

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar Adacel de forma segura y eficaz. Ver la información de prescripción completa de Adacel.

Adacel® (Vacuna adsorbida con Toxoides tetánico, Toxoides diftérico reducido y tos ferina acelular), Suspensión para inyección intramuscular

Aprobación inicial en EE. UU.: 2005

INDICACIONES Y USO

Adacel es una vacuna indicada para:

- vacunación activa de refuerzo contra el tétanos, la difteria y la tos ferina. Adacel está aprobada para uso en personas de 10 a 64 años de edad. (1)
- inmunización durante el tercer trimestre del embarazo para prevenir la tos ferina en lactantes de menos de 2 meses. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Sólo para inyección intramuscular.

- Cada dosis de Adacel se administra en forma de inyección de 0.5 ml. (2.1)
- Para la vacunación de refuerzo de rutina, se administra una primera dosis de Adacel 5 años o más después de la última dosis de la serie de Toxoides Diftérico y Tetánico y Tos ferina Acelular (DTPa) o 5 años o más después de la vacunación con Toxoides Tetánico y Diftérico Adsorbidos (Td). Puede administrarse una segunda dosis de Adacel 8 años o más después de la primera dosis con Vacuna adsorbida con Toxoides tetánico, Toxoides diftérico reducido y tos ferina acelular (Tdap).
- Adacel puede administrarse como profilaxis antitetánica para el tratamiento de heridas. Para el tratamiento de una herida propensa al tétanos, puede administrarse una dosis de refuerzo de Adacel si han transcurrido al menos 5 años desde la recepción previa de una vacuna que contenga toxoide tetánico. (2.2)
- Para brindar protección contra la tos ferina en lactantes de menos de 2 meses de edad, administrar Adacel durante el tercer trimestre del embarazo.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Ampollas de una dosis y jeringas precargadas que contienen una suspensión inyectable de 0.5 ml. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Reacción alérgica severa (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de Adacel o de cualquier otra vacuna que contenga toxoide diftérico, toxoide tetánico y antígeno de tos ferina. (4.1)
- Encefalopatía (por ejemplo, coma, disminución del nivel de conciencia, convulsiones prolongadas) en los 7 días siguientes a la administración de una vacuna previa que contenga antígeno de tos ferina. (4.2)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Si el síndrome de Guillain-Barré se produjo en las 6 semanas siguientes a la recepción de una vacuna previa que contenía toxoide tetánico, el riesgo de síndrome de Guillain-Barré puede aumentar tras una dosis posterior de la vacuna Adacel. (5.3)
- Las condiciones neurológicas progresivas o inestables son razones para postergar la vacunación con Adacel. (5.4)
- Las personas que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad de tipo Arthus tras una dosis previa de una vacuna que contenga toxoide tetánico no deben recibir Adacel a menos que hayan transcurrido al menos 10 años desde la última dosis de una vacuna que contenga toxoide tetánico. (5.5)
- Puede producirse síncope (desmayo) asociado a la administración de vacunas inyectables, incluyendo Adacel. Deben establecerse procedimientos para prevenir las lesiones por caída y manejar las reacciones sincopales. (5.7)

REACCIONES ADVERSAS

- Tras la primera vacunación con Adacel, las reacciones adversas solicitadas más frecuentes en los 0-14 días siguientes a la vacunación en Adolescentes (11-17 años)/ Adultos (18-64 años) fueron: dolor en el punto de inyección (77.8%/65.7%), dolor de cabeza (43.7%/33.9%), dolor corporal o debilidad muscular (30.4%/21.9%), cansancio (30.2%/24.3%), hinchazón en el punto de inyección (20.9%/ 21.0%) y eritema en el punto de inyección (20.8%/24.7%). (6.1)
- Tras una segunda vacunación con Adacel, las reacciones solicitadas más frecuentes que se produjeron entre 0 y 7 días después de la vacunación en adultos (18-64 años) fueron: dolor en el punto de inyección (87.1%), mialgia (58.1%), dolor de cabeza (41.4%), malestar general (33.3%), hinchazón en el punto de inyección (6.9%) y eritema en el punto de inyección (6.4%). (6.1)

Para reportar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, contacte al Departamento de Farmacovigilancia, Sanofi Pasteur Inc., Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370 al 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) o al VAERS al 1-800-822-7967 o en <http://vaers.hhs.gov>.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Cuando se administró Adacel de manera concomitante con la vacuna de la influenza trivalente inactivada (TIV) a adultos de 19 a 64 años de edad, se observó una menor respuesta de anticuerpos para el antígeno pertacina en comparación con la Adacel administrada sola. (7.1, 14.4)
- Las terapias inmunosupresoras pueden reducir la respuesta inmunitaria a Adacel. (7.2)
- No mezcle Adacel con ninguna otra vacuna en la misma jeringa o ampolla.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Registro de exposición durante el embarazo: póngase en contacto con Sanofi Pasteur Inc. llamando al 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE). (8.1)

Véase la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el etiquetado aprobado por la FDA para el paciente.

Revisado: 06/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

- 1 INDICACIONES Y USO
- 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
 - 2.1 Preparación para la administración
 - 2.2 Administración, dosis y horarios
- 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
 - 4.1 Hipersensibilidad
 - 4.2 Encefalopatía
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Manejo de las reacciones alérgicas agudas
 - 5.2 Síndrome de Guillain-Barré y neuritis braquial
 - 5.3 Trastornos neurológicos progresivos o inestables
 - 5.4 Hipersensibilidad tipo Arthus
 - 5.5 Inmunocompetencia alterada
 - 5.6 Síncope
- 6 REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia postcomercialización
- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
 - 7.1 Administración de vacunas concomitantes
 - 7.2 Tratamientos inmunosupresores

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Evaluación inmunológica en adolescentes y adultos de 11 a 64 años tras una primera vacunación con Adacel (Td506)
- 14.2 Evaluación inmunológica en adultos de 18 a 64 años tras una segunda vacunación con Adacel
- 14.3 Estudio en mujeres embarazadas
- 14.4 Respuestas inmunitarias a la vacunación contra la tos ferina en recién nacidos de madres que recibieron Adacel durante el embarazo
- 14.5 Administración concomitante de la vacuna contra la hepatitis B
- 14.6 Administración concomitante de la vacuna contra la influenza

15 REFERENCIAS

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se listan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

Adacel® es una vacuna indicada para:

- Vacunación activa de refuerzo contra el tétanos, la difteria y la tos ferina. Adacel está aprobada para uso en personas de 10 a 64 años de edad. Inmunización durante el tercer trimestre del embarazo para prevenir la tos ferina en lactantes menores de 2 meses.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Sólo para inyección intramuscular.

2.1 Preparación para la administración

Justo antes de usar, agitar bien la ampolla o la jeringa hasta obtener una suspensión uniforme, blanca y nubosa.

Siempre que la solución y el envase lo permitan, los fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y decoloración. Si existe alguna de estas condiciones, no debe administrarse la vacuna.

Extraer la dosis de 0.5 ml de vacuna de la ampolla de una sola dosis utilizando una aguja y una jeringa esterilizadas.

Adacel no debe combinarse por reconstitución ni mezclarse con ninguna otra vacuna. Desechar la parte no utilizada en la ampolla.

22 Administración, dosis y horarios

Adacel se administra en una única inyección intramuscular de 0.5 ml.

Vacunación de refuerzo de rutina

La primera dosis de Adacel se administra 5 años o más después de la última dosis de la serie de Toxoides Diftérico y Tetánico y Tos ferina Acelular (DTaP) o 5 años o más después de una dosis de Toxoides Tetánico y Diftérico Adsorbidos (Td). Puede administrarse una segunda dosis de Adacel 8 años o más después de la primera dosis de Vacuna adsorbida con Toxide tetánico, Toxide diftérico reducido y Tos ferina acelular (Tdap).

Vacunación durante el tercer trimestre de embarazo

Para prevenir la tos ferina en lactantes de menos de 2 meses, administrar Adacel a mujeres embarazadas durante el tercer trimestre del embarazo.

Manejo de heridas

Adacel puede administrarse como profilaxis antitetánica para el tratamiento de heridas. Para el manejo de una herida propensa a tétanos, puede administrarse una dosis de refuerzo de Adacel si han transcurrido al menos 5 años desde la recepción previa de una vacuna que contenga toxide tetánico.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Adacel es una suspensión inyectable disponible en ampollas de una dosis de 0.5 ml y jeringas precargadas. [Ver MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN (16)].

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Hipersensibilidad

Una reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) después de una dosis previa de cualquier vacuna que contenga toxide tetánico, toxide diftérico o tos ferina o cualquier otro componente de esta vacuna es una contraindicación para la administración de Adacel. [Ver DESCRIPCIÓN (11)]. Debido a la incertidumbre sobre qué componente de la vacuna puede ser responsable, no debe administrarse ninguno de los componentes. Como alternativa, estos individuos pueden ser derivados a un alergólogo para ser evaluados si se considera la posibilidad de administrarles más vacunas.

4.2 Encefalopatía

La encefalopatía (por ejemplo, coma, convulsiones prolongadas o disminución del nivel de conciencia) en los 7 días siguientes a una dosis previa de una vacuna que contenga tos ferina no atribuible a otra causa identificable es una contraindicación para la administración de cualquier vacuna que contenga tos ferina, incluida Adacel.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Manejo de las reacciones alérgicas agudas

La solución de clorhidrato de epinefrina (1:1,000) y otros agentes y equipos apropiados deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de que se produzca una reacción anafiláctica o de hipersensibilidad aguda.

5.2 Síndrome de Guillain-Barré y neuritis braquial

Si el síndrome de Guillain-Barré se produjo en las 6 semanas siguientes a la recepción de una vacuna previa que contenía toxide tetánico, el riesgo de síndrome de Guillain-Barré puede aumentar tras una dosis de Adacel. Una revisión del Instituto de Medicina encontró evidencias para aceptar una relación causal entre el toxide tetánico y la neuritis braquial. (1)

5.3 Trastornos neurológicos progresivos o inestables

Las condiciones neurológicas progresivas o inestables son razones para postergar Adacel. Se desconoce si la administración de Adacel a personas con un trastorno neurológico inestable o progresivo podría acelerar las manifestaciones del trastorno o afectar el pronóstico. La administración de Adacel a personas con un trastorno neurológico inestable o progresivo puede generar confusión diagnóstica entre las manifestaciones de la enfermedad subyacente y los posibles efectos adversos de la vacunación.

5.4 Hipersensibilidad tipo Arthus

Las personas que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad de tipo Arthus tras una dosis previa de una vacuna que contenga toxide tetánico no deben recibir Adacel a menos que hayan transcurrido al menos 10 años desde la última dosis de una vacuna que contenga toxide tetánico.

5.5 Inmunocompetencia alterada

Si se administra Adacel a personas inmunodeficientes, incluidas las que reciben terapia inmunosupresora, es posible que no se obtenga la respuesta inmunitaria esperada. [Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS (7.2)].

5.6 Síncopa

Puede producirse síncope (desmayo) asociado a la administración de vacunas inyectables, incluyendo Adacel. Deben establecerse procedimientos para prevenir las lesiones por caída y manejar las reacciones sincopales.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra vacuna y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Sin embargo, la información sobre reacciones adversas procedente de los ensayos clínicos ofrece una base para identificar los eventos adversos que parecen estar relacionados con el uso de la vacuna y para aproximar las tasas de dichos eventos. Como ocurre con cualquier vacuna, existe la posibilidad de que el uso generalizado de Adacel pueda revelar reacciones adversas no observadas en los ensayos clínicos.

La seguridad de una primera vacunación con Adacel se evaluó en 5 estudios clínicos. Tres de los estudios se realizaron en EE. UU. y 2 en Canadá. De los participantes en el estudio, el 86% eran caucásicos, el 8% afroamericanos, el 3% hispanos, el 1% asiáticos y el 2% de otro origen étnico. Un total de 7,143 personas de 10 a 64 años inclusive (4,695 adolescentes de 10 a 17 años y 2,448 adultos de 18 a 64 años) recibieron una dosis única de Adacel.

Estudio en adolescentes y adultos de EE. UU. de una primera vacunación con Adacel (Td506)

El estudio clínico Td506 fue un ensayo aleatorizado, ciego para los observadores, de control activo, en el que participaron adolescentes de 11 a 17 años de edad (Adacel N = 1,184; DECAVAC (Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos; fabricado por Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA) N = 792) y adultos de 18 a 64 años (Adacel N = 1,752; DECAVAC N = 573). Los participantes en el estudio no habían recibido vacunas que contienen tétanos o difteria en los 5 años anteriores. Las reacciones locales y sistémicas solicitadas y los eventos adversos no solicitados se monitorearon diariamente durante 14 días después de la vacunación utilizando una tarjeta de registro de eventos diarios. Entre los días 14 y 28 después de la vacunación, la información sobre eventos adversos que requieran un contacto médico, como una llamada telefónica, visita a urgencias,

consulta médica u hospitalización, se obtuvo mediante entrevista telefónica o en una visita clínica intermedia. Entre los días 28 a los 6 meses después de la vacunación, se realizó un seguimiento de las visitas inesperadas a la consulta del médico o a urgencias, la aparición de enfermedades graves y las hospitalizaciones. La información relativa a los eventos adversos que se produjeron en el período de 6 meses posterior a la vacunación se obtuvo de los participantes mediante contacto telefónico. Al menos el 96% de los participantes completaron la evaluación de seguimiento a los 6 meses.

En la Tabla 1 se presenta la frecuencia de reacciones adversas solicitadas seleccionadas (eritema, hinchazón, dolor y fiebre) que se produjeron durante los días 0 a 14 tras la vacunación con Adacel o la vacuna Td en adolescentes de 11 a 17 años y adultos de 18 a 64 años. La mayoría de estas reacciones se reportaron con una frecuencia similar en los receptores tanto de Adacel como de la vacuna Td. El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción adversa más frecuente en el 62.9% al 77.8% de todos los vacunados. Además, las tasas generales de dolor fueron mayores en los adolescentes receptores de Adacel en comparación con los receptores de la vacuna Td. Las tasas de dolor moderado y grave en adolescentes no difirieron significativamente entre los grupos de Adacel y de la vacuna Td. Entre los adultos, las tasas de dolor tras recibir la vacuna Adacel o Td no difirieron significativamente. La fiebre igual o superior a 38°C fue poco común, aunque en el grupo de edad adolescente se produjo con una frecuencia significativamente mayor en los receptores de Adacel que en los receptores de la vacuna Td.

Tabla 1: Frecuencias de reacciones solicitadas en el punto de inyección y fiebre en adolescentes y adultos, días 0-14, tras una primera vacunación con Adacel o vacuna Td en el estudio Td506

Reacciones adversas*	Adolescentes de 11-17 años Adacel N [†] = 1,170-1,175 (%)	Adolescentes de 11-17 años Td [‡] N [†] = 783-787 (%)	Adultos de 18-64 años Adacel N [†] = 1,688-1,698 (%)	Adultos de 18-64 años Td [‡] N [†] = 551-561 (%)
Dolor en el punto de inyección, cualquiera	77.8 [§]	71.0	65.7	62.9
Dolor en el punto de inyección, moderado [¶]	18.0	15.6	15.1	10.2
Dolor en el punto de inyección, grave [¶]	1.5	0.6	1.1	0.9
Inflamación en el punto de inyección, cualquiera	20.9	18.3	21.0	17.3
Inflamación en el punto de inyección, moderada [¶] 1.0 to 3.4 cm	6.5	5.7	7.6	5.4
Inflamación en el punto de inyección, grave [¶] 3.5 cm	6.4	5.5	5.8	5.5
Inflamación en el punto de inyección, grave [¶] 5 cm (2 pulgadas)	2.8	3.6	3.2	2.7
Inflamación en el punto de inyección, cualquiera	20.8	19.7	24.7	21.6
Inflamación en el punto de inyección, moderada [¶] 1.0 a 3.4 cm	5.9	4.6	8.0	8.4
Inflamación en el punto de inyección, grave [¶] 3.5 cm	6.0	5.3	6.2	4.8
Inflamación en el punto de inyección, grave [¶] 5 cm (2 pulgadas)	2.7	2.9	4.0	3.0
Fiebre, 38.0°C (100.4°F)	5.0 [§]	2.7	1.4	1.1
Fiebre, 38.8°C a 39.4°C (102.0°F a 103.0°F)	0.9	0.6	0.4	0.2
Fiebre, 39.5°C (103.1°F)	0.2	0.1	0.0	0.2

*El tamaño de la muestra del estudio se diseñó para detectar diferencias de >10% entre las vacunas Adacel y Td para eventos de intensidad 'Cualquiera'.

[†]N = número de participantes con datos disponibles.

[‡]Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos fabricados por Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA.

[§]Adacel no cumplió el criterio de no inferioridad para las tasas de 'Cualquiera' para el dolor en adolescentes en comparación con las tasas de la vacuna Td (el límite superior del IC del 95% de la diferencia para Adacel menos la vacuna Td fue del 10.7%, mientras que el criterio fue <10%). Para la categoría fiebre 'Cualquiera' se cumplieron los criterios de no inferioridad; sin embargo, la fiebre 'Cualquiera' fue estadísticamente mayor en los adolescentes que recibieron Adacel.

[¶]Interfirió con las actividades, pero no necesitó atención médica ni ausentismo.

#Incapacitante, impidió la realización de actividades habituales, puede haber necesitado o sí necesitó atención médica o ausentismo.

La frecuencia de otras reacciones adversas solicitadas (días 0-14) se presenta en la Tabla 2. Las tasas de estas reacciones tras una primera vacunación con Adacel fueron comparables a las observadas con la vacuna Td. El dolor de cabeza fue la reacción sistémica más frecuente y generalmente fue de intensidad leve a moderada.

Tabla 2: Frecuencias de otras reacciones adversas solicitadas para adolescentes y adultos, días 0-14, tras una primera vacunación con Adacel o vacuna Td en el estudio Td506

Reacción adversa	Adolescentes de 11-17 años Adacel N [*] = 1,174-1,175 (%)	Adolescentes de 11-17 años Td [†] N [*] = 787 (%)	Adultos de 18-64 años Adacel N [*] = 1,697-1,698 (%)	Adultos de 18-64 años Td [†] N [*] = 560-561 (%)
Dolor de cabeza, cualquiera	43.7	40.4	33.9	34.1
Dolor de cabeza, moderado [‡]	14.2	11.1	11.4	10.5
Dolor de cabeza, grave [§]	2.0	1.5	2.8	2.1
Dolor corporal o debilidad muscular, cualquiera	30.4	29.9	21.9	18.8
Dolor corporal o debilidad muscular, moderado [‡]	8.5	6.9	6.1	5.7
Dolor corporal o debilidad muscular, grave [§]	1.3	0.9	1.2	0.9
Cansancio, cualquiera	30.2	27.3	24.3	20.7
Cansancio, moderado [‡]	9.8	7.5	6.9	6.1
Cansancio, grave [§]	1.2	1.0	1.3	0.5
Escalofríos, cualquiera	15.1	12.6	8.1	6.6
Escalofríos, moderado [‡]	3.2	2.5	1.3	1.6
Escalofríos, grave [§]	0.5	0.1	0.7	0.5
Articulaciones doloridas e hinchadas, cualquiera	11.3	11.7	9.1	7.0
Articulaciones doloridas e hinchadas, moderado [‡]	2.6	2.5	2.5	2.1
Articulaciones doloridas e hinchadas, grave [§]	0.3	0.1	0.5	0.5
Náuseas, cualquiera	13.3	12.3	9.2	7.9
Náuseas, moderado [‡]	3.2	3.2	2.5	1.8
Náuseas, grave [§]	1.0	0.6	0.8	0.5
Inflamación de los ganglios linfáticos, cualquiera	6.6	5.3	6.5	4.1
Inflamación de los ganglios linfáticos, moderado [‡]	1.0	0.5	1.2	0.5
Inflamación de los ganglios linfáticos, grave [§]	0.1	0.0	0.1	0.0
Diarrea, cualquiera	10.3	10.2	10.3	11.3
Diarrea, moderado [‡]	1.9	2.0	2.2	2.7
Diarrea, grave [§]	0.3	0.0	0.5	0.5
Vómitos, cualquiera	4.6	2.8	3.0	1.8
Vómitos, moderado [‡]	1.2	1.1	1.0	0.9
Vómitos, grave [§]	0.5	0.3	0.5	0.2
Erupción, cualquiera	2.7	2.0	2.0	2.3

*N = número de participantes con datos disponibles.

†Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos fabricados por Sanofi Pasteur Inc., Swift-water, PA.

‡Interferió con las actividades, pero no necesitó atención médica ni ausentismo.

§Incapacitante, impidió la realización de actividades habituales, puede haber necesitado o sí necesitó atención médica o ausentismo.

Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas se produjeron en tasas similares en los receptores de la vacuna Adacel y Td en el período de 3 días después de la vacunación. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección se produjeron en los 3 primeros días tras la vacunación (con una duración media inferior a 3 días). Las tasas de eventos adversos no solicitados notificados entre los días 14-28 después de la vacunación fueron comparables entre los dos grupos de vacunas, al igual que las tasas de eventos adversos no solicitados desde el día 28 hasta los 6 meses. No hubo reportes espontáneos de hinchazón de la extremidad inyectada en el estudio Td506, ni en los otros tres estudios que también contribuyeron a la base de datos de seguridad de Adacel.

Estudio en adultos de una segunda vacunación con Adacel (NCT01439165)

En un estudio multicéntrico (NCT01439165), aleatorizado, ciego para los observadores, con control activo, se incluyó a adultos de 18 a 64 años que habían recibido una primera dosis de Adacel entre 8 y 12 años antes y se les asignó aleatoriamente a recibir Adacel (N = 1002) o una vacuna Td autorizada en EE. UU., TENVAC (Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos; fabricada por Sanofi Pasteur, Limited) (N = 328). Los sujetos fueron reclutados del estudio primario de licencia Td506 y del público general canadiense y no habían recibido la vacuna Td o Tdap desde su dosis inicial de Adacel. Las características demográficas de los participantes en el estudio fueron similares para ambos grupos de vacunas.

Las edades medias eran 28.9 años para el grupo Adacel y 29.2 años para el grupo Td. En general, hubo más mujeres participantes tanto en el grupo de Adacel como en el de Td; 64.5% y 64.6%, respectivamente. En ambos grupos de vacunas, más del 94% de los sujetos se identificaron como blancos y el 99% como no hispanos o latinos. Se recogieron datos de seguridad de todos los participantes que recibieron la vacuna del estudio (N = 999 para el grupo Adacel; N = 328 para el grupo Td). Las reacciones locales y sistémicas solicitadas y los eventos adversos no solicitados se controlaron durante 7 días después de la vacunación mediante una tarjeta de registro de eventos diarios. Se recogieron eventos adversos no solicitados durante aproximadamente 28 días después de la vacunación. Los eventos adversos graves se recogieron durante todo el período de estudio (hasta 6 meses después de la vacunación). Las reacciones adversas solicitadas reportadas durante los días 0-7 después de la vacunación se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Frecuencias de reacciones adversas solicitadas de 0-7 días después de una segunda vacunación con Adacel en comparación con la vacuna Td en el estudio NCT01439165 - Conjunto de análisis de seguridad

Reacción adversa	Adacel (N=999) (%)	Td Adsorbido (N=328) (%)
Dolor en el punto de inyección, cualquiera	87.1	87.4
Dolor en el punto de inyección, grado 2 [†]	28.5	31.4
Dolor en el punto de inyección, grado 3 [‡]	3.6	2.8
Eritema en el punto de inyección, cualquiera	6.4	5.5
Eritema en el punto de inyección, grado 2 (51 a 100 mm)	2.1	2.8
Eritema en el punto de inyección, grado 3 (>100 mm)	0.2	0.0
Inflamación en el punto de inyección, cualquiera	6.9	8.0
Inflamación en el punto de inyección, grado 2 (51 to 100 mm)	2.4	2.2
Inflamación en el punto de inyección, grado 3 (>100 mm)	0.3	0.0
Fiebre, cualquiera	0.9	1.8
Fiebre, grado 2 (38.5°C a 38.9°C o 101.2°F a 102.0°F)	0.3	0.6
Fiebre, grado 3 (102.1°F)	0.2	0.3
Dolor de cabeza, cualquiera	41.4	39.1
Dolor de cabeza, grado 2 [†]	12.4	10.5
Dolor de cabeza, grado 3 [‡]	2.6	4.0
Malestar general, cualquiera	33.3	30.8
Malestar general, grado 2 [†]	9.3	9.8
Malestar general, grado 3 [‡]	3.0	3.7
Mialgia, cualquiera	58.1	58.2
Mialgia, grado 2 [†]	18.7	16.9
Mialgia, grado 3 [‡]	3.0	3.1

N = número de participantes con datos disponibles.

*Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos fabricados por Sanofi Pasteur Limited, Toronto, Ontario, Canadá.

†Algunas interferencias con la actividad

‡Importante; impide la actividad diaria

Estudio en adultos de una segunda vacunación con Adacel (NCT00347958)

El estudio NCT00347958 fue un estudio descriptivo, abierto, postcomercialización, multicéntrico que evaluó la seguridad de la readministración de Adacel en adultos 5 años después de la dosis previa de Adacel. La edad media de los sujetos era de 31.7 años, había más mujeres (52.2%) que hombres (47.8%) y el 89.9% de los sujetos eran caucásicos. Se recogieron las reacciones adversas solicitadas durante los 14 días siguientes a la vacunación. Se realizó un seguimiento de los EAG durante los 6 meses siguientes a la vacunación. Se inscribió a un total de 545 sujetos de 16-69 años de edad. Todos los participantes en este estudio recibieron una primera dosis de la vacuna Adacel como parte de los estudios Td501, Td502 o Td505 de Sanofi Pasteur. Aproximadamente el 90% de los participantes presentaron al menos una reacción solicitada en el punto de inyección. Las reacciones más frecuentes en el punto de inyección fueron dolor en el 87.6% de los sujetos, seguido de eritema/enrojecimiento en el 28.6% e hinchazón en el 25.6%. Aproximadamente el 77% de los participantes tuvieron al menos una reacción sistémica solicitada. Las reacciones adversas sistémicas solicitadas reportadas con mayor frecuencia en sujetos que recibieron una segunda dosis de Adacel fueron mialgia (61%), seguida de dolor de cabeza (53.2%), malestar general (38.2%) y fiebre (6.5%).

Reacciones sistémicas v en el lugar de la inyección tras la administración conjunta de Adacel y la vacuna contra la hepatitis B

En el estudio de vacunación concomitante con Adacel (primera vacunación) y la vacuna contra la hepatitis B [Recombivax HB] (Td501) [Ver ESTUDIOS CLÍNICOS (14)], se monitorizó diariamente los eventos adversos sistémicos y en el lugar de la inyección durante 14 días después de la vacunación utilizando una tarjeta de registro de eventos diarios. Los eventos adversos en el lugar de inyección sólo se monitorearon en el lugar/brazo de administración de Adacel. Las reacciones no solicitadas (incluidas las reacciones inmediatas, los eventos adversos graves y los eventos que provocaron la búsqueda de atención médica) se recogieron en una visita clínica o mediante entrevista telefónica a lo largo del ensayo, es decir, hasta 6 meses después de la vacunación.

Las tasas reportadas de fiebre y dolor en el lugar de la inyección (en el lugar de administración de Adacel) fueron similares cuando Adacel y la vacuna contra la Hepatitis B se administraron simultáneamente o por separado.

Sin embargo, las tasas de eritema en el punto de inyección (23.4% para la vacunación concomitante y 21.4% para la administración por separado) y de hinchazón (23.9% para la vacunación concomitante y 17.9% para la administración por separado) en el punto de administración de Adacel aumentaron cuando se administró de manera conjunta. La inflamación y/o dolor en las articulaciones fue reportada por el 22.5% para la vacunación concomitante y el 17.9% para la administración por separado. Las tasas de dolores corporales generalizados en las personas que reportaron articulaciones hinchadas y/o doloridas fueron del 86.7% para la vacunación concomitante y del 72.2% para la administración por separado. La mayoría de las molestias articulares fueron de intensidad leve, con una duración media de 1.8 días. La incidencia de otros eventos adversos solicitados y no solicitados no fue diferente entre los 2 grupos de estudio.

Reacciones sistémicas y en el lugar de la inyección tras la administración concomitante de Adacel con la vacuna contra la influenza trivalente inactivada (TIV)

En el estudio de vacunación concomitante con Adacel (primera vacunación) y vacuna contra la influenza trivalente inactivada [Fluzone] (Td502) [Ver ESTUDIOS CLÍNICOS (14)], se monitorearon los eventos adversos sistémicos y en el sitio de la inyección durante 14 días después de la vacunación utilizando una tarjeta de registro de eventos diarios. Se recogieron todas las reacciones no solicitadas que se produjeron hasta el día 14. Desde el día 14 hasta el final del ensayo, es decir, hasta los 84 días, sólo se recogieron los eventos que provocaron la búsqueda de atención médica. Las tasas de fiebre y de eritema e inflamación en el lugar de la inyección fueron similares para los receptores de la administración simultánea y separada de Adacel y TIV. Sin embargo, el dolor en el punto de inyección de Adacel se produjo en tasas estadísticamente superiores tras la administración simultánea (66.6%) frente a la administración por separado (60.8%). Las tasas de articulaciones doloridas y/o hinchadas fueron del 13% para la administración simultánea y del 9% para la administración por separado. La mayoría de las molestias en las articulaciones fueron de intensidad leve, con una duración media de 2.0 días. La incidencia de otros eventos adversos solicitados y no solicitados fue similar entre los 2 grupos de estudio.

Estudios adicionales

En un estudio adicional (Td505), 1,806 adolescentes de 11 a 17 años recibieron Adacel (primera vacunación) como parte del estudio de consistencia de lotes utilizado para respaldar la licencia de Adacel. Este estudio fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y multicéntrico diseñado para evaluar la consistencia de los lotes, medida por la seguridad y la inmunogenicidad de 3 lotes de Adacel cuando se administran como dosis de refuerzo a adolescentes de 11 a 17 años de edad inclusive. Los eventos adversos locales y sistémicos se controlaron durante 14 días después de la vacunación mediante una tarjeta de registro de eventos diarios. Se recogieron eventos adversos no solicitados y eventos adversos serios durante los 28 días posteriores a la vacunación. El dolor fue el evento adverso local reportado con más frecuencia y se produjo en aproximadamente el 80% de todos los participantes. El dolor de cabeza fue el evento sistémico reportado con mayor frecuencia y se produjo en aproximadamente el 44% de todos los participantes. Las articulaciones doloridas o hinchadas fueron reportadas por aproximadamente el 14% de los participantes. La mayoría de las molestias articulares fueron de intensidad leve con una duración media de 2.0 días.

Otros 962 adolescentes y adultos recibieron Adacel en tres estudios canadienses de apoyo (TC9704, TD9707 y TD9805) utilizados como base para la licencia en otros países. En estos ensayos clínicos, las tasas de reacciones locales y sistémicas tras la primera vacunación con Adacel fueron similares a las reportadas en los cuatro ensayos principales en EE. UU. con la excepción de una tasa más alta (86%) de adultos que experimentaron algún dolor local en el lugar de la inyección. Sin embargo, la tasa de dolor grave (0.8%) fue comparable a las tasas registradas en cuatro ensayos principales realizados en EE. UU. Hubo un reporte espontáneo de inflamación de todo el brazo de la extremidad inyectada entre los 277 receptores de la vacuna Td, y dos reportes espontáneos entre los 962 receptores de Adacel en los estudios canadienses de apoyo.

Un estudio adicional (NCT01311557) reclutó a 1,302 individuos en un ensayo multicéntrico de etiqueta abierta y dos brazos (651 participantes en cada grupo) para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de una primera vacunación con Adacel administrada a personas de 10 a 11 años de edad en comparación con personas de 11 a 12 años de edad. Las reacciones inmediatas se controlaron durante 20 minutos después de la vacunación. Los eventos adversos locales y sistémicos solicitados se controlaron durante 7 días después de la vacunación mediante una tarjeta de registro de eventos diarios. Se recogieron eventos adversos serios y no solicitados durante aproximadamente 30 días después de la vacunación. Se reportaron tasas similares de reacciones adversas inmediatas solicitadas y no solicitadas en cada una de las dos cohortes etarias. Se reportó un evento adverso serio, no relacionado con la vacunación, en el grupo etario más joven.

Eventos adversos graves

A lo largo del período de seguimiento de 6 meses tras una primera vacunación con Adacel en el estudio Td506, se reportaron EAG en el 1.5% de los receptores de Adacel y en el 1.4% de los receptores de la vacuna Td. Dos EAG en adultos fueron eventos neuropáticos que se produjeron en los 28 días siguientes a la administración de Adacel; una migraña grave con parálisis facial unilateral y un diagnóstico de compresión nerviosa en cuello y brazo izquierdo. Se reportaron tasas similares o más bajas de eventos adversos graves en los otros ensayos después de una primera vacunación con Adacel en participantes de hasta 64 años de edad y no se reportaron eventos neuropáticos adicionales. En el estudio NCT01439166 cuando se administró una segunda vacunación de Adacel 8-12 años después de la vacunación inicial de Adacel, un total de 8 participantes (0.8%) en el grupo de Adacel y 1 participante (0.3%) en el grupo de Td notificaron EAG durante el período de seguimiento de 6 meses. El investigador consideró que todos los EAG no estaban relacionados con la vacuna del estudio. En el estudio NCT00347958, siete participantes experimentaron un EAG, todos los cuales fueron considerados por el investigador como no relacionados con la vacuna del estudio.

6.2 Experiencia postcomercialización

Los siguientes eventos adversos de Adacel se han reportado espontáneamente en los EE. UU. y otros países. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, puede que no sea posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Los siguientes eventos adversos se incluyeron basándose en uno o más de los siguientes factores: gravedad, frecuencia de reporte o solidez de la evidencia de una relación causal con Adacel.

• Trastornos del sistema inmunitario

Reacción anafiláctica, reacción de hipersensibilidad (angioedema, edema, sarpullido, hipotensión)

• Trastornos del sistema nervioso

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

• Trastornos cardíacos

Miocarditis

• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Prurito, urticaria

• Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Miositis, espasmo muscular

• Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Reacciones grandes en el punto de inyección (>50 mm), inflamación extensa de las extremidades desde el punto de inyección más allá de una o ambas articulaciones.

Moretones en el punto de inyección, nódulo en el punto de inyección, absceso estéril, hipersensibilidad de Arthus

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Administración de vacunas concomitantes

Cuando Adacel se administra de forma concomitante con otras vacunas inyectables o con inmunoglobulina antitetánica, deben administrarse con jeringas separadas y en diferentes puntos de inyección. Adacel no debe mezclarse con ninguna otra vacuna en la misma jeringa ampolla.

Vacuna contra la influenza trivalente inactivada (TIV)

En un estudio clínico, Adacel (primera vacunación) se administró de forma concomitante con una vacuna contra la influenza trivalente inactivada (TIV) autorizada en EE. UU. [Ver REACCIONES ADVERSAS (6.1) y ESTUDIOS CLÍNICOS (14)].

No se observaron interferencias en las tasas de seroprotección frente al tétanos y la difteria ni en las respuestas a la vacuna contra la influenza, la toxina de tos ferina detoxificada (PT), las fimbrias tipos 2 y 3 (FIM) o la hemaglutinina filamentosa (FHA) cuando se administró la vacuna Adacel de forma concomitante con la TIV, en comparación con la administración por separado. Se observó una concentración media geométrica (GMC) más baja de pertanina (PRN) cuando se administró Adacel de forma concomitante con la TIV en comparación con la administración por separado.

7.2 Tratamientos inmunosupresores

Las terapias inmunosupresoras, como la irradiación, los antimetabólitos, los agentes alquilantes, los fármacos citotóxicos y los corticosteroides (utilizados en dosis superiores a las fisiológicas), pueden reducir la respuesta inmunitaria a las vacunas. [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.6)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición a medicamentos durante el embarazo

Existe un registro de exposición a medicamentos durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a Adacel durante el embarazo. Se recomienda a las mujeres que reciben Adacel durante el embarazo que se pongan en contacto directamente, o que pidan a su profesional de la salud que se ponga en contacto, con Sanofi Pasteur Inc. llamando al 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) o en línea en <https://www.sanofipasteur-pregnancyregistry.com>.

Resumen de riesgos

Todos los embarazos tienen riesgo de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Los datos disponibles sugieren que las tasas de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en mujeres que reciben Adacel en los 30 días anteriores al embarazo o durante el embarazo son coherentes con las tasas estimadas. (Ver Datos en humanos)

Se realizaron dos estudios de toxicidad del desarrollo en conejas a las que se les administró 0.5 ml (una dosis humana única) de Adacel dos veces antes y durante la gestación. Los estudios no revelaron ninguna evidencia de daño al feto debido a Adacel. (Ver Datos en animales)

Datos

Datos en humanos

Un estudio retrospectivo de vigilancia pasiva (NCT00258882) incluyó a mujeres que recibieron Adacel durante el embarazo (n=225) y controles (n=675) emparejados por edad y fecha de la primera prueba de embarazo positiva. De las 225 receptoras de Adacel, 39 mujeres recibieron Adacel en las dos semanas anteriores a la fecha de su última menstruación (FUM), 110 fueron vacunadas durante el 1.º trimestre (< 12 semanas de gestación), 33 durante el 2.º trimestre (12 a < 27 semanas de gestación), 14 en el 3.º trimestre (11 de 27 a < 36 semanas de gestación y 3 a partir de 36 semanas de gestación), y se desconoce el trimestre de 29. Se reportaron 21 abortos espontáneos (9.3%) y 15 anomalias congénitas (6.7%) en el grupo expuesto a Adacel y 102 abortos espontáneos (15%) y 57 anomalias congénitas (8.4%) en el grupo de control. Una evaluación de los datos del registro de embarazos en curso incluyó 1236 reportes prospectivos de exposición a Adacel durante el embarazo desde el 10 de junio de 2005 hasta el 16 de octubre de 2022. Entre los 286 reportes con resultados conocidos de embarazo, 118 mujeres fueron expuestas a Adacel en el primer trimestre con 1 anomalía congénita y 14 abortos espontáneos; 54 mujeres fueron expuestas a Adacel en el segundo trimestre con 1 anomalía congénita; 114 mujeres fueron expuestas a Adacel en el tercer trimestre con 2 anomalías congénitas; 76 mujeres fueron expuestas a Adacel en un trimestre desconocido con 1 anomalía congénita. Las tasas de los resultados evaluados en la población prospectiva fueron consistentes con las tasas estimadas.

Datos en animales

El efecto de Adacel sobre el desarrollo embrionario y predeste se evaluó en dos estudios de toxicidad del desarrollo en conejas. Los animales recibieron una dosis de 0.5 mL (una dosis única humana) de Adacel dos veces antes de la gestación, durante el período de organogénesis (día 6 de la gestación) y posteriormente durante el embarazo el día 29 de la gestación. No se observaron efectos adversos en el embarazo, el parto, la lactancia, el desarrollo embrionario o predeste. No se observaron malformaciones fetales relacionadas con la vacuna ni otros indicios de teratogénesis en este estudio.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Se desconoce si los componentes de la vacuna Adacel se pasan a la leche humana. No se dispone de datos para evaluar el efecto de la administración de Adacel en bebés amamantados o en la producción/pasaje de la leche.

Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de Adacel por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso que Adacel o la enfermedad materna subyacente puedan tener sobre el bebé amamantado. En el caso de las vacunas preventivas, la condición materna subyacente es la susceptibilidad a la enfermedad que previene la vacuna.

8.4 Uso pediátrico

Adacel no está aprobada para uso en personas de menos de 10 años. En los EE. UU. no se ha establecido la seguridad y eficacia de Adacel en personas de menos de 10 años.

8.5 Uso geriátrico

No se ha aprobado el uso de Adacel en personas de 65 años o más.

En un estudio clínico, las personas de 65 años o más recibieron una dosis única de Adacel. Con base en criterios preespecificados, las personas de 65 años o más que recibieron una dosis de Adacel presentaron concentraciones medias geométricas más bajas de anticuerpos contra PT, PRN y FIM en comparación con los lactantes que habían recibido una serie primaria de DAPTACEL® Vacuna Adsorbida con Toxoides Difterico y Tetánico y Tos Ferina Acelular (DTPa). [Ver ESTUDIOS CLÍNICOS (14) para la descripción de DAPTACEL].

11 DESCRIPCIÓN

Adacel es una suspensión isotónica estéril de toxoides tetánico y diftérico y antígenos de tos ferina adsorbidos en fosfato de aluminio, de inyección intramuscular.

Cada dosis de 0.5 ml contiene 5 Lf de toxoide tetánico (T), 2 Lf de toxoide diftérico (d) y antígenos acelulares de la tos ferina [2.5 mcg de toxina de tos ferina detoxificada (PT), 5 mcg de hemaglutinina filamentosa (FHA), 3 mcg de pertactina (PRN), 5 mcg de fimbrias tipos 2 y 3 (FIM)]. Otros principios activos por dosis de 0.5 ml incluyen 1.5 mg de fosfato de aluminio (0.33 mg de aluminio) como adyuvante, 5 mcg de formaldehído residual, <50 ng de glutaraldehído residual y 3.3 mg (0.6% v/v) de 2-fenoxietanol (no como preservante). Los antígenos son los mismos que los que contiene DAPTACEL; sin embargo, Adacel está formulado con cantidades reducidas de difteria y PT detoxificado.

Los componentes de la vacuna acelular contra la tos ferina se producen a partir de cultivos de *Bordetella pertussis* en un medio Stainer-Scholte (2) modificado por la adición de casaminoácidos y dimetil-beta-ciclodextrina. La PT, FHA y PRN se aíslan por separado del medio de cultivo sobrenadante. Las FIM se extraen y copurifican de las células bacterianas. Los antígenos de la tos ferina se purifican mediante filtración secuencial, precipitación salina, ultrafiltración y cromatografía. La PT se desintoxica con glutaraldehído, la FHA se trata con formaldehído y los aldehídos residuales se eliminan por ultrafiltración. Los antígenos individuales se adsorben en fosfato de aluminio.

La toxina tetánica se produce a partir del *Clostridium tetani* cultivado en un medio Mueller-Miller de casaminoácidos modificados sin infusión de corazón bovino. (3) La toxina tetánica se desintoxica con formaldehído y se purifica mediante fraccionamiento con sulfato de amonio y diafiltración. La bacteria *Corynebacterium diphtheriae* se cultiva en un medio Mueller de crecimiento modificado. (4) Después de la purificación por fraccionamiento con sulfato de amonio, la toxina diftérica se desintoxica con formaldehído y se diafiltra.

Los componentes adsorbidos de difteria, tétanos y tos ferina acelular se combinan con fosfato de aluminio (como adyuvante), 2-fenoxietanol (no como preservante) y agua para inyección. Adacel no contiene preservantes.

En la prueba de potencia realizada en conejillos de indias, 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 acelular contra la tos ferina se evalúa según la respuesta de los anticuerpos de ratones inmunizados contra la PT, FHA, PRN y FIM detoxificadas, medidas por el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA).

Los toxoides diftérico y tetánico se adsorben individualmente en fosfato de aluminio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Tétanos

El tétanos es una enfermedad que se manifiesta principalmente por una disfunción neuromuscular causada por una potente exotoxina liberada por la bacteria *C. tetani*.

La protección contra la enfermedad se debe al desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra la toxina del tétanos. Un nivel sérico de antitoxina tetánica de al menos 0.01 UI/ml, medido con un ensayo de neutralización, se considera el nivel mínimo de protección. (5) (6)

Difteria

La difteria es una enfermedad aguda mediada por toxinas causada por cepas toxigénicas de *C. diphtheriae*. La protección contra la enfermedad se debe al desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra la toxina diftérica. Un nivel sérico de antitoxina diftérica de 0.01 UI/ml es el nivel más bajo que proporciona cierto grado de protección. Los niveles de antitoxina de al menos 0.1 UI/ml se consideran generalmente protectores. (5) Los niveles de 1.0 UI/ml se han asociado con una protección a largo plazo. (7)

Tos ferina

La tos convulsiva (tos ferina) es una enfermedad respiratoria causada por la bacteria *B. pertussis*. Este cocobacilo gramnegativo produce diversos componentes biológicamente activos,

aunque su rol en la patogénesis o inmunidad a la tos ferina no ha sido definido con claridad.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Adacel no ha sido evaluado en cuanto a su potencial carcinogénico, mutagénico o de alteración de la fertilidad masculina.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia del toxoide tetánico y del toxoide diftérico utilizados en Adacel se basó en la respuesta inmunitaria a estos antígenos en comparación a una vacuna para uso en adultos autorizada en los EE. UU. de Toxoides tetánicos y diftéricos adsorbidos (Td) fabricada por Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA. Las medidas primarias de la respuesta inmunitaria a los toxoides diftérico y tetánico fueron el porcentaje de participantes que alcanzaron un nivel de anticuerpos de al menos 0.1 UI/ml.

La eficacia de los antígenos de tos ferina utilizados en Adacel fue evaluada con base en una comparación de los niveles de anticuerpos contra la tos ferina obtenidos en las personas que recibieron Adacel con los obtenidos en lactantes después de recibir tres o cuatro dosis de DAPTACEL. Para la primera dosis de Adacel, las comparaciones fueron con lactantes que recibieron tres dosis de DAPTACEL en el ensayo Eficacia Suecia I. Para la segunda dosis de Adacel, para la evaluación de los niveles de anticuerpos contra la FHA, PRN y FIM, las comparaciones se realizaron con lactantes que recibieron tres dosis de DAPTACEL en el ensayo Eficacia Suecia I; para la evaluación de los niveles de anticuerpos contra PT, la comparación se realizó con lactantes que recibieron cuatro dosis de DAPTACEL en un estudio de seguridad e inmunogenicidad de los EE. UU. (Estudio NCT00255047). En el ensayo Eficacia Suecia I, se demostró que tres dosis de la vacuna DAPTACEL ofrecían una eficacia protectora del 84.9% (IC del 95%: 80.1%, 88.6%) contra la tos ferina definida por la OMS (21 días de tos paroxística con infección por tos ferina B confirmada por un laboratorio o relación epidemiológica con un caso confirmado). La eficacia protectora contra la tos ferina leve (definida como al menos un día de tos con infección por tos ferina B confirmada por un laboratorio) fue del 77.9% (IC del 95%: 72.6%, 82.2%). (8)

Además, se evaluó la capacidad de Adacel para provocar una respuesta de refuerzo (definida como el aumento de la concentración de anticuerpos después de la vacunación) contra los antígenos del tétanos, la difteria y la tos ferina tras la vacunación.

14.1 Evaluación inmunológica en adolescentes y adultos de 11 a 64 años tras una primera vacunación con Adacel (Td506)

El estudio Td506 fue un ensayo comparativo, multicéntrico, aleatorio, ciego para el observador y controlado en el que participaron 4,480 personas: 2,053 adolescentes (11-17 años) y 2,427 adultos (18-64 años). La inscripción fue estratificada por edad para garantizar una representación adecuada en todo el rango etario. Los participantes no habían recibido una vacuna que contuviera toxoides tetánico o diftérico en los últimos 5 años. Después de la inscripción, los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir una dosis de Adacel o de la vacuna Td. Se vacunó a un total de 4,461 participantes aleatorizados. El subconjunto de inmunogenicidad por protocolo incluyó a 1,270 participantes que recibieron Adacel y 1,026 que recibieron la vacuna Td. Se obtuvo suero antes y aproximadamente 35 días después de la vacunación. [Los procedimientos de cegamiento para las evaluaciones de seguridad se describen en REACCIONES ADVERSAS (6)].

Las características demográficas eran similares dentro de los grupos de edad y entre los grupos de vacunas. El 76% de los adolescentes y el 1.1% de los adultos reportaron antecedentes de haber recibido 5 dosis previas de vacunas que contenían difteria-tétanos-tos ferina. Las tasas de seroprotección antitetánica y antidiftérica (0.1 UI/ml) y las tasas de respuesta de refuerzo fueron comparables entre las vacunas Adacel y Td. (Ver Tabla 4 y Tabla 5). Adacel indujo niveles de anticuerpos contra la tos ferina que no fueron inferiores a los de los lactantes suecos que recibieron tres dosis de la vacuna DAPTACEL (estudio Eficacia Suecia I). (Ver Tabla 6). También se demostraron respuestas de refuerzo aceptables a cada uno de los antígenos de la tos ferina, es decir, el porcentaje de participantes con una respuesta de refuerzo superó el límite inferior predefinido. (Ver Tabla 7).

Tabla 4: Respuestas de anticuerpos prevacunación y posvacunación y tasas de respuesta de refuerzo ante el toxoide tetánico tras una primera vacunación con Adacel en comparación con la vacuna Td en adolescentes y adultos de 11 a 64 años (Td506).

Grupo etario (años)	Vacuna	N*	Toxoide antitetánico (UI/ml)	Toxoide antitetánico (UI/ml)	Toxoide antitetánico (UI/ml)	Toxoide antitetánico (UI/ml)	Toxoide antitetánico (UI/ml)
			Prevacunación	Prevacunación	1 mes posvacunación	1 mes posvacunación	1 mes posvacunación
			% 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	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)
11-17	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)
18-64	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.

†Respuesta de refuerzo se define como: Un aumento de 4 veces en la concentración de anticuerpos, si la concentración previa a la vacunación era igual o inferior al valor de corte y un aumento de 2 veces en la concentración de anticuerpos si la concentración previa a la vacunación era superior al valor de corte. El valor de corte para el tétanos fue de 2.7 UI/ml.

‡Las tasas de seroprotección a 0.10 UI/ml y las tasas de respuesta de refuerzo a Adacel no fueron inferiores a las de la vacuna Td (límite superior del IC del 95% en la diferencia para la vacuna Td menos Adacel <10%).

§Las tasas de seroprotección a 1.0 UI/ml no se definieron prospectivamente como un criterio de valoración primario.

¶Toxoides Tetánico y Diftérico Adsorbidos fabricados por Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA.

Tabla 5: Respuestas de anticuerpos prevacunación y posvacunación y tasas de respuesta de refuerzo ante el toxoide diftérico tras una primera vacunación con Adacel en comparación con la vacuna Td en adolescentes y adultos de 11 a 64 años (Td506).

Grupo etario (años)	Vacuna	N*	Toxina antidiftérica (UI/ml) prevacunación	Toxina antidiftérica (UI/ml) prevacunación	Toxina antidiftérica (UI/ml) 1 mes posvacunación	Toxina antidiftérica (UI/ml) 1 mes posvacunación	Toxina antidiftérica (UI/ml) 1 mes posvacunación
			% 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)
11-17	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)
18-64	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.

†Respuesta de refuerzo se define como: Un aumento de 4 veces en la concentración de anticuerpos, si la concentración prevacunación era igual o inferior al valor de corte y un aumento de 2 veces en la concentración de anticuerpos si la concentración prevacunación era superior al valor de corte. El valor de corte para la difteria fue de 2.56 UI/ml.

‡Las tasas de seroprotección a 0.10 UI/ml y las tasas de respuesta de refuerzo a Adacel no fueron inferiores a las de la vacuna Td (límite superior del IC del 95% en la diferencia para la vacuna Td menos Adacel <10%).

§Las tasas de seroprotección a 1.0 UI/ml no se definieron prospectivamente como un criterio de valoración primario.

¶Toxoides Tetánico y Diftérico Adsorbidos fabricados por Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA.

Tabla 6: Relación de las concentraciones medias geométricas (CMG)* de anticuerpos contra la tos ferina observadas un mes después de la primera vacunación con Adacel en adolescentes y adultos de 11 a 64 años en comparación con las observadas en lactantes de 2,4 y 6 meses al mes de haber sido vacunados en el ensayo de eficacia con DAPTACEL (estudio Eficacia Suecia I).

	Adolescentes de 11-17 años Adacel [¶] /DAPTACEL [‡] Relación de las CMG (IC del 95%)	Adultos de 18-64 años Adacel [§] /DAPTACEL [‡] Relación de las CMG (IC 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) ^{¶¶}

*Las CMG de anticuerpos, medidas en unidades ELISA arbitrarias, se calcularon por separado para lactantes, adolescentes y adultos.

†N = 524 a 526, número de adolescentes en la población por protocolo con datos disponibles para Adacel.

‡N = 80, número de lactantes que recibieron DAPTACEL con datos disponibles después de la tercera dosis (Eficacia Suecia I).

§N = 741, número de adultos en la población por protocolo con datos disponibles para Adacel.

¶La CMG tras Adacel no fue inferior a la CMG tras DAPTACEL (límite inferior del IC del 95% en relación a la CMG para Adacel dividida por DAPTACEL >0.67).

Tabla 7: Tasas de respuesta de refuerzo a los antígenos de la tos ferina observadas a un mes de la primera vacunación con Adacel en adolescentes y adultos de 11 a 64 años.

	Adolescentes de 11-17 años N*	Adolescentes de 11-17 años % (IC del 95%)	Adultos de 18-64 años N*	Adultos de 18-64 años % (IC del 95%)	Tasas aceptables predefinidas [†] % [‡]
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

Tabla 7: Tasas de respuesta de refuerzo a los antígenos de la tos ferina observadas a un mes de la primera vacunación con Adacel en adolescentes y adultos de 11 a 64 años (continuación)

	Adolescentes de 11-17 años N*	Adolescentes de 11-17 años % (IC del 95%)	Adultos de 18-64 años N*	Adultos de 18-64 años % (IC del 95%)	Tasas aceptables predefinidas [†] % [‡]
Anti-FIM	526	94.9 (92.6, 96.6)	739	85.9 (83.2, 88.4)	82.4

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

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

‡Una respuesta de refuerzo para cada antígeno se definió como un aumento de 4 veces en la concentración de anticuerpos si la concentración prevacunación era igual o inferior al valor de corte y un aumento de 2 veces en la concentración de anticuerpos si la concentración prevacunación era superior al valor de corte. Los valores de corte para los antígenos de la tos ferina se establecieron con base en los datos de anticuerpos de adolescentes y adultos en ensayos clínicos previos. Los valores de corte fueron 85 EU/ml para la PT, 170 EU/ml para la FHA, 115 EU/ml para la PRN y 285 EU/ml para la FIM.

El estudio NCT01311557 evaluó la inmunogenicidad comparativa de una primera vacunación con Adacel administrada a adolescentes (de 10 a <11 años y de 11 a <12 años) [Ver REACCIONES ADVERSAS (6.1)]. En este estudio se demostró la no inferioridad de las respuestas de refuerzo ante los toxoides tetánico y diftérico, las CMG ante los antígenos de la tos ferina (PT, FHA, PRN y FIM) y las respuestas de refuerzo ante los antígenos de la tos ferina PT, FHA y PRN. En el caso de la FIM, no se demostró la no inferioridad, ya que el límite inferior del IC del 95% de la diferencia en las tasas de respuesta de refuerzo (-5.96%) no cumplió el criterio predefinido (>-5% cuando la respuesta de refuerzo en el grupo de mayor edad fue >95%).

14.2 Evaluación inmunológica en adultos de 18 a 64 años tras una segunda vacunación con Adacel

En el estudio NCT01439165 [Ver REACCIONES ADVERSAS (6.1)], los participantes de 18 a 64 años que habían recibido una dosis de Adacel entre 8 y 12 años antes, fueron asignados aleatoriamente para recibir una segunda dosis de Adacel o de la vacuna Td (Toxoides Tetánico y Diftérico Adsorbidos fabricados por Sanofi Pasteur, Limited). Las muestras de sangre para los análisis de inmunogenicidad se obtuvieron de los participantes prevacunación y aproximadamente 28 días prevacunación. El conjunto de análisis por protocolo se utilizó para todos los análisis de inmunogenicidad, e incluyó 948 participantes en el grupo de Adacel y 317 participantes en el grupo de control de la vacuna Td. De los participantes en el estudio, el 35% eran hombres. De los participantes que declararon una demografía racial/étnica, el 95% eran caucásicos, el 2% afroamericanos, el 0.5% indígenas americanos o nativos de Alaska, el 1% asiáticos y el 1.5% de origen mixto o de otro tipo.

Se consideró protector un nivel de antitoxoide tetánico de 0.1 UI/ml, medido por el ELISA utilizado en este estudio. Se consideró protector un nivel de antitoxina diftérica de 0.1 UI/ml. Las tasas de seroprotección antes y después de la vacunación y las tasas de respuesta de refuerzo se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8: Tasas de seroprotección prevacunación y posvacunación y tasas de respuesta de refuerzo ante el toxoide tetánico y el toxoide diftérico tras una segunda vacunación con Adacel en comparación con la vacuna Td en personas de 18 a 64 años, según el protocolo del conjunto de análisis.

	Vacuna	N*	Prevacunación 0.1 UI/ml (IC del 95%)	Prevacunación 1.0 UI/ml (IC del 95%)	1 mes posvacunación 0.1 UI/ml (IC del 95%)†	1 mes posvacunación 1.0 UI/ml (IC del 95%)‡	1 mes posvacunación % de Refuerzo§ (IC del 95%)
Toxoide antitetánico (ELISA - UI/ml)	Adacel	944-948	97.2 (96.0; 98.2)	62.3 (59.1; 65.4)	100.0 (99.6; 100.0)	99.9 (99.4; 100.0)	74.5¶# (71.6; 77.2)
Toxoide antitetánico (ELISA - UI/ml)	Td [¶] Adsorbida	315-317	96.5 (93.8; 98.2)	63.8 (58.2; 69.1)	100.0 (98.8; 100.0)	100.0 (98.8; 100.0)	81.6¶# (76.9; 85.7)
Toxina antidiftérica (ELISA - UI/ml)	Adacel	945-948	84.7 (82.2; 86.9)	29.1 (26.2; 32.1)	99.8 (99.2; 100.0)	94.9 (93.3; 96.2)	83.2¶# (80.6; 85.5)
Toxina antidiftérica (ELISA - UI/ml)	Td [¶] Adsorbida	315-317	83.8 (79.3; 87.7)	29.8 (24.8; 35.2)	99.4 (97.7; 99.9)	94.0 (90.8; 96.4)	84.1¶# (79.6; 88.0)

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

†Las tasas de seroprotección a 0.1 UI/ml para Adacel no fueron inferiores a las de Td para la toxina diftérica y el toxoide tetánico (límite superior del IC del 95% de la diferencia para la vacuna Td menos Adacel <10%).

‡Las tasas de seroprotección a 1.0 UI/ml no se definieron prospectivamente como un criterio de valoración primario o secundario.

§La respuesta de refuerzo se define como un aumento mínimo de la concentración de anticuerpos desde antes hasta después de la vacunación. El aumento mínimo es de al menos 2 veces si la concentración previa a la vacunación es superior al valor de corte, o de al menos 4 veces si es igual o inferior al valor de corte. Los valores de corte para el tétanos y la difteria son 2.7 UI/ml y 2.56 UI/ml, respectivamente.

¶n/M: define el número n de participantes con respuesta de refuerzo / el número M de sujetos con datos disponibles para evaluar la respuesta de refuerzo. Hubo (n/M) 703/944, 257/315, 786/945 y 265/315 para Adacel/Tétanos, Td Adsorbida/Tétanos, Adacel/Difteria y Td Adsorbida/Difteria, respectivamente.

#Las tasas de respuesta de refuerzo al toxoide tetánico en Adacel no cumplieron los criterios de no inferioridad preespecificados.

¶Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos fabricados por Sanofi Pasteur Limited, Toronto, Ontario, Canadá.

Para todos los antígenos de la tos ferina (PT, FHA, PRN y FIM), las CMG posvacunación contra la tos ferina en el grupo Adacel no fueron inferiores a las CMG inducidas por 3 o 4 dosis de DAPTACEL en estudios históricos, como se presenta en la Tabla 9.

Tabla 9: Relación de las concentraciones medias geométricas (CMG) de anticuerpos contra la tos ferina observadas a un mes de una segunda vacunación con Adacel en adultos en comparación con las observadas en lactantes a un mes de la vacunación con 3 ó 4 dosis de DAPTACEL (conjunto de análisis por protocolo)

Antígeno	N	Adacel CMG (EU/ml)	Adacel (IC del 95%)	N	DAP-TACEL CMG (EU/ml)	DAP-TACEL (IC del 95%)	Adacel/ DAP-TACEL Relación de CMG	(IC del 95%)†
PT	935	102	(94.9; 110)	366	98.1	(90.9; 106)	1.04	(0.92; 1.18)
FHA	948	209	(200; 217)	80	39.9	(34.6; 46.1)	5.22	(4.51; 6.05)
PRN	948	318	(302; 334)	80	108	(91.4; 128)	2.94	(2.46; 3.51)
FIM	948	745	(711; 781)	80	341	(270; 431)	2.18	(1.84; 2.60)

*DAPTACEL: Controles históricos que recibieron DAPTACEL en estudios de Sanofi Pasteur. En el estudio NCT00255047 se compararon las CMG de los anticuerpos contra la PT con las CMG tras 4 dosis de DAPTACEL. Las CMG de los anticuerpos contra FHA, PRN y FIM se compararon con las CMG tras 3 dosis de Daptacel en el ensayo Eficacia Suecia I.

†Para cada antígeno de tos ferina, se demostró la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95% de la relación de CMG (Adacel dividido por el control histórico) era > 0.66.

Las tasas de respuesta de refuerzo para PT y FHA no fueron inferiores en los participantes de Adacel en comparación con los criterios preespecificados para las tasas de respuesta de refuerzo, pero no se alcanzó la no inferioridad para las tasas de respuesta de refuerzo para PRN y FIM (Ver Tabla 10).

Tabla 10: Comparación de las tasas de respuesta de refuerzo para antígenos de tos ferina tras una segunda vacunación con Adacel (conjunto de análisis por protocolo)

Antígeno	Adacel (N=948)	Adacel (N=948)	Criterios preespecificados para las tasas de respuesta de refuerzo†	Adacel menos las tasas de respuesta de refuerzo preespecificadas†	Adacel menos las tasas de respuesta de refuerzo preespecificadas†
Antígeno	n/M	% (IC del 95%)	%	Diferencia (%)	(IC del 95%)‡
PT	693/894	77.5 (74.6; 80.2)	61.4	16.12	(13.27; 18.73)
FHA	651/945	68.9 (65.8; 71.8)	73.1	-4.21	(-7.23; -1.34)
PRN	617/945	65.3 (62.2; 68.3)	83.9	-18.61	(-21.7; -15.6)

Tabla 10: Comparación de las tasas de respuesta de refuerzo para antígenos de tos ferina tras una segunda vacunación con Adacel (conjunto de análisis por protocolo) (continuación)

	Adacel (N=948)	Adacel (N=948)	Criterios preespecificados para las tasas de respuesta de refuerzo†	Adacel menos las tasas de respuesta de refuerzo preespecificadas†	Adacel menos las tasas de respuesta de refuerzo preespecificadas†
Antígeno	n/M	% (IC del 95%)	%	Diferencia (%)	(IC del 95%)‡
FIM	537/945	56.8 (53.6; 60.0)	75.9	-19.07	(-22.3; -16.0)

N = número de participantes analizados de acuerdo al conjunto de análisis por protocolo

M = número de participantes con datos disponibles para el criterio de valoración considerado

n = número de participantes que cumplen el criterio indicado en la primera columna

*La respuesta de refuerzo se define como un aumento mínimo de la concentración de anticuerpos desde antes hasta después de la vacunación. El aumento mínimo es de al menos 2 veces si la concentración previa a la vacunación es superior al valor de corte, o de al menos 4 veces si es igual o inferior al valor de corte. Los valores de corte del estudio NCT01439165 para los antígenos de la tos ferina son: 93 EU/ml para PT, 170 EU/ml para FHA, 115 EU/ml para PRN y 285 EU/ml para FIM.

†Los criterios preespecificados para las tasas de respuesta de refuerzo de los participantes de 21 a-65 años que recibieron Adacel en el estudio Td506.

‡La no inferioridad en la tasa de respuesta de refuerzo para cada antígeno de la tos ferina se demostró si el límite inferior del IC del 95% de la diferencia de las tasas de respuesta de refuerzo entre los participantes que recibieron Adacel en el estudio NCT01439165 y las tasas de respuesta de refuerzo esperadas basadas en el estudio Td506 era de >-10%.

14.3 Estudio en mujeres embarazadas

La eficacia de la inmunización con Adacel durante el tercer trimestre del embarazo para prevenir la tos ferina en lactantes de menos de 2 meses se evaluó con base en un reanálisis de los datos relevantes para Adacel (estudio NCT05040802) de un estudio de observación sobre la eficacia de la vacuna Tdap en los Estados Unidos (9). Este estudio de casos y controles emparejados incluyó casos de tos ferina reportados entre 2011 y 2014 en lactantes nacidos a las 37 semanas de gestación y de 2 días de vida. Un caso de tos ferina se definió como la aparición de tos y al menos uno de los siguientes elementos: confirmación de la tos ferina en un laboratorio (cultivo o PCR), vinculación epidemiológica con un caso confirmado en un laboratorio o enfermedad clínicamente compatible (tos de 2 semanas con paroxismos, sibilancia al respirar o vómitos después de la tos) en un lactante de <2 meses. El NCT05040802 incluyó un total de 596 lactantes (179 casos de tos ferina y 417 casos de control sin tos ferina), la edad mediana fue de 42 (SD, 25) semanas y el 45.7% no eran hispanos. Para el reanálisis de la eficacia de la vacuna, se ajustó un modelo de regresión logística condicional que controlaba la edad del lactante y la educación materna a los datos de 101 casos (incluidos 5 lactantes cuyas madres recibieron Adacel durante el tercer trimestre y 14 días antes del parto) y 171 controles (incluidos 27 lactantes cuyas madres recibieron Adacel durante el tercer trimestre y 14 días antes del parto) emparejados por hospital de nacimiento. Esto resultó en una estimación de la eficacia de la vacuna del 88.0% (IC del 95%: 43.8, 97.4) para la vacunación durante el tercer trimestre y 14 días antes del parto.

14.4 Respuestas inmunitarias a la vacunación contra la tos ferina en recién nacidos de madres que recibieron Adacel durante el embarazo

Estudios publicados han reportado respuestas inmunitarias disminuidas ante los antígenos de la tos ferina en vacunas que contienen DTA[¶] administradas a lactantes cuyas madres recibieron Adacel durante el tercer trimestre del embarazo en comparación con lactantes cuyas madres no recibieron

Adacel durante el tercer trimestre del embarazo (10, 11). Se desconoce si la disminución de la respuesta inmunitaria observada en los lactantes vacunados cuyas madres recibieron Adacel durante el embarazo resulta en una disminución de la eficacia de la vacunación contra la tos ferina en los lactantes.

14.5 Administración concomitante de la vacuna contra la hepatitis B

El uso concomitante de Adacel (primera vacunación) y la vacuna contra la hepatitis B (Hep B) (Recombivax HB[®], 10 mcg por dosis con un régimen de dos dosis, fabricada por Merck and Co., Inc.) se evaluó en un estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, aleatorizado y controlado en el que participaron 410 adolescentes, de 11 a 14 años. Un grupo recibió las vacunas Adacel y Hep B simultáneamente (N = 206). El otro grupo (N = 204) recibió Adacel en la primera visita y, 4-6 semanas después, la vacuna Hep B. La segunda dosis de la vacuna Hep B se administró 4-6 semanas después de la primera dosis. Se obtuvieron muestras de suero antes y 4-6 semanas después de la administración de Adacel, así como 4-6 semanas después de la 2^a dosis de Hep B para todos los participantes. No se observaron interferencias en las respuestas inmunitarias a ninguno de los antígenos de las vacunas cuando se administraron las vacunas Adacel y Hep B simultáneamente o por separado. [Ver REACCIONES ADVERSAS (6.1)]

14.6 Administración concomitante de la vacuna contra la influenza

El uso concomitante de Adacel (primera vacunación) y la vacuna contra la influenza trivalente inactivada (TIV, Fluzone[®], fabricada por Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA) se evaluó en un estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, aleatorizado y controlado realizado en 720 adultos, de 19 a 64 años. En un grupo, los participantes recibieron simultáneamente las vacunas Adacel y TIV (N = 359). El otro grupo recibió TIV en la primera visita y, 4-6 semanas después, Adacel (N = 361). Se obtuvieron sueros antes y 4-6 semanas después de Adacel, así como 4-6 semanas después de la vacuna TIV. Las respuestas inmunitarias fueron comparables para la administración simultánea y por separado de las vacunas Adacel y TIV contra la difteria (porcentaje de participantes con una concentración seroprotectora de 0.10 UI/ml y respuestas de refuerzo), el tétanos (porcentaje de participantes con una concentración seroprotectora de 0.10 UI/ml), los antígenos de la tos ferina (respuestas de refuerzo y CMG excepto la CMG PRN inferior en el grupo concomitante, el límite inferior del IC del 90% fue de 0.61 y el criterio preespecificado fue de 0.67) y los antígenos de la influenza (porcentaje de participantes con un título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación [IH] de 1:40 UI/ml y un aumento de 4 veces en el título de IH). Aunque las tasas de respuesta de refuerzo contra el tétanos fueron significativamente inferiores en el grupo que recibió las vacunas simultáneamente frente al que las recibió por separado, más del 98% de los participantes en ambos grupos alcanzaron niveles seroprotectores de 0.1 UI/ml. [Ver REACCIONES ADVERSAS (6.1)]

15 REFERENCIAS

- Stratton KR, et al, editores. Eventos adversos asociados a las vacunas infantiles; pruebas que apuntan a la causalidad. Washington: National Academy Press; 1994. p. 67-117.
- Stainer DW, et al. Un medio sencillo químicamente definido para la producción de Bordetella pertussis de fase I. J Gen Microbiol 1970;63:211-20.
- Mueller JH, et al. Factores variables que influyen en la producción de la toxina tetánica. J Bacteriol 1954;67(3):271-7.
- Stainer DW. Producción de la toxina diftérica. In: Mandark CR, editor. Actas de una consulta informal sobre los requisitos de la Organización Mundial de la Salud para las vacunas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina y las vacunas combinadas. United States Public Health Service, Bethesda, MD. DHHS 91-1174. 1991. p. 7-11.
- FDA. Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS). Productos biológicos vacunas bacterianas y toxoides; implementación de la revisión de eficacia; regla propuesta. Fed Reg 1985;50(240):51002-117.
- Wassilak SGF, et al. Toxide tetánico. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editores. Vacunas. 5.^a edición. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2008. p. 805-39.
- Vitek CR y Wharton M. Toxide diftérico. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editores. Vacunas. 5.^a edición. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2008. p. 139-56.
- Gustafsson L, et al. Ensayo controlado de una vacuna acelular de dos componentes, una acelular de cinco componentes y una vacuna de células enteras contra la tos ferina. N Engl J Med 1996;334(6):349-55.
- Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, et al. Fuentes de infección infantil por tos ferina en los Estados Unidos. Pediatría. 2015;136(4):635-41.
- Halperin, SA et al. Un ensayo controlado aleatorizado sobre la seguridad y la inmunogenicidad de la vacunación contra el tétanos, la difteria y la tos ferina acelular durante el embarazo y la posterior respuesta inmunitaria del lactante. Clin Infect Dis. 2018;67(7):1063-71.
- Munoz, FM et al. Seguridad e inmunogenicidad de la inmunización contra el tétanos, la difteria y la tos ferina acelular (Tdap) durante el embarazo en madres y lactantes: un ensayo clínico aleatorizado. JAMA. 2014;311(17):1760-9.

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Jeringa, sin aguja, dosis única – NDC 49281-400-89 (sin látex de caucho natural); en paquete de 5 jeringas, NDC 49281-400-20.

Ampolla, dosis única – NDC 49281-400-58; en paquete de 5 ampollas; NDC 49281-400-05. El tapón de la ampolla no está fabricado con látex de caucho natural. Desechar la parte no utilizada en la ampolla.

Ampolla, dosis única – NDC 49281-400-58; en paquete de 10 ampollas; NDC 49281-400-10. El tapón de la ampolla no está fabricado con látex de caucho natural. Desechar la parte no utilizada en la ampolla.

No todos los tamaños de envases pueden ser comercializados.

Adacel debe ser almacenado entre 2°C y 8°C (35°F y 46°F). NO CONGELAR. No se deben utilizar los productos que hayan estado expuestos a congelación. No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Antes de la administración de Adacel, los proveedores de atención médica deben informar al paciente, padre o tutor sobre los beneficios y riesgos de la vacuna y la importancia de recibir la dosis de refuerzo recomendada, a menos que exista una contraindicación para la inmunización adicional. El proveedor de atención médica debe informar al paciente, padre o tutor sobre las posibles reacciones adversas que se han asociado temporalmente con Adacel u otras vacunas que contienen componentes similares. El proveedor de atención médica debe brindar las Declaraciones de Información sobre Vacunas (VIS) exigidas por la Ley Nacional de Lesiones Causadas por Vacunas en la Infancia de 1986, que deben entregarse con cada inmunización. El paciente, padre o tutor debe ser instruido para reportar cualquier reacción adversa grave a su proveedor de atención médica.

Registro de exposición a medicamentos durante el embarazo

[Ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (8.1)]

Fabricado por:

Sanofi Pasteur Limited
Toronto Ontario Canadá

Distribuido por:

Sanofi Pasteur Inc.
Swiftwater PA 18370 EE. UU.

Adacel[®] es una marca registrada de Sanofi, sus filiales y subsidiarias.

© 2024, Sanofi Pasteur Inc - Todos los derechos reservados

R17-0624 EE. UU.

Hoja de información para el paciente Adacel[®]

Vacuna absorbida con Toxide tetánico, Toxide diftérico y tos ferina acelular

Por favor, lea esta información antes de la vacunación con Adacel. Este resumen no pretende sustituir la consulta con su proveedor de atención médica. Si tiene alguna pregunta o desea más información, por favor hable con su proveedor de atención médica.

¿Qué es la vacuna Adacel?

Adacel es una vacuna que protege contra el tétanos, la difteria y la tos ferina en personas de 10 a 64 años. No puede causar tétanos, ni difteria ni tos ferina. Es posible que la vacuna Adacel no proteja a todas las personas que la reciban.

La administración de Adacel durante el tercer trimestre del embarazo ayuda a la embarazada a crear anticuerpos contra la bacteria que causa la tos ferina y que se transmite al bebé antes de nacer. Estos anticuerpos ayudan a proteger al bebé contra la tos ferina durante los primeros meses de vida. El tétanos, también llamado trismo, puede causar espasmos musculares intensos que dificultan que una persona abra la boca o trague. Puede contraer el tétanos a través de un corte o una herida.

La difteria puede causar infecciones de garganta, pulmones y piel, con complicaciones graves que afectan a los pulmones, el corazón y el sistema nervioso.

La tos ferina, también llamada tos convulsiva, provoca ataques de tos que pueden afectar la respiración. La difteria y la tos ferina se contagian de persona a persona.

¿Quién no debe vacunarse con Adacel?

Usted no debe recibir la vacuna Adacel si:

- ha tenido una reacción alérgica grave a una vacuna previa contra el tétanos, la difteria, la tos ferina o a cualquier componente de la vacuna Adacel.
- le han dicho que tiene una encefalopatía, que es un tipo de enfermedad o mal funcionamiento del cerebro, después de recibir una dosis previa de la vacuna contra la tos ferina.
- tiene menos de 10 años o más de 64. **¿Qué debo decirle a mi proveedor de atención médica antes de que yo o mi hijo recibamos la vacuna Adacel?**

Informe a su proveedor de atención médica si usted o su hijo:

- ha sufrido dolor intenso o inflamación en el lugar de la inyección después de haber sido vacunado previamente contra el tétanos, la difteria o la tos ferina.
 - tuvo el síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad nerviosa que causa debilidad muscular grave, después de vacunarse.
 - padece un trastorno cerebral o una enfermedad cerebral que no es estable.
 - está embarazada o en período de lactancia.
 - ha sido vacunado contra el tétanos, la difteria o la tos ferina en los últimos 5 años.
- Es posible que se produzcan desmayos en el momento de la vacunación con Adacel u otras vacunas. Informe a su proveedor de atención médica si usted o su hijo se han desmayado en relación con alguna vacunación anterior.

¿Cómo se administra la vacuna Adacel?

Adacel es una inyección única que se administra en el músculo de la parte superior del brazo.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de la vacuna Adacel?

Los efectos secundarios más frecuentes de la vacuna Adacel son:

- dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección
- dolor de cabeza
- dolor corporal
- cansancio
- fiebre

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de la vacuna Adacel. Puede solicitar a su proveedor de atención médica una lista de efectos secundarios que está a disposición de los profesionales de la salud.

Si usted o su hijo experimentan efectos secundarios que le preocupan, consulte a su proveedor de atención médica. Puede reportar los efectos secundarios llamando al VAERS al 1-800-822-7967 o en <http://vaers.hhs.gov>.

¿Qué principios activos contiene la vacuna Adacel?

La vacuna Adacel contiene proteínas no infecciosas de tétanos, difteria y tos ferina, aluminio fosfato, 2-fenoxietanol y cantidades residuales de formaldehído y glutaraldehído.

La vacuna Adacel no contiene preservantes.

Fabricado por:

Sanofi Pasteur Limited

Toronto Ontario Canadá

Distribuido por:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 EE. UU.

R13-1220 EE. UU.

TRDAPFPLRSLJUN24

Sólo con receta

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Adacel safely and effectively. See full prescribing information for Adacel.

Adacel® (Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed), Suspension for Intramuscular Injection

Initial U.S. Approval: 2005

INDICATIONS AND USAGE

Adacel is a vaccine indicated for:

- active booster immunization against tetanus, diphtheria and pertussis. Adacel is approved for use in persons 10 through 64 years of age. (1)
- immunization during the third trimester of pregnancy to prevent pertussis in infants younger than 2 months of age. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular injection only.

- Each dose of Adacel is administered as a 0.5 mL injection. (2.1)
- For routine booster vaccination, a first dose of Adacel is administered 5 years or more after the last dose of Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis (DTaP) series or 5 years or more after vaccination with Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed (Td). A second dose of Adacel may be administered 8 years or more after the first dose with Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap).
- Adacel may be administered for tetanus prophylaxis for wound management. For management of a tetanus prone wound, a booster dose of Adacel may be administered if at least 5 years have elapsed since previous receipt of a tetanus toxoid containing vaccine. (2.2)
- To provide protection against pertussis in infants younger than 2 months of age, administer Adacel during the third trimester of pregnancy

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Single-dose vials and prefilled syringes containing a 0.5 mL suspension for injection. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of Adacel or any other diphtheria toxoid, tetanus toxoid and pertussis antigen-containing vaccine. (4.1)
- Encephalopathy (e.g., coma, decreased level of consciousness, prolonged seizures) within 7 days of administration of a previous pertussis antigen-containing vaccine. (4.2)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- If Guillain-Barré syndrome occurred within 6 weeks of receipt of a prior vaccine containing tetanus toxoid, the risk for Guillain-Barré syndrome may be increased following a subsequent dose of Adacel vaccine. (5.3)
- Progressive or unstable neurologic conditions are reasons to defer Adacel vaccination. (5.4)
- Persons who experienced an Arthus-type hypersensitivity reaction following a prior dose of a tetanus toxoid-containing vaccine should not receive Adacel unless at least 10 years have elapsed since the last dose of a tetanus toxoid-containing vaccine. (5.5)
- Syncope (fainting) can occur in association with administration of injectable vaccines, including Adacel. Procedures should be in place to prevent falling injury and manage syncopal reactions. (5.7)

ADVERSE REACTIONS

- Following the first vaccination with Adacel, the most common solicited adverse reactions within 0-14 days of vaccination for Adolescents (11-17 years of age)/ Adults (18-64 years of age) were: injection site pain (77.8%/65.7%), headache (43.7%/33.9%), body ache or muscle weakness (30.4%/21.9%), tiredness (30.2%/24.3%), injection site swelling (20.9%/21.0%), and injection site erythema (20.8%/24.7%). (6.1)
- Following a second vaccination with Adacel, the most common solicited reactions occurring within 0-7 days of vaccination for Adults (18-64 years of age) were: injection site pain (87.1%), myalgia (58.1%), headache (41.4%), malaise (33.3%), injection site swelling (6.9%), and injection site erythema (6.4%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pharmacovigilance Department, Sanofi Pasteur Inc., Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370 at 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) or VAERS at 1-800-822-7967 or <http://vaers.hhs.gov>.

DRUG INTERACTIONS

- When Adacel was administered concomitantly with trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) to adults 19-64 years of age, a lower antibody response was observed for pertactin antigen as compared to Adacel administered alone. (7.1, 14.4)
- Immunosuppressive therapies may reduce the immune response to Adacel. (7.2)
- Do not mix Adacel with any other vaccine in the same syringe or vial.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy Exposure Registry: contact Sanofi Pasteur Inc. at 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE). (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 06/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
 - 2.1 Preparation for Administration
 - 2.2 Administration, Dose and Schedule
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
 - 4.1 Hypersensitivity
 - 4.2 Encephalopathy
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
 - 5.1 Management of Acute Allergic Reactions
 - 5.2 Guillain-Barré Syndrome and Brachial Neuritis
 - 5.3 Progressive or Unstable Neurologic Disorders
 - 5.4 Arthus-Type Hypersensitivity
 - 5.5 Altered Immunocompetence
 - 5.6 Syncope
- 6 ADVERSE REACTIONS
 - 6.1 Clinical Trials Experience
 - 6.2 Postmarketing Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS
 - 7.1 Concomitant Vaccine Administration
 - 7.2 Immunosuppressive Treatments

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Immunological Evaluation in Adolescents and Adults, 11 through 64 Years of Age Following a First Vaccination with Adacel (Td506)
- 14.2 Immunological Evaluation in Adults, 18 through 64 Years of Age Following a Second Vaccination with Adacel
- 14.3 Study in Pregnant Women
- 14.4 Immune Responses to Pertussis Vaccination in Infants Born to Mothers Who Received Adacel During Pregnancy
- 14.5 Concomitant Hepatitis B Vaccine Administration
- 14.6 Concomitant Influenza Vaccine Administration

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Adacel® is a vaccine indicated for:

- Active booster immunization against tetanus, diphtheria and pertussis. Adacel is approved for use in individuals 10 through 64 years of age.
- Immunization during the third trimester of pregnancy to prevent pertussis in infants younger than 2 months of age.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular injection only.

2.1 Preparation for Administration

Just before use, shake the vial or syringe well until a uniform, white, cloudy suspension results.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If either of these conditions exist, the vaccine should not be administered.

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

Adacel should not be combined through reconstitution or mixed with any other vaccine. Discard unused portion in vial.

2.2 Administration, Dose and Schedule

Adacel is administered as a single 0.5 mL intramuscular injection.

Routine Booster Vaccination

A first dose of Adacel is administered 5 years or more after the last dose of the Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis (DTaP) series or 5 years or more after a dose of Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed (Td). A second dose of Adacel may be administered 8 years or more after the first dose of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap).

Vaccination During the Third Trimester of Pregnancy

To prevent pertussis in infants younger than 2 months of age, administer Adacel to pregnant individuals during the third trimester of pregnancy.

Wound Management

Adacel may be administered for tetanus prophylaxis for wound management. For management of a tetanus prone wound, a booster dose of Adacel may be administered if at least 5 years have elapsed since previous receipt of a tetanus toxoid containing vaccine.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Adacel is a suspension for injection available in 0.5 mL single-dose vials and prefilled syringes. [See *HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING* (16).]

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Hypersensitivity

A severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) after a previous dose of any tetanus toxoid, diphtheria toxoid or pertussis containing vaccine or any other component of this vaccine is a contraindication to administration of Adacel. [See *DESCRIPTION* (11).] Because of uncertainty as to which component of the vaccine may be responsible, none of the components should be administered. Alternatively, such individuals may be referred to an allergist for evaluation if further immunizations are to be considered.

4.2 Encephalopathy

Encephalopathy (e.g., coma, prolonged seizures, or decreased level of consciousness) within 7 days of a previous dose of a pertussis containing vaccine not attributable to another identifiable cause is a contraindication to administration of any pertussis containing vaccine, including Adacel.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Management of Acute Allergic Reactions

Epinephrine hydrochloride solution (1:1,000) and other appropriate agents and equipment must be available for immediate use in case an anaphylactic or acute hypersensitivity reaction occurs.

5.2 Guillain-Barré Syndrome and Brachial Neuritis

If Guillain-Barré syndrome occurred within 6 weeks of receipt of prior vaccine containing tetanus toxoid, the risk for Guillain-Barré syndrome may be increased following a dose of Adacel. A review by the Institute of Medicine found evidence for acceptance of a causal relation between tetanus toxoid and brachial neuritis. (1)

5.3 Progressive or Unstable Neurologic Disorders

Progressive or unstable neurologic conditions are reasons to defer Adacel. It is not known whether administration of Adacel to persons with an unstable or progressive neurologic disorder might hasten manifestations of the disorder or affect the prognosis. Administration of Adacel to persons with an unstable or progressive neurologic disorder may result in diagnostic confusion between manifestations of the underlying illness and possible adverse effects of vaccination.

5.4 Arthus-Type Hypersensitivity

Persons who experienced an Arthus-type hypersensitivity reaction following a prior dose of a tetanus toxoid-containing vaccine should not receive Adacel unless at least 10 years have elapsed since the last dose of a tetanus toxoid containing vaccine.

5.5 Altered Immunocompetence

If Adacel is administered to immunocompromised persons, including persons receiving immunosuppressive therapy, the expected immune response may not be obtained. [See *DRUG INTERACTIONS* (7.2).]

5.6 Syncope

Syncope (fainting) can occur in association with administration of injectable vaccine, including Adacel. Procedures should be in place to prevent falling injury and manage syncopal reactions.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice. The adverse reaction information from clinical trials does, however, provide a basis for identifying the adverse events that appear to be related to vaccine use and for approximating rates of those events. As with any vaccine, there is the possibility that broad use of Adacel could reveal adverse reactions not observed in clinical trials.

The safety of a first vaccination with Adacel was evaluated in 5 clinical studies. Three of the studies were conducted in the U.S. and 2 were conducted in Canada. Of the study participants, 86% were Caucasian, 8% Black, 3% Hispanic, 1% Asian and 2% of other ethnic origin. A total of 7,143 individuals 10 through 64 years of age inclusive (4,695 adolescents 10 through 17 years of age and 2,448 adults 18 through 64 years of age) received a single dose of Adacel.

U.S. Adolescent and Adult Study of a First Vaccination with Adacel (Td506)

Clinical study Td506 was a randomized, observer-blind, active-controlled trial that enrolled adolescents 11 through 17 years of age (Adacel N = 1,184; DECAVAC (Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed; manufactured by Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA) N = 792) and adults 18 through 64 years of age (Adacel N = 1,752; DECAVAC N = 573). Study participants had not received tetanus or diphtheria-containing vaccines within the previous 5 years. Solicited local and systemic reactions and unsolicited adverse events were monitored daily for 14 days post vaccination using a diary card. From days 14 to 28 post vaccination, information on adverse events necessitating a medical contact, such as a

telephone call, visit to an emergency room, physician's office or hospitalization, was obtained via telephone interview or at an interim clinic visit. From days 28 to 6 months post vaccination, participants were monitored for unexpected visits to a physician's office or to an emergency room, onset of serious illness, and hospitalizations. Information regarding adverse events that occurred in the 6-month post vaccination time period was obtained from participants via telephone contact. At least 96% of participants completed the 6-month follow-up evaluation.

The frequency of selected solicited adverse reactions (erythema, swelling, pain and fever) occurring during days 0 to 14 following vaccination with Adacel or Td vaccine in adolescents 11 through 17 years of age and adults 18 through 64 years of age are presented in Table 1. Most of these reactions were reported at a similar frequency in recipients of both Adacel and Td vaccine. Pain at the injection site was the most common adverse reaction in 62.9% to 77.8% of all vaccinees. In addition, overall rates of pain were higher in adolescent recipients of Adacel compared to Td vaccine recipients. Rates of moderate and severe pain in adolescents did not significantly differ between the Adacel and Td vaccine groups. Among adults, the rates of pain after receipt of Adacel or Td vaccine did not significantly differ. Fever of 38°C and higher was uncommon, although in the adolescent age group it occurred significantly more frequently in Adacel recipients than Td vaccine recipients.

Table 1: Frequencies of Solicited Injection Site Reactions and Fever for Adolescents and Adults, Days 0-14, Following a First Vaccination with Adacel or Td Vaccine in Study Td506

Adverse Reactions*	Adolescents 11-17 years Adacel N [†] = 1,170-1,175 (%)	Adolescents 11-17 years Td [‡] N [†] = 783-787 (%)	Adults 18-64 years Adacel N [†] = 1,688-1,698 (%)	Adults 18-64 years Td [‡] N [†] = 551-561 (%)
Injection Site Pain, Any	77.8 [§]	71.0	65.7	62.9
Injection Site Pain, Moderate [¶]	18.0	15.6	15.1	10.2
Injection Site Pain, Severe [#]	1.5	0.6	1.1	0.9
Injection Site Swelling, Any	20.9	18.3	21.0	17.3
Injection Site Swelling, Moderate [¶] 1.0 to 3.4 cm	6.5	5.7	7.6	5.4
Injection Site Swelling, Severe [#] ≥3.5 cm	6.4	5.5	5.8	5.5
Injection Site Swelling, Severe [#] ≥5 cm (2 inches)	2.8	3.6	3.2	2.7
Injection Site Swelling, Any	20.8	19.7	24.7	21.6
Injection Site Swelling, Moderate [¶] 1.0 to 3.4 cm	5.9	4.6	8.0	8.4
Injection Site Swelling, Severe [#] ≥3.5 cm	6.0	5.3	6.2	4.8
Injection Site Swelling, Severe [#] ≥5 cm (2 inches)	2.7	2.9	4.0	3.0
Fever, ≥38.0°C (≥100.4°F)	5.0 [§]	2.7	1.4	1.1
Fever, ≥38.8°C to ≤39.4°C (≥102.0°F to ≤103.0°F)	0.9	0.6	0.4	0.2
Fever, ≥39.5°C (≥103.1°F)	0.2	0.1	0.0	0.2

*The study sample size was designed to detect >10% differences between Adacel and Td vaccines for events of 'Any' intensity.

[†]N = number of participants with available data.

[‡]Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed manufactured by Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA.

[§]Adacel did not meet the non-inferiority criterion for rates of 'Any' Pain in adolescents compared to Td vaccine rates (upper limit of the 95% CI on the difference for Adacel minus Td vaccine was 10.7% whereas the criterion was <10%). For 'Any' Fever the non-inferiority criteria was met, however, 'Any' Fever was statistically higher in adolescents receiving Adacel.

[¶]Interfered with activities, but did not necessitate medical care or absenteeism.

[#]Incapacitating, prevented the performance of usual activities, may have/or did necessitate medical care or absenteeism.

The frequency of other solicited adverse reactions (days 0-14) are presented in Table 2. The rates of these reactions following a first vaccination with Adacel were comparable with those observed with Td vaccine. Headache was the most frequent systemic reaction and was usually of mild to moderate intensity.

Table 2: Frequencies of Other Solicited Adverse Reactions for Adolescents and Adults, Days 0-14, Following a First Vaccination with Adacel or Td Vaccine in Study Td506

Adverse Reaction	Adolescents 11-17 years Adacel N = 1,174- 1,175 (%)	Adolescents 11-17 years Td† N = 787 (%)	Adults 18-64 years Adacel N = 1,697-1, 698 (%)	Adults 18-64 years Td† N = 560-561 (%)
Headache, Any	43.7	40.4	33.9	34.1
Headache, Moderate‡	14.2	11.1	11.4	10.5
Headache, Severe§	2.0	1.5	2.8	2.1
Body Ache or Muscle Weakness, Any	30.4	29.9	21.9	18.8
Body Ache or Muscle Weakness, Moderate‡	8.5	6.9	6.1	5.7
Body Ache or Muscle Weakness, Severe§	1.3	0.9	1.2	0.9
Tiredness, Any	30.2	27.3	24.3	20.7
Tiredness, Moderate‡	9.8	7.5	6.9	6.1
Tiredness, Severe§	1.2	1.0	1.3	0.5
Chills, Any	15.1	12.6	8.1	6.6
Chills, Moderate‡	3.2	2.5	1.3	1.6
Chills, Severe§	0.5	0.1	0.7	0.5
Sore and Swollen Joints, Any	11.3	11.7	9.1	7.0
Sore and Swollen Joints, Moderate‡	2.6	2.5	2.5	2.1
Sore and Swollen Joints, Severe§	0.3	0.1	0.5	0.5
Nausea, Any	13.3	12.3	9.2	7.9
Nausea, Moderate‡	3.2	3.2	2.5	1.8
Nausea, Severe§	1.0	0.6	0.8	0.5
Lymph Node Swelling, Any	6.6	5.3	6.5	4.1
Lymph Node Swelling, Moderate‡	1.0	0.5	1.2	0.5
Lymph Node Swelling, Severe§	0.1	0.0	0.1	0.0
Diarrhea, Any	10.3	10.2	10.3	11.3
Diarrhea, Moderate‡	1.9	2.0	2.2	2.7
Diarrhea, Severe§	0.3	0.0	0.5	0.5
Vomiting, Any	4.6	2.8	3.0	1.8
Vomiting, Moderate‡	1.2	1.1	1.0	0.9
Vomiting, Severe§	0.5	0.3	0.5	0.2
Rash, Any	2.7	2.0	2.0	2.3

*N = number of participants with available data.

†Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed manufactured by Sanofi Pasteur Inc., Swift-water, PA.

‡Interfered with activities, but did not necessitate medical care or absenteeism.

§Incapacitating, prevented the performance of usual activities, may have/or did necessitate medical care or absenteeism.

Injection site and systemic solicited reactions occurred at similar rates in Adacel and Td vaccine recipients in the 3 day post-vaccination period. Most injection site reactions occurred within the first 3 days after vaccination (with a mean duration of less than 3 days). The rates of unsolicited adverse events reported from days 14-28 post-vaccination were comparable between the two vaccine groups, as were the rates of unsolicited adverse events from day 28 through 6 months. There were no spontaneous reports of extensive limb swelling of the injected limb in study Td506, nor in the other three studies which also contributed to the safety database for Adacel.

Adult Study of a Second Vaccination with Adacel (NCT01439165)

In a randomized, observer-blind, active-controlled, multi-center study (NCT01439165), adults 18 through 64 years of age who had received a first dose of Adacel 8-12 years previously were enrolled and randomized to receive either Adacel (N = 1002) or a US licensed Td vaccine, TENIVAC (Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed; manufactured by Sanofi Pasteur, Limited) (N = 328). Subjects were recruited from the primary licensure study Td506 and the Canadian general public and had not received Td or Tdap vaccine since their initial Adacel dose. The demographic characteristics for study participants were

similar for both vaccine groups. The mean ages were 28.9 years for the Adacel group and 29.2 years for the Td group. Overall, there were more female participants in both the Adacel group and Td group; 64.5% and 64.6%, respectively. In both vaccine groups, greater than 94% of subjects identified as white and 99% as non-Hispanic or Latino. Safety data were collected from all participants who received the study vaccine (N = 999 for the Adacel group; N = 328 for the Td group). Solicited local and systemic reactions and unsolicited adverse events were monitored for 7 days post-vaccination using a diary card. Unsolicited adverse events were collected for approximately 28 days post-vaccination. Serious adverse events were collected throughout the study period (up to 6 months post-vaccination). Solicited adverse reactions reported to occur during days 0-7 following vaccination are presented in Table 3.

Table 3: Frequencies of Solicited Adverse Reactions 0-7 Days Following a Second Vaccination with Adacel Compared to Td Vaccine in Study NCT01439165 - Safety Analysis Set

Adverse Reaction	Adacel (N=999) (%)	Td Adsorbed† (N=328) (%)
Injection site pain, Any	87.1	87.4
Injection site pain, Grade 2†	28.5	31.4
Injection site pain, Grade 3‡	3.6	2.8
Injection site erythema, Any	6.4	5.5
Injection site erythema, Grade 2 (≥51 to ≤100 mm)	2.1	2.8
Injection site erythema, Grade 3 (>100 mm)	0.2	0.0
Injection site swelling, Any	6.9	8.0
Injection site swelling, Grade 2 (≥51 to ≤100 mm)	2.4	2.2
Injection site swelling, Grade 3 (>100 mm)	0.3	0.0
Fever, Any	0.9	1.8
Fever, Grade 2 (≥38.5°C to ≤38.9°C or ≥101.2°F to ≤102.0°F)	0.3	0.6
Fever, Grade 3 (≥102.1°F)	0.2	0.3
Headache, Any	41.4	39.1
Headache, Grade 2†	12.4	10.5
Headache, Grade 3‡	2.6	4.0
Malaise, Any	33.3	30.8
Malaise, Grade 2†	9.3	9.8
Malaise, Grade 3‡	3.0	3.7
Myalgia, Any	58.1	58.2
Myalgia, Grade 2†	18.7	16.9
Myalgia, Grade 3‡	3.0	3.1

N = number of participants with available data

*Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed manufactured by Sanofi Pasteur Limited, Toronto, Ontario, Canada.

†Some interference with activity

‡Significant; prevents daily activity

Adult Study of a Second Vaccination with Adacel (NCT00347958)

Study NCT00347958 was a descriptive, open-label, post-marketing, multi-center study evaluating the safety of Adacel readministration in adults 5 years following a previous dose of Adacel. The mean age of subjects was 31.7 years, there were more females (52.2%) than males (47.8%) and 89.9% of subjects were Caucasian. Solicited adverse reactions were collected for 14 days following vaccination. SAEs were monitored for 6 months following vaccination. A total of 545 subjects 16-69 years of age were enrolled. All participants in this study received a first dose of Adacel vaccine as part of Sanofi Pasteur studies Td501, Td502, or Td505. Approximately 90% of the participants had at least one solicited injection site reaction. The most frequently reported injection site reactions were pain in 87.6% of subjects, followed by erythema/redness in 28.6%, and swelling in 25.6%. Approximately 77% of the participants had at least one solicited systemic reaction. The most frequently reported solicited systemic adverse reactions in subjects who received a second dose of Adacel were myalgia (61%), followed by headache (53.2%), malaise (38.2%), and fever (6.5%).

Injection Site and Systemic Reactions Following Adacel Given Concomitantly with Hepatitis B Vaccine

In the concomitant vaccination study with Adacel (first vaccination) and Hepatitis B vaccine [Recombinax HB] (Td501) [See *CLINICAL STUDIES (14)*], injection site and systemic adverse events were monitored daily for 14 days post-vaccination using a diary card. Injection site adverse events were only monitored at site/arm of Adacel administration. Unsolicited reactions (including immediate reactions, serious adverse events and events that elicited seeking medical attention) were collected at a clinic visit or via telephone interview for the duration of the trial, i.e., up to 6 months post-vaccination.

The rates reported for fever and injection site pain (at the Adacel administration site) were similar when Adacel and Hepatitis B vaccine were given concurrently or separately.

However, the rates of injection site erythema (23.4% for concomitant vaccination and 21.4% for separate administration) and swelling (23.9% for concomitant vaccination and 17.9% for separate administration) at the Adacel administration site were increased when coadministered. Swollen and/or sore joints were reported by 22.5% for concomitant vaccination and 17.9% for separate administration. The rates of generalized body aches in the individuals who reported swollen and/or sore joints were 86.7% for concomitant vaccination and 72.2% for separate administration. Most joint complaints were mild in intensity with a mean duration of 1.8 days. The incidence of other solicited and unsolicited adverse events were not different between the 2 study groups.

Injection Site and Systemic Reactions Following Adacel Given Concomitantly with Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (TIV)

In the concomitant vaccination study with Adacel (first vaccination) and trivalent inactivated influenza vaccine [Fluzone] (Td502) [See *CLINICAL STUDIES (14)*], injection site and systemic adverse events were monitored for 14 days post-vaccination using a diary card. All unsolicited reactions occurring through day 14 were collected. From day 14 to the end of the trial, i.e., up to 84 days, only events that elicited seeking medical attention were collected.

The rates of fever and injection site erythema and swelling were similar for recipients of concurrent and separate administration of Adacel and TIV. However, pain at the Adacel injection site occurred at statistically higher rates following concurrent administration (66.6%) versus separate administration (60.8%). The rates of sore and/or swollen joints were 13% for concurrent administration and 9% for separate administration. Most joint complaints were mild in intensity with a mean duration of 2.0 days. The incidence of other solicited and unsolicited adverse events was similar between the 2 study groups.

Additional Studies

In an additional study (Td505), 1,806 adolescents 11 through 17 years of age received Adacel (first vaccination) as part of the lot consistency study used to support Adacel licensure. This study was a randomized, double-blind, multi-center trial designed to assess lot consistency as measured by the safety and immunogenicity of 3 lots of Adacel when given as a booster dose to adolescents 11 through 17 years of age inclusive. Local and systemic adverse events were monitored for 14 days post-vaccination using a diary card. Unsolicited adverse events and serious adverse events were collected for 28 days post-vaccination. Pain was the most frequently reported local adverse event occurring in approximately 80% of all participants. Headache was the most frequently reported systemic event occurring in approximately 44% of all participants. Sore and/or swollen joints were reported by approximately 14% of participants. Most joint complaints were mild in intensity with a mean duration of 2.0 days.

An additional 962 adolescents and adults received Adacel in three supportive Canadian studies (TC9704, Td9707 and TD9805) used as the basis for licensure in other countries. Within these clinical trials, the rates of local and systemic reactions following the first vaccination with Adacel were similar to those reported in the four principal trials in the U.S. with the exception of a higher rate (86%) of adults experiencing "any" local injection site pain. The rate of severe pain (0.8%), however, was comparable to the rates reported in four principal trials conducted in the US. There was one spontaneous report of whole-arm swelling of the injected limb among the 277 Td vaccine recipients, and two spontaneous reports among the 962 Adacel recipients in the supportive Canadian studies.

An additional study (NCT01311557) enrolled 1,302 individuals in an open label, two-arm, multicenter trial (651 participants in each group) to evaluate the safety and immunogenicity of a first vaccination with Adacel administered to persons 10 to <11 years of age compared to persons 11 to <12 years of age. Immediate reactions were monitored for 20 minutes post-vaccination. Solicited local and systemic adverse events were monitored for 7 days post-vaccination using a diary card. Unsolicited and serious adverse events were collected for approximately 30 days post-vaccination. Similar rates of immediate, solicited and unsolicited adverse reactions were reported in each of the two age cohorts. One serious adverse event, not related to vaccination, was reported in the younger age group.

Serious Adverse Events

Throughout the 6-month follow-up period following a first vaccination with Adacel in study Td506, SAEs were reported in 1.5% of Adacel recipients and in 1.4% of Td vaccine recipients. Two SAEs in adults were neuropathic events that occurred within 28 days of Adacel administration; one severe migraine with unilateral facial paralysis and one diagnosis of nerve compression in neck and left arm. Similar or lower rates of serious adverse events were reported in the other trials following a first vaccination with Adacel in participants up to 64 years of age and no additional neuropathic events were reported. In study NCT01439165 when a second vaccination of Adacel was administered 8-12 years following the initial vaccination of Adacel, a total of 8 participants (0.8%) in the Adacel group and 1 participant (0.3%) in the Td group reported SAEs during the 6-month follow-up period. All SAEs were considered by the investigator to be unrelated to the study vaccine. In study NCT00347958, seven participants experienced an SAE, all of which were considered by the investigator to be unrelated to the study vaccine.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse events of Adacel have been spontaneously reported in the US and other countries. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it may not be possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to vaccine exposure.

The following adverse events were included based on one or more of the following factors: severity, frequency of reporting, or strength of evidence for a causal relationship to Adacel.

- **Immune system disorders**
 - Anaphylactic reaction, hypersensitivity reaction (angioedema, edema, rash, hypotension)
- **Nervous system disorders**
 - Paresthesia, hypoesthesia, Guillain-Barré syndrome, brachial neuritis, facial palsy, convulsion, syncope, myelitis
- **Cardiac disorders**
 - Myocarditis
- **Skin and subcutaneous tissue disorders**
 - Pruritus, urticaria
- **Musculoskeletal and connective tissue disorders**
 - Myositis, muscle spasm

- **General disorders and administration site conditions**

- Large injection site reactions (>50 mm), extensive limb swelling from the injection site beyond one or both joints

- Injection site bruising, injection site nodule, sterile abscess, Arthus hypersensitivity

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Concomitant Vaccine Administration

When Adacel is administered concomitantly with other injectable vaccines or Tetanus Immune Globulin, they should be given with separate syringes and at different injection sites. Adacel should not be mixed with any other vaccine in the same syringe or vial.

Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (TIV)

In a clinical study Adacel (first vaccination) was administered concomitantly with a US-licensed trivalent inactivated influenza vaccine (TIV). [See *ADVERSE REACTIONS (6.1)* and *CLINICAL STUDIES (14)*.]

No interference in tetanus and diphtheria seroprotection rates and responses to influenza vaccine, detoxified pertussis toxin (PT), fimbriae types 2 and 3 (FIM) or filamentous hemagglutinin (FHA) were observed when Adacel vaccine was administered concomitantly with TIV compared to separate administration. A lower pertactin (PRN) GMC was observed when Adacel was administered concomitantly with TIV compared to separate administration.

7.2 Immunosuppressive Treatments

Immunosuppressive therapies, including irradiation, antimetabolites, alkylating agents, cytotoxic drugs and corticosteroids (used in greater than physiologic doses), may reduce the immune response to vaccines. [See *WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.6)*.]

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to Adacel during pregnancy. Women who receive Adacel during pregnancy are encouraged to contact directly, or have their healthcare professional contact, Sanofi Pasteur Inc. at 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) or online at <https://www.sanofipasteur-pregnancyregistry.com>.

Risk Summary

All pregnancies have a risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Available data suggest the rates of major birth defects and miscarriage in women who receive Adacel within 30 days prior to pregnancy or during pregnancy are consistent with estimated background rates. (See *Human Data*)

Two developmental toxicity studies were performed in female rabbits given 0.5 mL (a single human dose) of Adacel twice prior and during gestation. The studies revealed no evidence of harm to the fetus due to Adacel. (See *Animal Data*)

Data

Human Data

A retrospective passive surveillance study (NCT00258882) included women who received Adacel during pregnancy (n=225) and controls (n=675) matched by age and date of first positive pregnancy test. Of the 225 Adacel recipients, 39 women received Adacel within two weeks prior to the date of their last menstrual period (LMP), 110 were vaccinated during the 1st trimester (< 12 weeks gestation), 33 during the 2nd trimester (12 to < 27 weeks gestation), 14 in 3rd trimester (11 from 27 to <36 weeks gestation and 3 from ≥36 weeks gestation), and 29 were unknown. There were 21 reports of spontaneous abortion (9.3%) and 15 congenital anomalies (6.7%) in the Adacel exposed group, and 102 spontaneous abortions (15%) and 57 congenital anomalies (8.4%) in the control group. An assessment of data from the ongoing pregnancy registry included 1236 prospective reports of exposure to Adacel during pregnancy since 10 June 2005 through 16 October 2022. Among the 286 reports with known pregnancy outcomes, 118 women were exposed to Adacel in the first trimester with 1 congenital anomaly and 14 spontaneous abortions; 54 women were exposed to Adacel in the second trimester with one congenital anomaly; 114 women were exposed to Adacel in the third trimester with 2 congenital anomalies; 76 women were exposed to Adacel at an unknown trimester with 1 congenital anomaly. The rates of assessed outcomes in the prospective population were consistent with estimated background rates.

Animal Data

The effect of Adacel on embryo-fetal and pre-weaning development was evaluated in two developmental toxicity studies in female rabbits. Animals were administered 0.5 mL (a single human dose) of Adacel twice prior to gestation, during the period of organogenesis (gestation day 6) and later during pregnancy on gestation day 29. No adverse effects on pregnancy, parturition, lactation, embryo-fetal or pre-weaning development were observed. There were no vaccine related fetal malformations or other evidence of teratogenesis noted in this study.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether Adacel vaccine components are excreted in human milk. Data are not available to assess the effect of administration of Adacel on breast-fed infants or on milk production/excretion.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Adacel and any potential adverse effects on the breastfed child from Adacel or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

8.4 Pediatric Use

Adacel is not approved for individuals less than 10 years of age. Safety and effectiveness of Adacel in persons less than 10 years of age in the U.S. have not been established.

8.5 Geriatric Use

Adacel is not approved for use in individuals 65 years of age and older.

In a clinical study, individuals 65 years of age and older received a single dose of Adacel. Based on prespecified criteria, persons 65 years of age and older who received a dose of Adacel had lower geometric mean concentrations of antibodies to PT, PRN and FIM when compared to infants who had received a primary series of DAPTACEL[®], Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (DTaP). [See *CLINICAL STUDIES (14)* for description of DAPTACEL.]

11 DESCRIPTION

Adacel is a sterile isotonic suspension of tetanus and diphtheria toxoids and pertussis antigens adsorbed on aluminum phosphate, for intramuscular injection.

Each 0.5 mL dose contains 5 Lf tetanus toxoid (T), 2 Lf diphtheria toxoid (d), and acellular pertussis antigens [2.5 mcg detoxified pertussis toxin (PT), 5 mcg filamentous hemagglutinin (FHA), 3 mcg pertactin (PRN), 5 mcg fimbriae types 2 and 3 (FIM)]. Other ingredients per 0.5 mL dose include 1.5 mg aluminum phosphate (0.33 mg aluminum) as the adjuvant, ≤5 mcg residual formaldehyde, <50 ng residual glutaraldehyde and 3.3 mg (0.6% v/v) 2-phenoxyethanol (not as a preservative). The antigens are the same as those in DAPTACEL; however, Adacel is formulated with reduced quantities of diphtheria and detoxified PT.

The acellular pertussis vaccine components are produced from *Bordetella pertussis* cultures grown in Stainer-Scholte medium (2) modified by the addition of casamino acids and dimethyl-beta-cyclodextrin. PT, FHA and PRN are isolated separately from the supernatant culture medium. FIM are extracted and copurified from the bacterial cells. The pertussis antigens are purified by sequential filtration, salt-precipitation, ultrafiltration and chromatography. PT is detoxified with glutaraldehyde, FHA is treated with formaldehyde, and the residual aldehydes are removed by ultrafiltration. The individual antigens are adsorbed onto aluminum phosphate.

The tetanus toxin is produced from *Clostridium tetani* grown in modified Mueller-Miller casamino acid medium without beef heart infusion. (3) Tetanus toxin is detoxified with formaldehyde and purified by ammonium sulfate fractionation and diafiltration. *Corynebacterium diphtheriae* is grown in modified Mueller's growth medium. (4) After purification by ammonium sulfate fractionation, diphtheria toxin is detoxified with formaldehyde and diafiltered.

The adsorbed diphtheria, tetanus and acellular pertussis components are combined with aluminum phosphate (as adjuvant), 2-phenoxyethanol (not as a preservative) and water for injection. Adacel does not contain a preservative.

In the guinea pig potency test, the tetanus component induces at least 2 neutralizing units/mL of serum and the diphtheria component induces at least 0.5 neutralizing units/mL of serum. The potency of the acellular pertussis vaccine components is evaluated by the antibody response of immunized mice to detoxified PT, FHA, PRN and FIM as measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Diphtheria and tetanus toxoids are individually adsorbed onto aluminum phosphate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tetanus

Tetanus is a disease manifested primarily by neuromuscular dysfunction caused by a potent exotoxin released by *C tetani*.

Protection against disease is due to the development of neutralizing antibodies to tetanus toxin. A serum tetanus antitoxin level of at least 0.01 IU/mL, measured by neutralization assay is considered the minimum protective level. (5) (6)

Diphtheria

Diphtheria is an acute toxin-mediated disease caused by toxigenic strains of *C diphtheriae*. Protection against disease is due to the development of neutralizing antibodies to diphtheria toxin. A serum diphtheria antitoxin level of 0.01 IU/mL is the lowest level giving some degree of protection. Antitoxin levels of at least 0.1 IU/mL are generally regarded as protective. (5) Levels of 1.0 IU/mL have been associated with long-term protection. (7)

Pertussis

Pertussis (whooping cough) is a respiratory disease caused by *B pertussis*. This Gram-negative coccobacillus produces a variety of biologically active components, though

their role in either the pathogenesis of, or immunity to, pertussis has not been clearly defined.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Adacel has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential, or impairment of male fertility.

14 CLINICAL STUDIES

The effectiveness of the tetanus toxoid and diphtheria toxoid used in Adacel was based on the immune response to these antigens compared to a US licensed Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed For Adult Use (Td) vaccine manufactured by Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA. The primary measures for immune response to the diphtheria and tetanus toxoids were the percentage of participants attaining an antibody level of at least 0.1 IU/mL.

The effectiveness of the pertussis antigens used in Adacel was evaluated based on a comparison of pertussis antibody levels achieved in recipients of Adacel with those obtained in infants after three or four doses of DAPTACEL. For the first dose of Adacel, the comparisons were to infants who received three doses of DAPTACEL in the Sweden I Efficacy trial. For the second dose of Adacel, for the evaluation of FHA, PRN, and FIM antibody levels, the comparisons were to infants who received three doses of DAPTACEL in the Sweden I Efficacy trial; for evaluation of PT antibody levels, the comparison was to infants who received four doses of DAPTACEL in a US safety and immunogenicity study (Study NCT00255047). In the Sweden I Efficacy Trial, three doses of DAPTACEL vaccine were shown to confer a protective efficacy of 84.9% (95% CI: 80.1%, 88.6%) against WHO defined pertussis (21 days of paroxysmal cough with laboratory-confirmed *B pertussis* infection or epidemiological link to a confirmed case). The protective efficacy against mild pertussis (defined as at least one day of cough with laboratory-confirmed *B pertussis* infection) was 77.9% (95% CI: 72.6%, 82.2%). (8)

In addition, the ability of Adacel to elicit a booster response (defined as rise in antibody concentration after vaccination) to the tetanus, diphtheria and pertussis antigens following vaccination was evaluated.

14.1 Immunological Evaluation in Adolescents and Adults, 11 through 64 Years of Age Following a First Vaccination with Adacel (Td506)

Study Td506 was a comparative, multi-center, randomized, observer-blind, controlled trial which enrolled 4,480 participants; 2,053 adolescents (11-17 years of age) and 2,427 adults (18-64 years of age). Enrollment was stratified by age to ensure adequate representation across the entire age range. Participants had not received a tetanus or diphtheria toxoid containing vaccine within the previous 5 years. After enrollment participants were randomized to receive one dose of either Adacel or Td vaccine. A total of 4,461 randomized participants were vaccinated. The per-protocol immunogenicity subset included 1,270 Adacel recipients and 1,026 Td vaccine recipients. Sera were obtained before and approximately 35 days after vaccination. [Blinding procedures for safety assessments are described in *ADVERSE REACTIONS* (6).]

Demographic characteristics were similar within age groups and between the vaccine groups. A total of 76% of the adolescents and 1.1% of the adults reported a history of receiving 5 previous doses of diphtheria-tetanus-pertussis containing vaccines. Anti-tetanus and anti-diphtheria seroprotection rates (≥0.1 IU/mL) and booster response rates were comparable between Adacel and Td vaccines. (See Table 4 and Table 5.) Adacel induced pertussis antibody levels that were non-inferior to those of Swedish infants who received three doses of DAPTACEL vaccine (Sweden I Efficacy Study). (See Table 6.) Acceptable booster responses to each of the pertussis antigens were also demonstrated, i.e., the percentage of participants with a booster response exceeded the predefined lower limit. (See Table 7.)

Table 4: Pre-vaccination and Post-vaccination Antibody Responses and Booster Response Rates to Tetanus Toxoid Following a First Vaccination with Adacel Vaccine as Compared to Td Vaccine in Adolescents and Adults 11 through 64 Years of Age (Td506)

Age Group (years)	Vaccine	N	Anti-Tetanus toxoid (IU/mL)	Anti-Tetanus toxoid (IU/mL)	Anti-Tetanus toxoid (IU/mL)	Anti-Tetanus toxoid (IU/mL)	Anti-Tetanus toxoid (IU/mL)
			Pre-vaccination	Pre-vaccination	1 Month Post-vaccination	1 Month Post-vaccination	1 Month Post-vaccination
			% ≥0.10 (95% CI)	% ≥1.0 (95% CI)	% ≥0.10 (95% CI)	% ≥1.0 (95% CI)	% Booster† (95% CI)
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)
11-17	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)
18-64	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 = number of participants in the per-protocol population with available data.

†Booster response is defined as: A 4-fold rise in antibody concentration, if the pre-vaccination concentration was equal to or below the cut-off value and a 2-fold rise in antibody concentration if the pre-vaccination concentration was above the cut-off value. The cut-off value for tetanus was 2.7 IU/mL.

‡Seroprotection rates at ≥0.10 IU/mL and booster response rates to Adacel were non-inferior to Td vaccine (upper limit of the 95% CI on the difference for Td vaccine minus Adacel <10%).

§Seroprotection rates at ≥1.0 IU/mL were not prospectively defined as a primary endpoint.

¶Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed manufactured by Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA.

Table 5: Pre-vaccination and Post-vaccination Antibody Responses and Booster Response Rates to Diphtheria Toxoid Following a First Vaccination with Adacel as Compared to Td Vaccine in Adolescents and Adults 11 through 64 Years of Age (Td506)

Age Group (years)	Vaccine	N [†]	Anti-Diphtheria toxin (IU/mL) Pre-vaccination % ≥0.10 (95% CI)	Anti-Diphtheria toxin (IU/mL) Pre-vaccination % ≥1.0 (95% CI)	Anti-Diphtheria toxin (IU/mL) 1 Month Post-vaccination % ≥0.10 (95% CI)	Anti-Diphtheria toxin (IU/mL) 1 Month Post-vaccination % ≥1.0 (95% CI)	Anti-Diphtheria toxin (IU/mL) 1 Month Post-vaccination % Booster [†] (95% CI)
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)
11-17	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)
18-64	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 = number of participants in the per-protocol population with available data.

†Booster response is defined as: A 4-fold rise in antibody concentration, if the pre-vaccination concentration was equal to or below the cut-off value and a 2-fold rise in antibody concentration if the pre-vaccination concentration was above the cut-off value. The cut-off value for diphtheria was 2.56 IU/mL.

‡Seroprotection rates at ≥0.10 IU/mL and booster response rates to Adacel were non-inferior to Td vaccine (upper limit of the 95% CI on the difference for Td vaccine minus Adacel <10%).

§Seroprotection rates at ≥1.0 IU/mL were not prospectively defined as a primary endpoint.

¶Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed manufactured by Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA.

Table 6: Ratio of Pertussis Antibody Geometric Mean Concentrations (GMCs) Observed One Month Following a First Vaccination with Adacel in Adolescents and Adults 11 through 64 Years of Age Compared with Those Observed in Infants One Month Following Vaccination at 2.4 and 6 Months of Age in the Efficacy Trial with DAPTACEL (Sweden I Efficacy Study)

	Adolescents 11-17 Years of Age Adacel [†] /DAPTACEL [‡] GMC Ratio (95% CIs)	Adults 18-64 Years of Age Adacel [§] /DAPTACEL [‡] GMC Ratio (95% CIs)
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) [¶]

*Antibody GMCs, measured in arbitrary ELISA units were calculated separately for infants, adolescents and adults.

†N = 524 to 526, number of adolescents in the per-protocol population with available data for Adacel.

‡N = 80, number of infants who received DAPTACEL with available data post dose 3 (Sweden Efficacy I).

§N = 741, number of adults in the per-protocol population with available data for Adacel.

¶GMC following Adacel was non-inferior to GMC following DAPTACEL (lower limit of 95% CI on the ratio of GMC for Adacel divided by DAPTACEL >0.67).

Table 7: Booster Response Rates to the Pertussis Antigens Observed One Month Following a First Vaccination with Adacel in Adolescents and Adults 11 through 64 Years of Age

	Adolescents 11-17 Years of Age N	Adolescents 11-17 Years of Age % (95% CI)	Adults 18-64 Years of Age N	Adults 18-64 Years of Age % (95% CI)	Predefined Acceptable Rates [†] % [‡]
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

Table 7: Booster Response Rates to the Pertussis Antigens Observed One Month Following a First Vaccination with Adacel in Adolescents and Adults 11 through 64 Years of Age (continued)

	Adolescents 11-17 Years of Age N	Adolescents 11-17 Years of Age % (95% CI)	Adults 18-64 Years of Age N	Adults 18-64 Years of Age % (95% CI)	Predefined Acceptable Rates [†] % [‡]
Anti-FIM	526	94.9 (92.6, 96.6)	739	85.9 (83.2, 88.4)	82.4

*N = number of participants in the per-protocol population with available data.

†The acceptable response rate for each antigen was defined as the lower limit of the 95% CI for the rate being no more than 10% lower than the response rate observed in previous clinical trials.

‡A booster response for each antigen was defined as a 4-fold rise in antibody concentration if the pre-vaccination concentration was equal to or below the cut-off value and a 2-fold rise in antibody concentration if the pre-vaccination concentration was above the cut-off value. The cut-off values for pertussis antigens were established based on antibody data from both adolescents and adults in previous clinical trials. The cut-off values were 85 EU/mL for PT, 170 EU/mL for FHA, 115 EU/mL for PRN and 285 EU/mL for FIM.

Study NCT01311557 assessed the comparative immunogenicity of a first vaccination with Adacel administered to adolescents (10 to <11 years of age and 11 to <12 years of age) [See *ADVERSE REACTIONS* (6.1).] In this study non-inferiority was demonstrated for booster responses to tetanus and diphtheria toxoids, GMCs to the pertussis antigens (PT, FHA, PRN and FIM) and booster responses to the pertussis antigens PT, FHA and PRN. For FIM, non-inferiority was not demonstrated as the lower bound of the 95% CI of the difference in booster response rates (-5.96%) did not meet the predefined criterion (>-5% when the booster response in the older age group was >95%).

14.2 Immunological Evaluation in Adults, 18 through 64 Years of Age Following a Second Vaccination with Adacel

In study NCT01439165 [See *ADVERSE REACTIONS* (6.1).], subjects 18 to 64 years of age who had received a dose of Adacel 8-12 years previously, were randomized to receive a second dose of Adacel or Td vaccine (Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed manufactured by Sanofi Pasteur, Limited). Blood samples for immunogenicity analyses were obtained from participants pre-vaccination and approximately 28 days post-vaccination. The per-protocol analysis set was used for all immunogenicity analyses, and included 948 participants in the Adacel group and 317 participants in the Td control vaccine group. Of the study participants, 35% were male. Of subjects who reported a racial/ethnic demographic, 95% were Caucasian, 2% Black, 0.5% American Indian or Alaska native, 1% Asian and 1.5% were of mixed or other origin.

A tetanus antitoxoid level of ≥0.1 IU/mL, measured by the ELISA used in this study was considered protective. An anti-diphtheria anti-toxin level of ≥0.1 IU/mL was considered protective. Pre-vaccination and post-vaccination seroprotection rates and booster response rates are presented in Table 8.

Table 8: Pre-vaccination and Post-vaccination Seroprotection Rates and Booster Response Rates to Tetanus Toxoid and Diphtheria Toxoid Following a Second Vaccination with Adacel Compared to Td Vaccine in Persons 18 through 64 Years of Age, Per Protocol Analysis Set

	Vaccine	N	Pre-vaccination ≥ 0.1 IU/mL (95% CI)	Pre-vaccination ≥ 1.0 IU/mL (95% CI)	1 month post-vaccination ≥ 0.1 IU/mL (95% CI) [†]	1 month post-vaccination ≥ 1.0 IU/mL (95% CI) [‡]	1 month post-vaccination %Booster [§] (95% CI)
Anti- Tetanus Toxoid (ELISA - IU/mL)	Adacel	944-948	97.2 (96.0; 98.2)	62.3 (59.1; 65.4)	100.0 (99.6; 100.0)	99.9 (99.4; 100.0)	74.5 [¶] # (71.6; 77.2)
Anti- Tetanus Toxoid (ELISA - IU/mL)	Td [¶] Adsorbed	315-317	96.5 (93.8; 98.2)	63.8 (58.2; 69.1)	100.0 (98.8; 100.0)	100.0 (98.8; 100.0)	81.6 [¶] # (76.9; 85.7)
Anti- Diphtheria Toxin (ELISA - IU/mL)	Adacel	945-948	84.7 (82.2; 86.9)	29.1 (26.2; 32.1)	99.8 (99.2; 100.0)	94.9 (93.3; 96.2)	83.2 [¶] # (80.6; 85.5)
Anti- Diphtheria Toxin (ELISA - IU/mL)	Td [¶] Adsorbed	315-317	83.8 (79.3; 87.7)	29.8 (24.8; 35.2)	99.4 (97.7; 99.9)	94.0 (90.8; 96.4)	84.1 [¶] # (79.6; 88.0)

*N = number of participants in the per-protocol population with available data.

[†]Seroprotection rates at ≥ 0.10 IU/mL for Adacel were non-inferior to Td for diphtheria toxin and tetanus toxoid (upper limit of the 95% CI on the difference for Td vaccine minus Adacel $< 10\%$).

[‡]Seroprotection rates at ≥ 1.0 IU/mL were not prospectively defined as a primary or secondary endpoint.

[§]Booster response is defined as a minimum rise in antibody concentration from pre to post-vaccination. The minimum rise is at least 2 times if the pre-vaccination concentration is above the cutoff value, or at least 4 times if it is at or below the cutoff value. The cutoff values for tetanus and diphtheria are 2.7 IU/mL and 2.56 IU/mL, respectively.

[¶]n/M: defines the number n of participants with booster response / the number M of subjects with available data to evaluate booster response. There were (n/M) 703/944, 257/315, 786/945 and 265/315 for Adacel/Tetanus, Td Adsorbed/Tetanus, Adacel/Diphtheria, and Td Adsorbed/Diphtheria, respectively.

#Booster response rates for tetanus toxoid in Adacel did not meet the pre-specified non-inferiority criteria.

[¶]Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed manufactured by Sanofi Pasteur Limited, Toronto, Ontario, Canada.

For all pertussis antigens (PT, FHA, PRN and FIM), post-vaccination anti-pertussis GMCs in the Adacel group were non-inferior to GMCs induced by 3 or 4 doses of DAPTACEL in historical studies as are presented in Table 9.

Table 9: Ratio of Pertussis Antibody Geometric Mean Concentrations (GMCs) Observed One Month Following a Second Vaccination with Adacel in Adults Compared with Those Observed in Infants One Month following Vaccination with 3 or 4 Doses of DAPTACEL (Per-Protocol Analysis Set)

Antigen	N	Adacel GMC (EU/mL)	Adacel (95% CI)	N	DAP-TACEL GMC (EU/mL)	DAP-TACEL (95% CI)	Adacel/DAP-TACEL GMC Ratio	(95% CI) [†]
PT	935	102	(94.9; 110)	366	98.1	(90.9; 106)	1.04	(0.92; 1.18)
FHA	948	209	(200; 217)	80	39.9	(34.6; 46.1)	5.22	(4.51; 6.05)
PRN	948	318	(302; 334)	80	108	(91.4; 128)	2.94	(2.46; 3.51)
FIM	948	745	(711; 781)	80	341	(270; 431)	2.18	(1.84; 2.60)

[†]DAPTACEL: Historical controls who received DAPTACEL in Sanofi Pasteur studies. PT antibody GMC were compared to GMC following 4 doses of DAPTACEL in NCT00255047. FHA, PRN and FIM antibody GMCs were compared to GMCs following 3 doses of Daptacel in the Sweden I Efficacy trial.

[†]For each pertussis antigen, non-inferiority was demonstrated if the lower limit of the 2-sided 95% CI of the GMC ratio (Adacel divided by the historical control) was > 0.66 .

Booster response rates for PT and FHA were non-inferior in Adacel participants compared to pre-specified criteria for booster response rates, but non-inferiority was not achieved for PRN and FIM booster response rates (See Table 10).

Table 10: Comparison of Booster Response Rates for Pertussis Antigens Following a Second Vaccination with Adacel (Per-Protocol Analysis Set)

Antigen	Adacel (N=948)	Adacel (N=948)	Pre-specified criteria for Booster Response Rates [†]	Adacel minus Pre-specified Booster Response Rates [†]	Adacel minus Pre-specified Booster Response Rates [†]
Antigen	n/M	% (95% CI)	%	Difference (%)	(95% CI) [‡]
PT	693/894	77.5 (74.6; 80.2)	61.4	16.12	(13.27; 18.73)
FHA	651/945	68.9 (65.8; 71.8)	73.1	-4.21	(-7.23; -1.34)
PRN	617/945	65.3 (62.2; 68.3)	83.9	-18.61	(-21.7; -15.6)

Table 10: Comparison of Booster Response Rates for Pertussis Antigens Following a Second Vaccination with Adacel (Per-Protocol Analysis Set) (continued)

Antigen	Adacel (N=948)	Adacel (N=948)	Pre-specified criteria for Booster Response Rates [†]	Adacel minus Pre-specified Booster Response Rates [†]	Adacel minus Pre-specified Booster Response Rates [†]
Antigen	n/M	% (95% CI)	%	Difference (%)	(95% CI) [‡]
FIM	537/945	56.8 (53.6; 60.0)	75.9	-19.07	(-22.3; -16.0)

N = number of subjects analyzed according to Per-Protocol Analysis Set

M = number of subjects with available data for the considered endpoint

n = number of subjects fulfilling the item listed in the first column

*Booster response is defined as a minimum rise in antibody concentration from pre to post-vaccination. The minimum rise is at least 2-fold if the pre-vaccination concentration is above the cutoff value, or at least 4-fold if it is at or below the cutoff value. The cutoff values for Study NCT01439165 for the pertussis antigens are: 93 EU/mL for PT, 170 EU/mL for FHA, 115 EU/mL for PRN, and 285 EU/mL for FIM.

[†]Pre-specified criteria for booster response rates were derived from participants 21 to < 65 years of age who received Adacel in Study Td506.

[‡]Non-inferiority in booster response rate for each pertussis antigen was demonstrated if the lower limit of the 2-sided 95% CI of the difference of booster response rates between participants receiving Adacel in Study NCT01439165 and expected booster response rates based on Study Td506 was $> -10\%$.

14.3 Study in Pregnant Women

The effectiveness of Adacel immunization during the third trimester of pregnancy to prevent pertussis among infants younger than 2 months of age was assessed based on a re-analysis of the Adacel-relevant data (Study NCT05040802) from an observational study of Tdap vaccine effectiveness in the United States (9). This matched case-control study included pertussis cases reported from 2011 through 2014 in infants born at ≥ 37 weeks gestation and ≥ 2 days old. A case of pertussis was defined as the onset of cough illness and at least one of the following: laboratory-confirmation (culture or PCR) of pertussis, epidemiological linkage to a laboratory-confirmed case, or clinically-compatible illness (cough ≥ 2 weeks with paroxysms, inspiratory whoop or post-tussive vomiting) in an infant < 2 months old. NCT05040802 included a total of 596 infants (179 cases of pertussis and 417 controls without pertussis), the mean age was 4.2 (SD, 2.5) weeks, and 45.7% were non-Hispanic. For the vaccine effectiveness re-analysis, a conditional logistic regression model controlling for infant's age and maternal education, was fit to data from 101 cases (including 5 infants whose mothers received Adacel during the third trimester and ≥ 14 days before delivery) and 171 controls (including 27 infants whose mothers received Adacel during the third trimester and ≥ 14 days before delivery) matched by birth hospital. This resulted in a vaccine effectiveness estimate of 88.0% (95% CI: 43.8, 97.4) for vaccination during the third trimester and ≥ 14 days before delivery.

14.4 Immune Responses to Pertussis Vaccination in Infants Born to Mothers Who Received Adacel During Pregnancy

Published studies have reported diminished immune responses to pertussis antigens in DTaP-containing vaccines administered to infants whose mothers received Adacel during the third trimester of pregnancy compared with infants whose mothers did not receive

Adacel during the third trimester of pregnancy (10, 11). Whether the diminished immune responses observed in vaccinated infants whose mothers received Adacel during pregnancy result in diminished effectiveness of pertussis vaccination in infants is unknown.

14.5 Concomitant Hepatitis B Vaccine Administration

The concomitant use of Adacel (first vaccination) and hepatitis B (Hep B) vaccine (Recombivax HB[®], 10 mcg per dose using a two-dose regimen, manufactured by Merck and Co., Inc.) was evaluated in a multi-center, open-labeled, randomized, controlled study that enrolled 410 adolescents, 11 through 14 years of age inclusive. One group received Adacel and Hep B vaccines concurrently (N = 206). The other group (N = 204) received Adacel at the first visit, then 4-6 weeks later received Hep B vaccine. The second dose of Hep B vaccine was given 4-6 weeks after the first dose. Serum samples were obtained prior to and 4-6 weeks after Adacel administration, as well as 4-6 weeks after the 2nd dose of Hep B for all participants. No interference was observed in the immune responses to any of the vaccine antigens when Adacel and Hep B vaccines were given concurrently or separately. [See *ADVERSE REACTIONS* (6.1).]

14.6 Concomitant Influenza Vaccine Administration

The concomitant use of Adacel (first vaccination) and trivalent inactivated influenza vaccine (TIV, Fluzone[®], manufactured by Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA) was evaluated in a multi-center, open-labeled, randomized, controlled study conducted in 720 adults, 19-64 years of age inclusive. In one group, participants received Adacel and TIV vaccines concurrently (N = 359). The other group received TIV at the first visit, then 4-6 weeks later received Adacel (N = 361). Sera were obtained prior to and 4-6 weeks after Adacel, as well as 4-6 weeks after the TIV. The immune responses were comparable for concurrent and separate administration of Adacel and TIV vaccines for diphtheria (percent of participants with seroprotective concentration ≥ 0.10 IU/mL and booster responses), tetanus (percent of participants with seroprotective concentration ≥ 0.10 IU/mL), pertussis antigens (booster responses and GMCs except lower PRN GMC in the concomitant group, lower bound of the 90% CI was 0.61 and the prespecified criterion was ≥ 0.67) and influenza antigens (percent of participants with hemagglutination-inhibition [HI] antibody titer $\geq 1:40$ IU/mL and ≥ 4 -fold rise in HI titer). Although tetanus booster response rates were significantly lower in the group receiving the vaccines concurrently versus separately, greater than 98% of participants in both groups achieved seroprotective levels of ≥ 0.1 IU/mL. [See *ADVERSE REACTIONS* (6.1).]

15 REFERENCES

- 1 Stratton KR, et al, editors. Adverse events associated with childhood vaccines; evidence bearing on causality. Washington: National Academy Press; 1994. p. 67-117.
- 2 Stainer DW, et al. A simple chemically defined medium for the production of phase I Bordetella pertussis. J Gen Microbiol 1970;63:211-20.
- 3 Mueller JH, et al. Variable factors influencing the production of tetanus toxin. J Bacteriol 1954;67(3):271-7.
- 4 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.
- 5 FDA. Department of Health and Human Services (DHHS). Biological products bacterial vaccines and toxoids; implementation of efficacy review; proposed rule. Fed Reg 1985;50(240):51002-117.
- 6 Wassilak SGF, et al. Tetanus toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2008. p. 805-39.
- 7 Vitek CR and Wharton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2008. p. 139-56.
- 8 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.
- 9 Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. Pediatrics. 2015;136(4):635-41.
- 10 Halperin, SA et al. A randomized controlled trial of the safety and immunogenicity of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine immunization during pregnancy and subsequent infant immune response. Clin Infect Dis. 2018;67(7):1063-71.
- 11 Munoz, FM et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;311(17):1760-9.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Syringe, without needle, single-dose – NDC 49281-400-89 (not made with natural rubber latex); in package of 5 syringes, NDC 49281-400-20.

Vial, single-dose – NDC 49281-400-58; in package of 5 vials; NDC 49281-400-05. The vial stopper is not made with natural rubber latex. Discard unused portion in vial.

Vial, single-dose – NDC 49281-400-58; in package of 10 vials; NDC 49281-400-10. The vial stopper is not made with natural rubber latex. Discard unused portion in vial.

Not all pack sizes may be marketed.

Adacel should be stored at 2°C to 8°C (35°F to 46°F). DO NOT FREEZE. Product which has been exposed to freezing should not be used. Do not use after expiration date shown on the label.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Before administration of Adacel, healthcare providers should inform the patient, parent or guardian of the benefits and risks of the vaccine and the importance of receiving recommended booster dose unless a contraindication to further immunization exists.

The healthcare provider should inform the patient, parent or guardian about the potential for adverse reactions that have been temporally associated with Adacel or other vaccines containing similar components. The healthcare provider should provide the Vaccine Information Statements (VISs) that are required by the National Childhood Vaccine Injury Act of 1986 to be given with each immunization. The patient, parent or guardian should be instructed to report any serious adverse reactions to their healthcare provider.

Pregnancy Exposure Registry

[See *USE IN SPECIFIC POPULATIONS* (8.1).]

Manufactured by:
Sanofi Pasteur Limited
Toronto Ontario Canada

Distributed by:
Sanofi Pasteur Inc.
Swiftwater PA 18370 USA

Adacel[®] is a registered trademark of Sanofi, its affiliates, and its subsidiaries.

© 2024, Sanofi Pasteur Inc - All rights reserved

R17-0624 USA

Patient Information Sheet

Adacel[®]

Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed

Please read this information before vaccination with Adacel vaccine. This summary is not intended to take the place of talking with your healthcare provider. If you have questions or would like more information, please talk with your healthcare provider.

What is Adacel vaccine?

Adacel vaccine is a vaccine that helps protect against tetanus, diphtheria, and pertussis diseases in people who are 10 through 64 years of age. It cannot cause tetanus, diphtheria, or pertussis. Adacel vaccine may not protect all people getting the vaccine.

Adacel given during the third trimester of pregnancy helps the pregnant woman create antibodies against the bacteria that cause whooping cough (pertussis) that are passed to her baby before birth. These antibodies help protect the baby against whooping cough during the first few months of life.

Tetanus, also called "lockjaw", can cause severe muscle spasms making it difficult for a person to open their mouth or swallow. You can get tetanus through a cut or wound.

Diphtheria can cause throat, lung and skin infections leading to severe complications that affect the lungs, heart and nervous system.

Pertussis, also called "whooping cough," causes coughing fits that can affect breathing. Diphtheria and pertussis are spread from person to person.

Who should not get Adacel vaccine?

You should not get Adacel vaccine if you:

- had a severe allergic reaction to a previous tetanus vaccine, diphtheria vaccine, pertussis vaccine, or any component of Adacel vaccine.
- were told you have an "encephalopathy", which is a kind of brain disease or malfunction, after receiving a previous dose of a pertussis vaccine.
- are younger than 10 years old or older than 64 years of age.

What should I tell my healthcare provider before I or my child gets Adacel vaccine?

Tell your healthcare provider if you or your child:

- had severe injection site pain or swelling after a prior tetanus, diphtheria, or pertussis vaccination.
- had Guillain-Barré syndrome, a nerve disease causing severe muscle weakness, after getting a vaccine.
- have a brain disorder or brain disease that is not stable.
- are pregnant or nursing.
- had a tetanus, diphtheria, or pertussis vaccine within the last 5 years.

Fainting can occur around the time of vaccination with Adacel or other vaccines. Tell your healthcare provider if you or your child has fainted in connection with any previous vaccination.

How is Adacel vaccine given?

Adacel is a single shot that is given into the muscle of the upper arm.

What are the possible side effects of Adacel vaccine?

The most common side effects of Adacel vaccine are:

- pain, redness and swelling where you got the shot
- headache
- body ache
- tiredness
- fever

These are not all the possible side effects of Adacel vaccine. You may ask your healthcare provider for a list of side effects that is available to healthcare professionals.

If you or your child experience side effects that concern you, call your healthcare provider for medical advice. You may report side effects to VAERS at 1-800-822-7967 or <http://vaers.hhs.gov>.

What ingredients are in Adacel vaccine?

Adacel vaccine contains noninfectious tetanus, diphtheria, and pertussis proteins, aluminum phosphate, 2-phenoxyethanol, and residual amounts of formaldehyde and glutaraldehyde.

Adacel vaccine does not contain preservatives.

Manufactured by:

Sanofi Pasteur Limited

Toronto Ontario Canada

Distributed by:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 USA

R13-1220 USA

TRDAP-FPLR-SL-JUN24

Rx Only