, y las GMCs fueron algunas veces mayor que las observadas en el ensayo de eficacia de Suecia I. (18)

Tabla 2: GMCs del anticuerpo pertúsico, observadas en adolescentes con ADACEL®, solo o concomitantemente con la vacuna contra la hepatitis B en el estudio TD9805 (14)

	Vacuna	Antes de la vacunación		Después de la vacunación	
		N	GMCs (UE/ml)	N	GMCs (UE/ml)
Anti-PT	ADACEL®	118	12,1	118	169
	ADACEL® + Hep B	129	10,4	129	144
Anti-FHA	ADACEL®	118	32,7	118	445
	ADACEL® + Hep B	129	33,8	129	375
Anti-PRN	ADACEL®	118	9,5	118	280
	ADACEL® + Hep B	129	7,9	129	303
Anti-FIM	ADACEL®	118	45,0	118	1.033
	ADACEL® + Hep B	129	44,6	129	1.130

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

Persistencia de anticuerpo

En el estudio TD9805, 267 adolescentes de 11 - 14 años de edad al inicio del estudio, suministraron muestras de suero a 1 (N = 154), 3 (N = 165), 5 (N = 165), y 10 años (N=150) después de la vacunación con ADACEL®, para la evaluación de la persistencia de anticuerpo. La Tabla 24 resume los hallazgos para la difteria y el tétanos, y la Tabla 25 los hallazgos para la pertussis. El perfil de anticuerpo a largo plazo sugirió que la seroprotección frente a la difteria y al tétanos se mantiene durante al menos 5 años después de un refuerzo con ADACEL® administrado solo o concurrentemente con la vacuna contra la hepatitis B en adolescentes. La respuesta de la pertussis a ADACEL® fue firme, y los anticuerpos persistieron en niveles de 2 a 5 veces mayores que los observados antes de la vacunación. Diez años después de la vacunación, las GMCs disminuyeron aún más, en particular para los antígenos PT y FHA, cuyos niveles de anticuerpo disminuyeron casi hasta los niveles previos a la vacunación. (20)

Tabla 24: Difteria y tétanos – persistencia de los índices de seroprotección en niveles $\geq 0,01$ UI/ml y $\geq 0,10$ UI/ml, en el estudio TD9805 (20)

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

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

† Población por protocolo – grupos combinados

Tabla 25: Antígenos pertúsicos – persistencia de la media geométrica de los títulos (GMCs) en los recipientes de ADACEL® en el estudio TD9805 (14)

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

* Población por protocolo – grupos combinados

Seguridad

No se encontraron diferencias clínicamente importantes en las tasas de reacciones en el lugar de la inyección ni en las reacciones sistémicas, de 0 a 24 horas, 24 a 72 horas y 3 a 14 días después de la inmunización con ADACEL®, solo o ADACEL® administrado concurrentemente con la vacuna contra la hepatitis B. Se observó una tendencia de tasas ligeramente aumentadas de reacción en el lugar de la inyección, cuando se administró ADACEL® concurrentemente con la vacuna contra la hepatitis B. (ver la tabla 25.)

Tabla26: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas de cualquier intensidad, reportadas en adolescentes en el estudio TD9805, del día 0 hasta 14 después de ADACEL® administrado solo o concomitantemente con la vacuna contra la hepatitis B (Hep B) (14)

Reacciones solicitadas	0 - 24 horas		24 - 72 horas		3 - 14 días	
	ADACEL® (N = 135)	ADACEL® + Hep B (N = 134)	ADACEL® (N = 135)	ADACEL® + Hep B (N = 134)	ADACEL® (N = 135)	ADACEL® + Hep B (N = 134)
Lugar de la inyección						
Dolor	69,6	75,4	44,0	52,2	8,2	15,7
Hinchazón	15,6	20,1	11,9	18,8	5,2	9,7
Enrojecimiento	9,6	12,7	7,5	14,2	2,2	0,7
Sistémicas						
Cansancio	37,0	31,3	16,3	15,7	13,3	12,7
Dolor de cabeza	28,1	23,9	17,0	17,9	22,2	17,2
Articulaciones adoloridas o hinchadas	19,3	12,7	9,6	7,5	4,4	5,2
Dolor corporal o debilidad muscular	18,5	19,4	9,6	10,4	9,6	8,2
Escalofríos	12,6	13,4	3,0	5,2	5,2	4,5
Náuseas	12,6	12,7	5,2	2,2	8,9	8,2
Diarrea	4,4	3,0	4,4	3,7	6,7	9,7
Hinchazón del nódulo 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 concomitante inactivada contra la influenza

En Td502, se evaluó el uso concomitante de ADACEL® y la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (FLUZONE®, vacuna trivalente contra el virus de la influenza tipos A y B, fraccionada en subviriones purificada, elaborada por Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA) en un estudio multicéntrico, abierto, randomizado, controlado, involucrando 696 adultos vacunados, de 19 a 64 años de edad, inclusive. En un grupo, los participantes recibieron ADACEL® y las vacunas contra la influenza concurrentemente (N = 356). El otro grupo recibió la vacuna contra la influenza en la primera visita, seguida por ADACEL® (N = 340) en la segunda visita, 4 a 6 semanas más tarde.

Inmunogenicidad

Se demostró que los índices de seroprotección frente a la difteria y al tétanos, de la administración de la vacuna concomitante (% antitoxina sérica $\geq 0,1$ UI/ml) son no-inferiores a los observados con la administración de ADACEL® solo en adultos de 19 a 64 años de edad. Después de la vacunación, los índices mostraron un aumento sustancial por encima de los niveles previos a la vacunación. (ver la Tabla 27) Las tasas de respuesta al refuerzo para la difteria fueron no-inferiores cuando se administró ADACEL® concurrentemente con la vacuna para la influenza, comparado con la administración por separado. Aunque las tasas de respuesta al refuerzo contra el tétanos no cumplieron con el criterio de no-inferioridad, más del 98% de los participantes en ambos grupos alcanzaron niveles seroprotectores $\geq 0,1$ UI/ml.

Tabla 27: Índices de seroprotección tetánica y diftérica en adultos con ADACEL® solo o concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza, en el estudio Td502 (13)

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

Las GMCs del anticuerpo antipertúsico después de la vacunación para ambos grupos, fueron muy sólidas, y se alcanzó la no-inferioridad para PT, FHA y FIM. Para PRN, el límite inferior del IC del 90% de la relación de GMC, fue ligeramente menor (0,61) comparado con el criterio de no-inferioridad de $>0,67$. Los valores de GMC para todos los antígenos pertúsicos (Tabla 28), incluyendo PRN, excedieron los alcanzados después de 3 dosis de TRIPACEL® en el ensayo de eficacia de Suecia I. (18)

Tabla 28: GMCs de anticuerpos pertúsicos en adultos con ADACEL®, solo o concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza, en el estudio Td502 (13)

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

La administración de ADACEL® concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza, no interfirió con las respuestas al anticuerpo de la influenza.

Seguridad

Las tasas de fiebre y enrojecimiento en el sitio de la inyección fueron similares para los recipientes de la administración concurrente y de la administración por separado. Sin embargo, el dolor en el lugar de la inyección de ADACEL®, ocurrió a una tasa estadísticamente más alta durante los días 0 a 14 después de la administración concurrente (66,6%) frente a la administración por separado (60,8%). La incidencia de otros eventos adversos solicitados fue similar entre los 2 grupos de estudio. (ver la tabla 28) (13)

Tabla 29: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas de ‘cualquier’ intensidad, reportadas en adultos desde el día 0 hasta el 14 después de ADACEL®, administrado solo o concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza en el estudio Td502 (13)

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

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

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

En un estudio clínico abierto, no-randomizado (Td526), se reclutaron 743 adultos desde 20 hasta más de 50 años de edad, y se dividieron en dos grupos de tratamiento con el fin de evaluar la inmunogenicidad y la seguridad después de la re-dosificación con ADACEL®. El grupo 1 estaba compuesto por 324 personas que habían recibido previamente las vacunas de ADACEL® o ADACEL®-POLIO como parte de los estudios TD9707 (27) y TD9805. El grupo 2 consistió de sujetos con una edad balanceada, quienes no habían recibido antes la vacuna Tdap, ni tampoco habían recibido alguna vacuna contentiva del tétanos, difteria o pertussis en los últimos 10 años.(16)

Inmunogenicidad

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

Tabla 30: Índices de seroprotección de la antitoxina tetánica y diftérica en adultos, en el estudio Td526 (16)

UI/ml			Grupo 1 (N=324)		Grupo 2 (N=381)	
			N*	% IC del 95%	N*	% IC del 95%
Anti-tetánica	Antes de la 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)
	Después de la 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-diftérica	Antes de la 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)
	Después de la vacunación	≥0,10	324	98,5† (96,4, 99,5)	381	96,1 (93,6, 97,8)
		≥1,0	324	87,3 (83,2, 90,8)	381	83,5 (79,3, 87,1)

* N: número de sujetos en el grupo de análisis por protocolo

† Se alcanzó la no-inferioridad para los índices de seroprotección ≥0,10 UI/ml (el límite inferior del IC bilateral del 95% es mayor que -10% (-5% sí $P_{\text{Grupo2}} > 95\%$))

En la Tabla 31 se pueden ver las GMCs y las tasas de respuesta al refuerzo para los antígenos pertúsicos PT, FHA, PRN y FIM, antes y después de la dosificación con ADACEL® en adultos. Para PT, FHA y PRN se alcanzó la no-inferioridad para el grupo 1 (re-dosificación con Tdap) comparado con el grupo 2 (estándar de cuidado de Tdap). Aunque no se alcanzó la no-inferioridad para FIM, el límite inferior del intervalo de confianza fue marginalmente inferior (0.66) al criterio de no-inferioridad.

Tabla 31: GMCs anti-pertúsica y tasas de respuesta al refuerzo en adultos en el estudio Td526 (16)

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

* La respuesta al refuerzo se define como los sujetos cuyas concentraciones de anticuerpo después de la vacunación son $\geq 4 \times \text{LLOQ}$, si la concentración previa a la vacunación fue $< \text{LLOQ}$; $\geq 4 \times$ la concentración de anticuerpo previo a la vacunación, si la concentración previo a la vacunación fue $\geq \text{LLOQ}$ pero $< 4 \times \text{LLOQ}$; $\geq 2 \times$ la concentración de anticuerpo previo a la vacunación, si la concentración previo a la vacunación fue $\geq 4 \times \text{LLOQ}$.
LLOQ: PT=4 UE/ml; FHA=3 UE/ml; PRN=4 UE/ml; FIM=4 UE/ml.

† N: número de sujetos con datos disponibles

‡ Se alcanzó la no inferioridad para las GMCs (el límite inferior del IC bilateral del 95% es mayor que 0.67)

Seguridad

Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas solicitadas, se monitorearon durante 7 días después de la vacunación. Se reportó un registro de eventos adversos no solicitados hasta 30 días después de la vacunación. La reacción en el lugar de la inyección reportada con mayor frecuencia fue el dolor, en 87,8% en el grupo 1 y 84,4% en el grupo 2. La reacción sistémica reportada con mayor frecuencia fue la mialgia, 60,1% en el grupo 1 y 53,5% en el grupo 2. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección y de las reacciones sistémicas fueron leves (grado 1) y se resolvieron dentro de los 3 días siguientes a la vacunación. La frecuencia y la intensidad de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y de las reacciones sistémicas solicitadas reportadas, se pueden ver en la Tabla 32. (16)

Tabla 32: Frecuencia (%) de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y de reacciones sistémicas solicitadas, reportadas en adultos en el estudio Td526 dentro de los 7 días siguientes a la re-dosificación con ADACEL® (16)

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

* Número total de sujetos que recibieron la vacuna del estudio (grupo de análisis completo)

† Definiciones de grado 3: Dolor= incapacitante, incapaz de realizar las actividades comunes, puede requerir cuidado médico o ausentismo; eritema = ≥ 5 cm; hinchazón = ≥ 5 cm; Fiebre = $> 39,0^{\circ}\text{C}$; dolor de cabeza = impide realizar las actividades diarias; malestar= impide realizar las actividades diarias; mialgia= impide realizar las actividades diarias.

INFORMACION ADICIONAL RELEVANTE

Tétanos y difteria

El tétanos es una enfermedad aguda y con frecuencia fatal, causada por una neurotoxina extremadamente potente producida por *C. tetani*. El organismo es ubicuo y su presencia en la naturaleza no es controlable. La inmunización es altamente efectiva, proporciona una protección de larga duración, y se recomienda para toda la población. Entre 1980 y 2004, el número de casos reportados anualmente en Canadá oscilaron desde 1 hasta 10, con un promedio de 4 por año. (3)

La difteria es una enfermedad seria transmisible, causada por cepas toxigénicas de *C. diphtheriae*. El organismo puede estar albergado en la nasofaringe, piel o sitios de portadores asintomáticos, haciendo difícil la erradicación de la enfermedad. En Canadá, se ha practicado ampliamente la inmunización de rutina frente a la difteria en la infancia desde 1930. En Canadá existen 0 a 5 casos reportados por año. La tasa caso-fatalidad se mantiene en el 5 a 10%, con las tasas más altas de muerte encontradas en los muy jóvenes y ancianos. La enfermedad se presenta con mucha frecuencia en las personas no inmunizadas o parcialmente inmunizadas. (3)

Pertussis

La pertussis (tosferina) resulta de una infección aguda del tracto respiratorio debida a *B. pertussis*. Las complicaciones más serias y las muertes ocurren en los infantes jóvenes, particularmente en aquellos que aún no han tenido la oportunidad de ser inmunizados o no están completamente inmunizados (es decir, 1 ó 2 dosis). (3) (28) A pesar del amplio uso en Canadá de las vacunas contra la pertussis en la infancia, hubo un resurgimiento en la incidencia de la enfermedad de pertussis en los años 90. (29) (30). Este resurgimiento se debió muy probablemente a una combinación de factores, incluyendo la baja eficacia de la vacuna adsorbida combinada de difteria-tétanos de célula completa y pertussis de célula completa usada en los niños en Canadá entre 1980 y 1997, disminución de la inmunidad entre los adolescentes y adultos, así como al aumento en la conciencia del médico y a la presencia de diagnósticos mejorados y aumento de reportes de la enfermedad de la pertussis. Se ha observado un patrón constante de una mayor incidencia entre los adolescentes y adultos a medida que aumenta la edad. (1) La pertussis es una causa frecuente de enfermedad que involucra la tos, con morbilidad significativa en adolescentes y adultos (31) (32) (33) (34), quienes son una fuente de transmisión a los infantes. (35) (36) En un estudio, los miembros de la familia fueron los responsables del 76-83% de las transmisiones de pertussis a los infantes; los padres suponen un 55% de la fuente de casos. (37) CCPI recomienda que se exhorte a las mujeres para que reciban una dosis única de Tdap antes de la concepción o lo más pronto posible en el período inmediato posterior al parto. (38) La fuente de infección para los casos de pertussis en adultos incluyen los compañeros de trabajo (32%), relacionados (14%) y amigos (6%). (39) Por lo tanto, la vacunación contra la pertussis entre los adolescentes y adultos puede contribuir con la reducción sustancial de los brotes de pertussis en infantes, en caso de poder lograr altas tasas promedio entre las personas que están en contacto con infantes. (37) De acuerdo con CCNI, la vacunación contra la pertussis de adolescentes y adultos, no solo ayudará a evitar la enfermedad en esos vacunados, sino que también puede proporcionar beneficios indirectos para los infantes susceptibles, mediante la reducción de su exposición potencial a adolescentes y adultos infectados. (1) (2).

REFERENCIAS

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

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

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

Servicio de información de vacunas: 1-888-621-1146 ó 416-667-2779. Horarios de atención: de 8 a.m. a 5 p.m. hora del este, lunes a viernes.

La monografía complete del producto está disponible a petición, o puede visitarnos en www.sanofipasteur.ca

Información del producto hasta Julio 2020.

Elaborado por:

Sanofi Pasteur Limited

Toronto, Ontario, Canadá