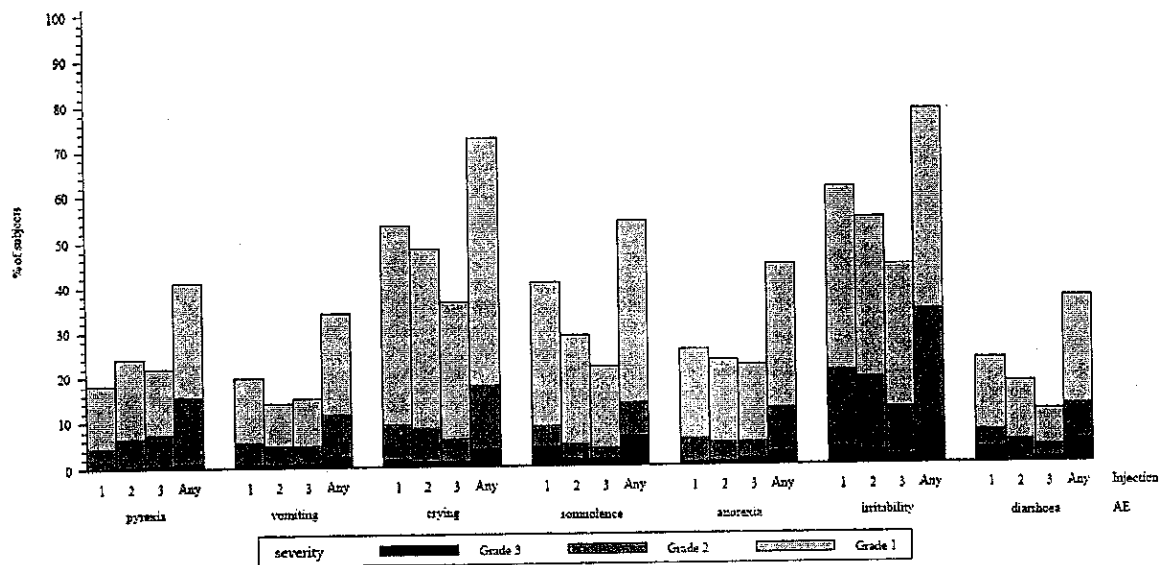


**Figura 5.5: Reacciones sistémicas solicitadas tras cualquiera de las vacunaciones primarias con Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; SafAS**



Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, figura 3.

Como se muestra en la figura 5.5, de todas las reacciones sistémicas solicitadas, la irritabilidad y el llanto fueron las informadas con más frecuencia después de cualquier dosis (78,6 % y 72,7 %, respectivamente) y después de cada dosis (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, tablas 2.25 y 2.31). Los índices de incidencia tras cada dosis disminuyeron con las dosis sucesivas (<61,5 % y <53,5 %, respectivamente después de la dosis 1; 54,7 % y 48,1 % después de la dosis 2; 44,1 % y 36,3 % después de la dosis 3 para irritabilidad y llanto, respectivamente).

Para todas las reacciones sistémicas solicitadas, se informaron reacciones de grado 1 con más frecuencia que las de grado 2 o grado 3 después de cada inyección. El 7,7 % y el 4,0 % de los sujetos informaron irritabilidad y llanto de grado 3, respectivamente, tras cualquier dosis. La irritabilidad y el llanto fueron seguidos por la somnolencia y la anorexia, en cuanto a la frecuencia observada. Para la somnolencia y la anorexia, los índices de incidencia tras cada dosis disminuyeron con las dosis sucesivas (somnolencia: 40,8 % después de la dosis 1; 28,9 % después de la dosis 2; 21,9 % después de la dosis 3; anorexia: 25,7 % después de la dosis 1; 23,3 % después de la dosis 2; 22,4 % después de la dosis 3). Las 2 reacciones sistémicas solicitadas menos representadas fueron la pirexia y el vómito, respectivamente. El 37,0 % de los sujetos del estudio A3L02 informó diarrea (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.3.2.2.7).

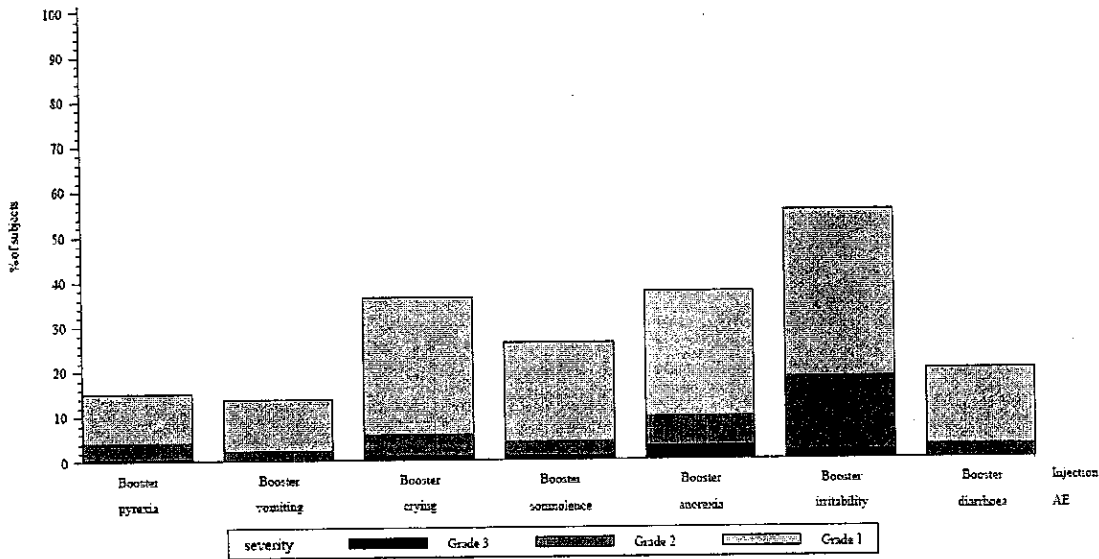
*Hexaxim (refuerzo)*

El 55,4 % y el 36,5 % de los sujetos que recibieron un refuerzo de Hexaxim informaron irritabilidad y llanto, respectivamente. De estos, el 2,1 % y el 1,3 % de los sujetos informaron irritabilidad y llanto de grado 3, respectivamente, después del refuerzo (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.3.2).

En la figura 5.6 se presenta un panorama de la frecuencia observada de reacciones sistémicas solicitadas en toda la población que recibió Hexaxim durante los estudios de refuerzo.



**Figura 5.6: Reacciones sistémicas solicitadas tras la vacunación de refuerzo con Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; SafAS**



Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, figura 4.

Como se muestra en la figura 5.6, de todas las reacciones sistémicas solicitadas, la irritabilidad y el llanto fueron las informadas con más frecuencia (seguidos de la anorexia y la somnolencia), con una frecuencia observada del 55,4 % y el 36,5 %, respectivamente, durante el refuerzo (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, tablas 2.26 y 2.32). Las 2 reacciones sistémicas solicitadas menos representadas fueron la pirexia y el vómito, respectivamente. El 20,0 % de los sujetos con Hexaxim del estudio A3L01 informó diarrea (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.3.2.2.7).

En general, la frecuencia de irritabilidad y llanto fue más baja después de un refuerzo (55,4 % y 36,5 %, respectivamente) que después de cualquier vacunación primaria (78,6 % y 72,7 %, respectivamente).

La mayoría de las reacciones sistémicas de grado 3 (serie primaria y refuerzo) mostraron  $\leq 7$  días (82 %) de ocurrencia, se informaron con una media del 4,51 % y fueron reversibles (5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, lista 6). Los eventos de grado 1 y de grado 2 fueron igualmente limitados en el tiempo y reversibles.

*Hexaxim y vacunas de control (serie primaria)*

En conjunto, las frecuencias observadas de reacciones sistémicas solicitadas con Hexaxim fueron próximas a las observadas con el control wP (94,4 % y 97,6 %, respectivamente) pero se observaron frecuencias de grado 3 más elevadas en el control wP: 20,9 % y 14,6 % con Hexaxim. De forma similar a las reacciones en el lugar de la inyección, entre los 2 grupos, la frecuencia de reacciones sistémicas solicitadas después de las dosis 1, 2 y 3 fue también más elevada para los que recibieron control wP que Hexaxim, y para todas las reacciones después de la inyección. Dentro de cada grupo, la frecuencia de reacciones sistémicas solicitadas informadas fue más alta

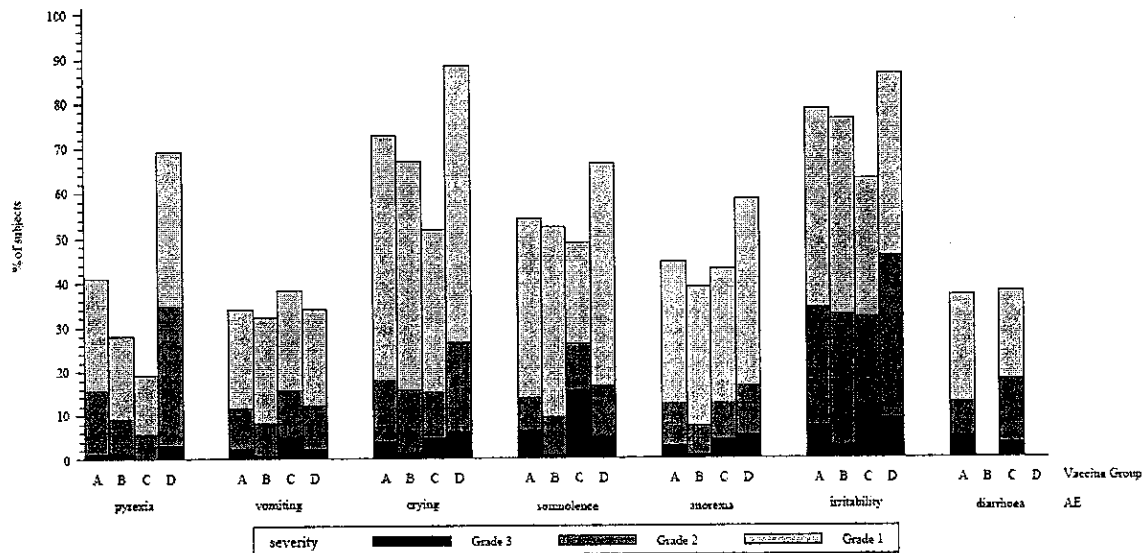


después de la dosis 1 y posteriormente disminuyó después de las dosis 2 y 3 (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.3.2.1).

La frecuencia observada de sujetos que presentaron al menos una reacción sistémica solicitada fue similar para Pentaxim (83,0 % y 85,1 % con Hexaxim) y para Infanrix hexa (91,5 % y 91,9 % con Hexaxim). Las reacciones sistémicas solicitadas de grado 3 se informaron con menor frecuencia para quienes recibieron Pentaxim (29,3 % y 39,2 % con Hexaxim) y para quienes recibieron Infanrix hexa (7,1 % y 12,0 % con Hexaxim).

En la figura 5.7 se presenta un panorama de la frecuencia observada de reacciones sistémicas solicitadas en toda la población que recibió Hexaxim o vacunas de control durante la serie primaria.

**Figura 5.7: Reacciones sistémicas solicitadas tras cualquier vacunación primaria para Hexaxim y para las vacunas de control, por intensidad máxima durante el período solicitado; SafAS**



A= Hexaxim, B= Infanrix hexa, C= Pentaxim and Engerix B, D= Titanrix-HepB/Hib or CombiAct-Hib and Engerix B

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, figura 5.

Grupo A = todo el agrupamiento de Hexaxim, grupo B = Infanrix, grupo C = Pentaxim, grupo D = control wP.

Como se muestra en la figura 5.7, el llanto y la irritabilidad fueron las reacciones sistémicas informadas con más frecuencia en todos los subgrupos. Se observó diarrea en el 37,0 % de los sujetos que recibieron Hexaxim y en el 37,8 % de los sujetos que recibieron Pentaxim en el estudio A3L02.

En comparación con Hexaxim, el llanto se informó con más frecuencia y la irritabilidad se informó con una frecuencia similar para quienes recibieron la vacuna wP de control (llanto 77,7 % y 88,2 %, respectivamente; irritabilidad 79,2 % y 86,4 %, respectivamente). La pirexia y la somnolencia fueron las siguientes reacciones sistémicas informadas con más frecuencia. La pirexia se informó con mayor frecuencia para los sujetos que recibieron la vacuna wP de control



(69,2 % y 57,1 % con Hexaxim), así como la somnolencia (66,5 % y 57,5 % con Hexaxim). La anorexia y el vómito fueron las reacciones informadas con menos frecuencia. No se observó diferencia alguna en la frecuencia de vómito (32,7 % con Hexaxim y 33,9 % con el control wP) como se ha informado ya en la bibliografía (126).

La irritabilidad y el llanto se informaron con una frecuencia similar en ambos grupos (irritabilidad: 69,4 % con Hexaxim y 63,1 % con Pentaxim; llanto: 60,8 % con Hexaxim y 51,9 % con Pentaxim) y para quienes recibieron Infanrix (irritabilidad: 81,1 % con Hexaxim y 76,1 % con Infanrix; llanto: 70,3 % con Hexaxim y 67,0 % con Infanrix).

La somnolencia y la anorexia fueron las siguientes reacciones sistémicas informadas con más frecuencia. La somnolencia se informó con una frecuencia similar para los sujetos que recibieron Pentaxim (48,9 % con Pentaxim y 56,7 % con Hexaxim) o Infanrix (52,2 % con Infanrix y 48,6 % con Hexaxim). La anorexia se informó también con una frecuencia similar para los sujetos que recibieron Pentaxim (42,9 % con Pentaxim y 47,2 % con Hexaxim) o Infanrix (38,9 % con Infanrix y 40,3 % con Hexaxim). La pirexia<sup>a</sup> y el vómito fueron las reacciones informadas con la menor frecuencia para todos los grupos de los estudios de control aP. Todas las reacciones individuales se informaron con una frecuencia relativamente similar en los sujetos que recibieron Hexaxim o Pentaxim y en los que recibieron Hexaxim o Infanrix.

#### *Refuerzo con Hexaxim tras la primovacunación con Hexaxim o con vacunas de control*

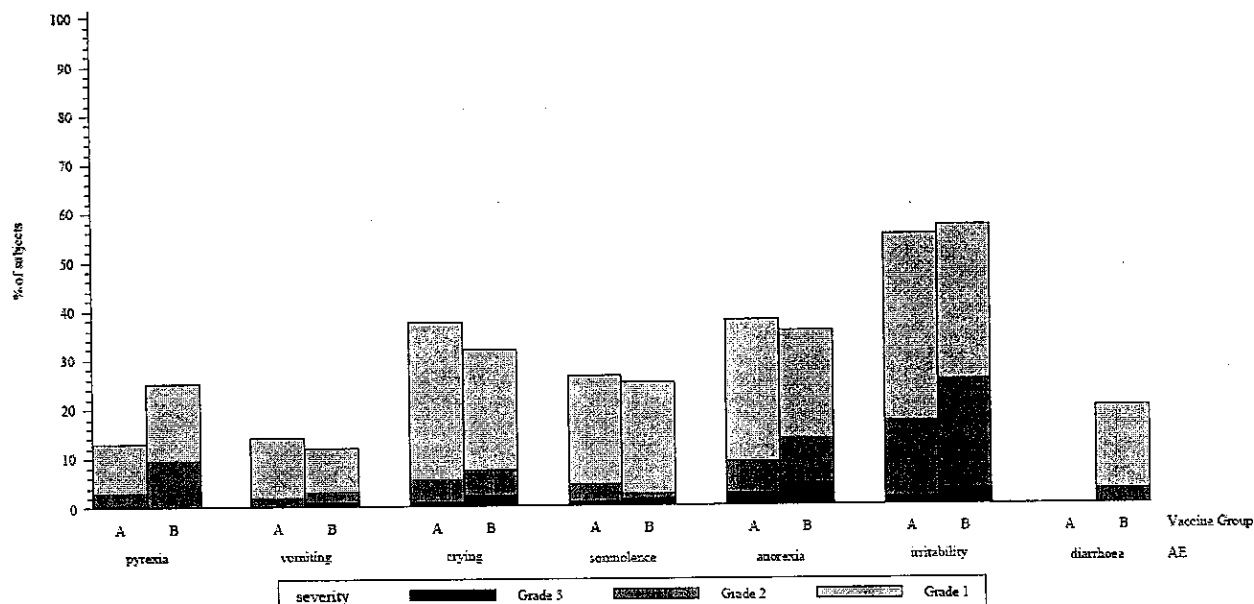
En conjunto, la frecuencia de sujetos que informaron reacciones sistémicas solicitadas fue más baja para los sujetos que recibieron un refuerzo con Hexaxim (68,8 %) que cualquier vacunación con Hexaxim (92,3 %, como se muestra más arriba), y también fue independiente de la primovacunación (con Hexaxim [69,1 %] o con una vacuna de control [67,7 %]). Cuando se compara el refuerzo de Hexaxim con cada dosis primaria de Hexaxim, la frecuencia de reacciones sistémicas solicitadas después de un refuerzo es menor que la de las informadas después de las dosis 1 y 2 (79,9 % y 73,0 %, respectivamente), pero más alta que la de las informadas después de la dosis 3 (64,1 %) durante la serie primaria. En general, la frecuencia de sujetos que presentaron reacciones sistémicas solicitadas de grado 3 fue más baja para sujetos que recibieron un refuerzo de Hexaxim (6,1 %) que cualquier vacunación primaria con Hexaxim (16,8 %) y también fue independientemente de la primovacunación (con Hexaxim [5,5 %] o con una vacuna de control [9,1 %]). Cuando se compara el refuerzo de Hexaxim con cada dosis primaria de Hexaxim, la frecuencia de reacciones sistémicas solicitadas de grado 3 después de un refuerzo es menor que la de las informadas después de la dosis 1 (9,5 %), pero similar a la de las informadas después de las dosis 2 y 3 (6,7 % y 6,1 % respectivamente) durante la serie primaria.

En la figura 5.8 se presenta un panorama de la frecuencia observada de reacciones sistémicas solicitadas en toda la población que recibió Hexaxim o vacunas de control durante los estudios de refuerzo.

<sup>a</sup> La pirexia en los subgrupos de sujetos que recibieron Hexaxim mostró una frecuencia similar que en los sujetos que recibieron Pentaxim (22,0 % y 19,2 % con Hexaxim) y en quienes recibieron Infanrix (26,2 % y 28,1 % con Hexaxim).



**Figura 5.8: Reacciones sistémicas solicitadas tras la vacunación de refuerzo con Hexaxim para Hexaxim y para las vacunas de control, por intensidad máxima durante el período solicitado; SafAS**



A= Subjects primed and boosted with Hexaxim, B= Subjects primed with a Control Vaccine and Boosted with Hexaxim

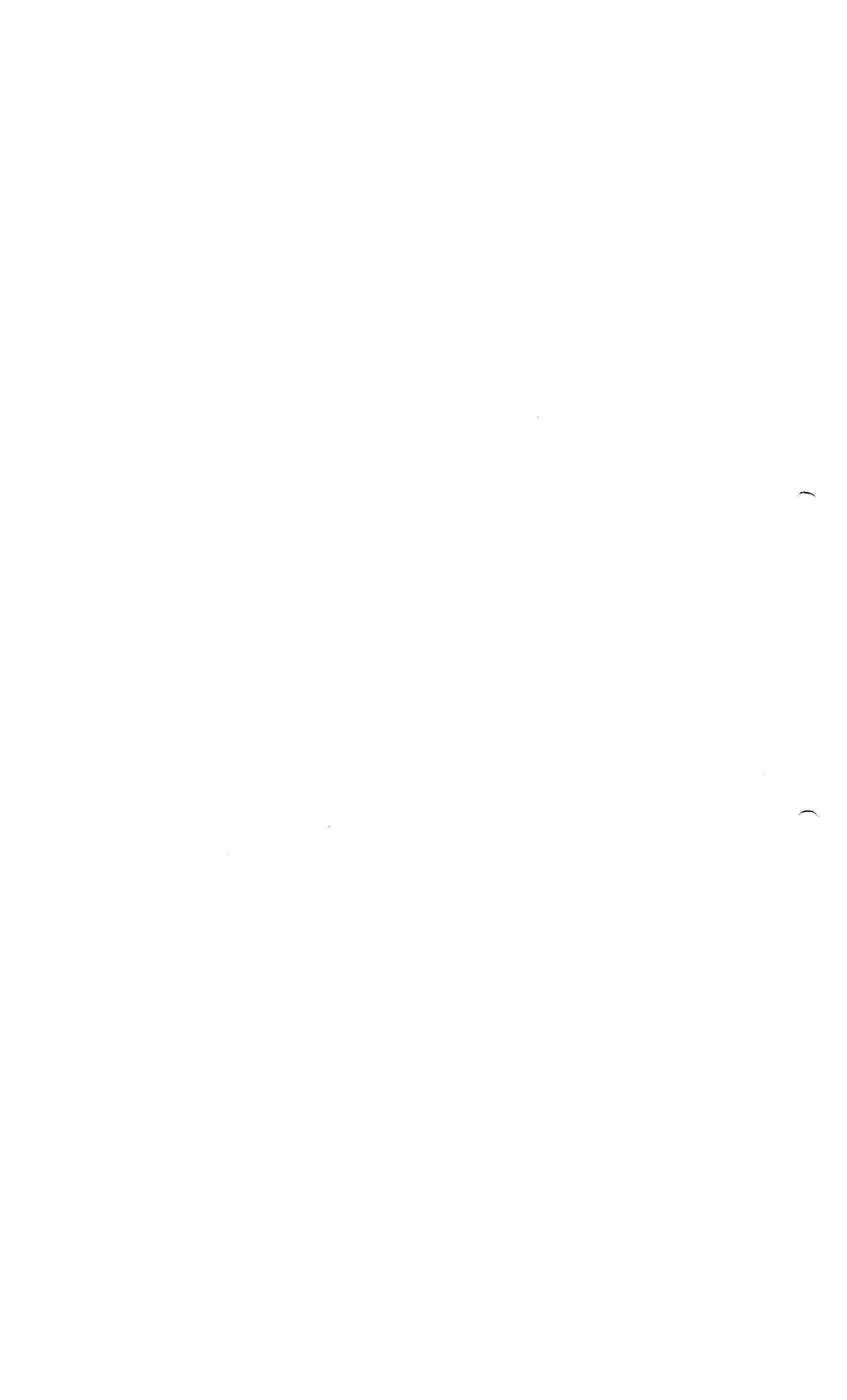
Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, figura 8.

Grupo A = primovacunación y refuerzo con Hexaxim, grupo B = primovacunación con vacunas de control y refuerzo con Hexaxim.

Como se muestra en la figura 5.8, tras el refuerzo, la irritabilidad fue nuevamente la reacción sistémica informada con más frecuencia, independientemente de la primovacunación con Hexaxim o con una vacuna de control (55,0 % y 57,1 %, respectivamente). El llanto y la anorexia fueron las siguientes reacciones informadas con más frecuencia (llanto: 37,5 % y 31,9 % de los sujetos primovacunados con Hexaxim y los primovacunados con un control, respectivamente; anorexia: 37,8 % y 35,4 % de los sujetos primovacunados con Hexaxim y los primovacunados con un control, respectivamente). La pirexia y el vómito fueron las reacciones informadas con menos frecuencia. Todas las reacciones individuales se informaron con una frecuencia relativamente similar para los sujetos independientemente de la serie de primovacunación. Para la pirexia, la frecuencia informada para los sujetos primovacunados con una vacuna de control fue más elevada (25,2 %) que para los primovacunados con Hexaxim (13,1 %). El 20,0 % de los sujetos informaron diarrea en el estudio A3L01.

**Conclusión para reacciones sistémicas solicitadas**

Durante la serie primaria, Hexaxim indujo menos reacciones sistémicas que las vacunas wP de control comercializadas. La diferencia observada entre las frecuencias de reacciones sistémicas solicitadas se observa para todos los momentos de medición después de las inyecciones (después de las dosis 1, 2 y 3). Las diferencias son más pronunciadas para las reacciones de grado 3, lo que confirma lo descrito en la bibliografía (106).



En general durante la serie primaria, la frecuencia de reacciones sistémicas de otras vacunas combinadas comercializadas fue similar o más baja que la de Hexaxim, y la incidencia de reacciones de grado 3 fue más elevada en el grupo de Hexaxim. La diferencia observada entre los diversos subgrupos de aP en cuanto a la frecuencia de reacciones sistémicas solicitadas se debió a la irritabilidad, el llanto y la somnolencia después de la dosis 1 (y principalmente después de la dosis 3 para las demás reacciones sistémicas).

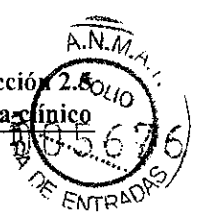
Las frecuencias de "cualquier" reacción sistémica solicitada fueron similares entre los grupos de Hexaxim y los grupo de control durante la serie primaria y el refuerzo.

Durante la serie primaria, la irritabilidad y el llanto fueron las reacciones sistémicas informadas con más frecuencia en todos los grupos subagrupados (tanto para Hexaxim como para las vacunas de control). La irritabilidad ya ha sido históricamente una de las reacciones sistémicas informadas con más frecuencia para Pentaxim (109), (114), (115), (116). La frecuencia de reacciones sistémicas solicitadas para todo el agrupamiento de Hexaxim fue la siguiente, en orden decreciente: irritabilidad > llanto > somnolencia > anorexia > pirexia > vómito.

Los índices de incidencia para "cualquier" pirexia fueron más elevados en las vacunas wP de control que en Hexaxim. Los índices de incidencia para "cualquier" pirexia fueron similares en las vacunas aP de control y en Hexaxim. La diferencia de los índices de incidencia de "cualquier" pirexia entre los estudios individuales y los datos agrupados para pirexia se explica por las diferencias de los métodos de análisis de la pirexia utilizados en cada estudio individual (criterios de Brighton) más que por diferencias del estudio o del país/población (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L12, CSR de A3L11 y CSR de A3L10, y 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, tabla 1.9). En todos los grupos, no obstante, la incidencia de pirexia de grado 3 en el plazo D0-D7 fue baja, subrayando de nuevo que Hexaxim fue bien tolerado (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, tabla 2.21).

La frecuencia de reacciones sistémicas de una dosis de refuerzo de Hexaxim, incluyendo las reacciones de grado 3, no se vio afectada por el tipo de vacuna utilizada en la serie primaria (Hexaxim o cualquier otra vacuna comercializada). Los índices de reacciones sistémicas después del refuerzo también fueron más bajos que los índices observados para la serie primaria después de las dosis 1 y 2, pero fueron similares o más elevados que la incidencia observada después de las dosis 2 y 3 (y, como se esperaba, fueron más bajos que los índices después de cualquier dosis de la serie primaria). En cuanto a la serie primaria, la irritabilidad y el llanto fueron las reacciones en el lugar de la inyección informadas con más frecuencia y fueron independientes del tipo de vacuna utilizado en la serie primaria. Todas las reacciones individuales se informaron con una frecuencia relativamente similar en los sujetos que fueron primovacunados con Hexaxim y en los que fueron primovacunados con una vacuna de control. Para la pirexia, la frecuencia informada para los que fueron primovacunados con una vacuna de control fue más elevada (25,2 %) que para los primovacunados con Hexaxim (13,1 %). En general, los índices de incidencia de pirexia, vómito, llanto, somnolencia e irritabilidad fueron más bajos que la frecuencia observada durante cada serie primaria después de las inyecciones. Los índices de incidencia de anorexia fueron más elevados que la frecuencia observada durante cada serie primaria después de las inyecciones. Los índices de reacciones sistémicas de grado 3 fueron bajos después de cada dosis de la serie primaria ( $\leq 4,4$  %) y de la dosis de refuerzo ( $\leq 3,2$  %), lo que indica que Hexaxim fue bien tolerada.





En resumen, cuando se comparó con otros controles aP, Hexaxim tuvo un perfil de seguridad similar para “cualquier” reacción sistémica solicitada, con la excepción de “cualquier” reacción de grado 3, cuya frecuencia fue más alta en el grupo de Hexaxim. No obstante, la frecuencia de reacciones sistémicas solicitadas de grado 3 fue similar cuando se compararon las reacciones individualmente (con la excepción de la irritabilidad de grado 3, que fue más alta en comparación con Infanrix). Para todas las reacciones de grado 3 (serie primaria y refuerzo), la mayoría tuvo  $\leq 7$  días de ocurrencia y fueron reversibles. Cuando se compara con las vacunas de control wP, Hexaxim es menos reactógena, con mejor perfil de seguridad para “cualquier” reacción sistémica solicitada de grado 3 y para todas ellas.

En conjunto, los datos de seguridad respaldan la administración de Hexaxim con un calendario de serie primaria de 3 dosis y una 4.<sup>a</sup> dosis de refuerzo, con un perfil de seguridad comparable, con respecto a las reacciones sistémicas, al de las vacunas combinadas aP y un perfil de seguridad más favorable en comparación con las vacunas wP de control.

### 5.3.1.2.2 Eventos adversos no solicitados

#### *Hexaxim (serie primaria)*

En general, el 64,2 % de los sujetos que recibieron Hexaxim informó AE no solicitados dentro de los 30 días siguientes a la aplicación; la mayoría fueron no graves (63,6 %), de naturaleza sistémica (62,8 %) y la frecuencia de AE no solicitados no graves después de las dosis 1, 2 o 3 aumentó después de cada inyección. De este 64,2 %, el 6,0 % presentó AR no graves no solicitadas y la mayoría se informaron dentro de los 7 días siguientes (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, tabla 2.4, tablas 2.36 y 2.42). La AR no grave no solicitada más frecuente (frecuencia  $\geq 1$  %) incluyó informes en el sistema de clase de órganos (SOC) de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (principalmente reacciones en el lugar de la inyección [p. ej., nódulo en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección]) (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.4.2, tabla 2.48). Muy pocas AR no graves no solicitadas fueron de grado 3 (0,3 %) y ocurrieron cada una en un solo sujeto. Los pocos AE no graves no solicitados de grado 3 fueron en su mayoría de naturaleza sistémica. Catorce (0,4 %) sujetos que recibieron Hexaxim (datos del agrupamiento completo) se retiraron debido a un AE: 8 sujetos después de la dosis 1, 5 sujetos después de la dosis 2 y 1 sujeto después de la dosis 3 (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.8.1, tabla 2.63).

#### *Hexaxim (refuerzo)*

En cuanto a la serie primaria, dentro de los 30 días siguientes al refuerzo, de los AE no solicitados observados (21,3 %), la mayoría de los AE fueron no graves (21,1 %). Los AE no graves no solicitados fueron en su mayoría de naturaleza sistémica (20,5 %). De éstos, solo el 1,3 % presentó AR no graves no solicitadas y se informaron dentro de los 7 días siguientes (1,1 %); (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, tabla 2.5, tablas 2.38 y 2.44). Las AR no graves no solicitadas tuvieron una frecuencia  $< 1$  % e incluyeron informes de la SOC de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (en su mayoría reacciones en el lugar de la inyección [p. ej., hematoma en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección] y trastornos gastrointestinales [p. ej., dolor abdominal y diarrea]); (2.7.4 Resumen de seguridad clínica,



sección 2.1.4.2, tabla 2.50). Muy pocas AR no graves no solicitadas fueron de grado 3 (0,1 %) y ocurrieron cada una en un solo sujeto. Los pocos AE no graves no solicitados de grado 3 fueron en su mayoría de naturaleza sistémica.

#### *Hexaxim y vacunas de control durante la serie primaria*

La mayoría de los AE no solicitados fueron no graves y de naturaleza sistémica para todos los subagrupamientos. Entre grupos, la frecuencia fue similar en cuanto a los informes después de las dosis 1, 2 y 3 (excepto para Infanrix, para la que la frecuencia fue más elevada después de las dosis 1, 2 y 3). Los AE no graves no solicitados de grado 3 fueron raros y las frecuencias fueron similares entre todos los grupos, y entre grupos y dentro de ellos después de las dosis 1, 2 y 3 (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, tablas 2.39, 2.40 y 2.41). Los AE no graves no solicitados informados con más frecuencia en todos los subagrupamientos fueron problemas de salud habituales representativos de la población de lactantes y niños pequeños incluida en los estudios clínicos (p.ej., principalmente síntomas relacionados con infecciones respiratorias y gastrointestinales). Hubo pocos sujetos que se retiraran debido a AE no solicitados (0,6 % con Hexaxim, 0,4 % con las vacunas wP de control y 0,3 % para Hexaxim en los estudios controlados con Infanrix); (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.1.1.1, tablas 2.1 a 2.3).

La mayoría de las AR no graves no solicitadas fueron reacciones en el lugar de la inyección para Hexaxim y para las vacunas wP de control, o para Hexaxim y para Infanrix. La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección y sistémicas no graves no solicitadas fue la misma para Hexaxim y para Pentaxim. Las AR no graves no solicitadas de grado 3 fueron poco frecuentes y similares entre los grupos y dentro de ellos después de las dosis 1, 2 y 3 para casi todos los grupos. Se informaron AR no graves no solicitadas con más frecuencia dentro de los 7 días siguientes a cualquier vacunación para cualquiera de los grupos. La frecuencia de AR no graves no solicitadas fue casi el doble en el control wP en comparación con Hexaxim (18,0 % y 9,2 % respectivamente) pero fue similar entre Hexaxim y las vacunas aP de control (2,6 % para Hexaxim y 2,6 % para Pentaxim, y 2,6 % para Hexaxim y 2,8 % para Infanrix); (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, tablas 2.33, 2.34 y 2.35). La mayoría de las AR no graves no solicitadas se informaron en la SOC de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (principalmente reacciones en el lugar de la inyección); (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.4.2, y sección 2.1.5).

No se informó ningún AE ni AR no grave no solicitado médicamente relevante tras la administración de Hexaxim o de las vacunas de control.

#### *Refuerzo con Hexaxim tras la primovacunación con Hexaxim o con vacunas de control*

Se informaron AE no solicitados con menos frecuencia después de un refuerzo con Hexaxim (21,3 %) que después de cualquier inyección de la serie primaria (64,2 %, como se indica más arriba), independientemente de las vacunas de primovacunación (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, tabla 2.43). Los muy pocos AE no graves no solicitados de grado 3 estaban distribuidos de manera similar entre sujetos que fueron primovacunados con Hexaxim o con las vacunas de control (1,0 % y 1,5 %, respectivamente), así como las pocas AR (1,2 % y 1,5 %, respectivamente), que fueron en su mayoría reacciones en el lugar de la inyección (1,1 % para ambos grupos); (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.4.1.2.2, tabla 2.43). Las AR no graves no solicitadas informadas con más frecuencia ( $\geq 1,0$  %) para los sujetos primovacunados con Hexaxim o con una vacuna de control se encuadraban en la SOC de trastornos generales y



alteraciones en el lugar de administración (p. ej., hematoma en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección); (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.4.2, sección 2.1.5). Esta frecuencia fue menor que las AR no solicitadas informadas después de cualquier vacunación primaria de Hexaxim (6,0 %). Se informó una AR no grave no solicitada de grado 3 para 1 sujeto (0,1 %).

No hubo retiros debidos a un AE en los sujetos que recibieron un refuerzo.

#### **Conclusión para AE no solicitados**

La frecuencia observada de AE no solicitados fue similar para los diferentes subagrupamientos de Hexaxim y de los grupos de control. La frecuencia de AR no solicitadas fue casi el doble en el control wP en comparación con Hexaxim, y la frecuencia de AR no solicitadas fue similar entre las vacunas aP de control y Hexaxim.

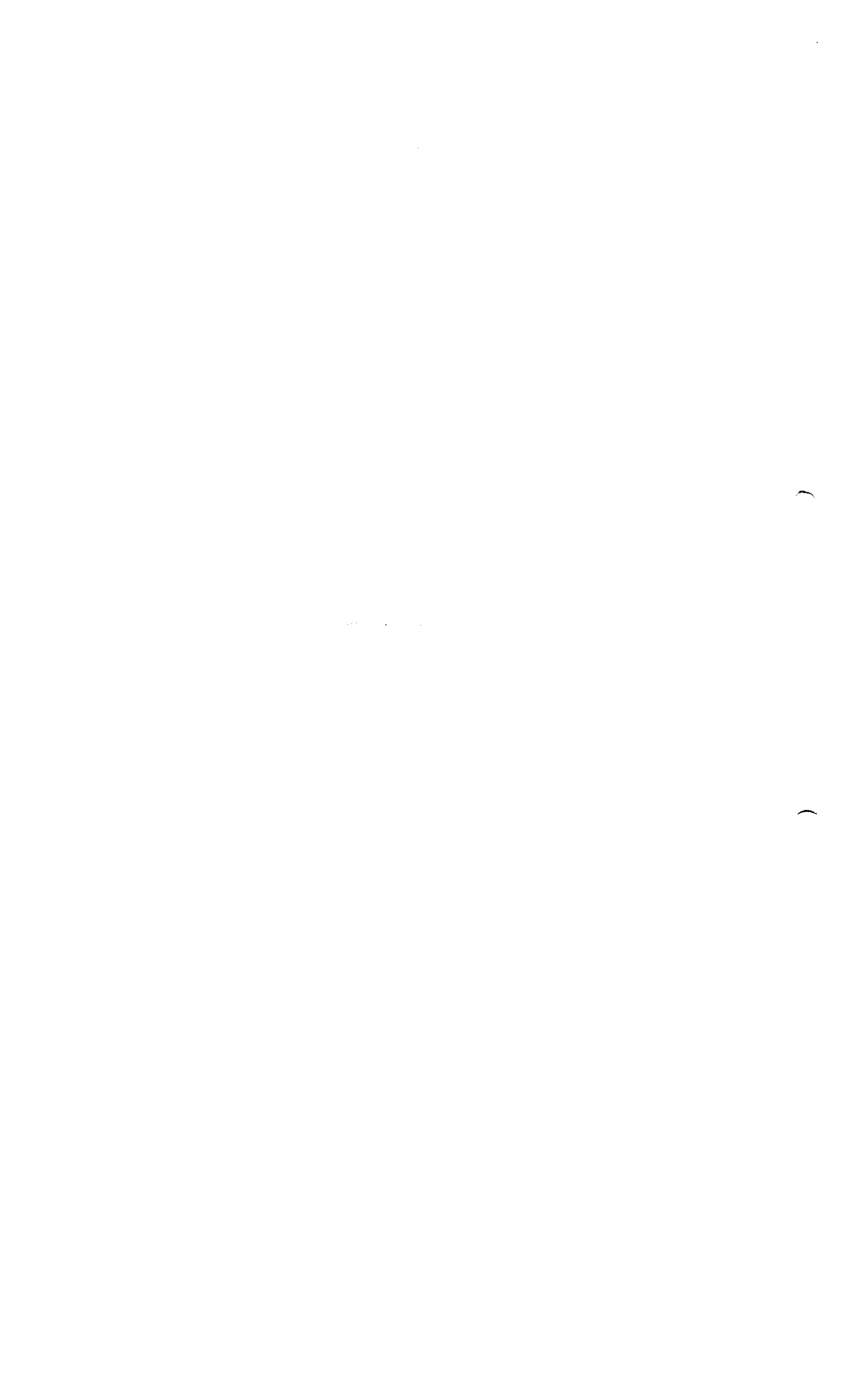
Se informaron AE no solicitados con menos frecuencia después de un refuerzo con Hexaxim que después de cualquier vacunación primaria con Hexaxim o con vacunas de control. Muy pocos AE no solicitados fueron reacciones. Para sujetos que recibieron un refuerzo, no se observaron retiros debidos a un AE.

Los AE no graves no solicitados informados con más frecuencia en todos los grupos fueron problemas de salud habituales que se consideran representativos de la población de lactantes y niños pequeños que fue inscrita en los estudios clínicos. La mayoría de las AR se observaron dentro de los 7 días siguientes a cualquier inyección primaria y de refuerzo. La mayoría de las AR no graves no solicitadas dentro de los 7 días siguientes para ambos grupos se encuadraron en la SOC de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (en su mayoría reacciones en el lugar de la inyección).

#### **5.3.1.3 Eventos adversos graves**

La incidencia de todos los SAE informados en cualquier momento durante la serie primaria o en el refuerzo fue baja para el grupo de Hexaxim. En conjunto, en los 11 estudios completados, 205 de 3896 sujetos (5,3 %) informaron un total de 247 eventos adversos graves tras la administración de Hexaxim (dentro del período de seguimiento de 6 meses). De estos, el 1,9 % presentó SAE dentro de los 30 días siguientes a cualquier vacunación (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, tabla 2.57). Los SAE informados con más frecuencia con Hexaxim dentro de los 30 días siguientes a cualquier inyección primaria fueron de naturaleza infecciosa (bronquiolitis [0,5 %], bronconeumonía [0,3 %], gastroenteritis [0,2 %], neumonía [0,1 %] y neumonía viral [0,1 %]). Los SAE informados con más frecuencia con Hexaxim dentro de los 30 días siguientes a una dosis de refuerzo también fueron de naturaleza infecciosa (disentería [0,1 %], gastroenteritis [0,1 %]). Estos eventos se consideraron no relacionados con las vacunas del estudio (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, tablas 2.59 y 2.61).

Se informaron SAE con una frecuencia similar para todos los grupos (todo el agrupamiento de Hexaxim, subagrupamientos de Hexaxim o agrupamientos de control). Considerando el período de seguimiento de seguridad de 6 meses después de la serie primaria, se informaron SAE para sujetos con la siguiente frecuencia: 7,0 % para Hexaxim y 6,2 % para el control wP, 4,5 % para Hexaxim y 5,4 % para Pentaxim, y 3,5 % para Hexaxim y 4,4 % para Infanrix. De estos, dentro de los 30 días siguientes al período posterior a cada inyección, la frecuencia de SAE fue la siguiente:



2,3 % para Hexaxim y 2,5 % para el control wP, 3,4 % para Hexaxim y 4,1 % para Pentaxim, 0,9 % para Hexaxim y 2,6 % para Infanrix (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, tablas 2.1 a 2.3, y tabla 2.57).

Solo 1 sujeto presentó un SAE relacionado informado tanto por el investigador como por el patrocinador, en todos los grupos de vacuna y en todos los estudios. Este único SAE relacionado se informó en el grupo de Hexaxim durante la serie primaria. El evento fue un HHE<sup>a</sup> (cualquier HHE se informa siempre como grave de acuerdo con las políticas de sanofi pasteur). La frecuencia relativa fue similar a lo informado en la bibliografía (117), (118). El único SAE considerado como relacionado con Hexaxim se identifica en el actual RCP propuesto. Un SAE adicional, un caso de epilepsia parcial, fue designado como relacionado con la vacuna de control (Infanrix hexa) solamente por el patrocinador.

#### **Conclusión para los eventos adversos graves**

Los SAE fueron poco frecuentes. Las frecuencias informadas de SAE para Hexaxim no difieren de las frecuencias observadas para los grupos de control agrupados, dentro de los 30 días siguientes al período posterior a cada inyección solamente o incluyendo el período de seguimiento de seguridad de 6 meses. Solo un SAE, HHE, fue informado como relacionado con la vacuna del estudio (Hexaxim) tanto por el investigador como por el patrocinador. El sujeto se recuperó espontáneamente y fue retirado del estudio.

En conjunto, estos datos respaldan la seguridad de Hexaxim cuando se administra con un calendario de serie primaria de 3 dosis (con un intervalo mínimo de 4 semanas), y con una 4.<sup>a</sup> dosis de refuerzo (al menos 6 meses después de la última dosis de la serie primaria).

#### **5.3.1.4 Muertes**

Se informó un total de 13 muertes hasta el período de seguimiento de seguridad de 6 meses (entre un total de 5553 sujetos [que constituyen el subconjunto de datos de seguridad<sup>b</sup>]) (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.4.2 y sección 2.1.6). Se informaron doce muertes para sujetos que recibieron vacunas del estudio o de control: 11 muertes<sup>c</sup> de sujetos que habían recibido por lo menos una dosis de Hexaxim (3897 sujetos) y 1 muerte de un sujeto que había recibido vacunas de control (específicamente durante el control de wP<sup>d</sup>). Un sujeto murió antes de recibir alguna vacuna del estudio (aleatorizado en el grupo de Hexaxim).

La mayoría de las muertes se informaron en la SOC de infecciones e infestaciones. Ninguna muerte tuvo relación con las vacunas del estudio o de control. Los datos y la causa de cada evento mortal se presentan en 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.6. Estas muertes se distribuyen del siguiente modo: murieron 8 (0,4%) sujetos del grupo que recibió Hexaxim de los

<sup>a</sup> Una niña de 7 semanas presentó palidez, hipotonía, hiporreactividad y disnea 7 horas después de la primera dosis de Hexaxim y se le diagnosticó HHE en el estudio A3L04. El evento duró 3 horas.

<sup>b</sup> Todos los sujetos del conjunto de datos de los grupos de Hexaxim + control.

<sup>c</sup> 3/4 muertes ocurridas  $\geq$ 30 días después de la dosis 1; 1 muerte ocurrida 26 días después de la dosis 2; 2/6 muertes ocurridas  $\geq$ 30 días después de la dosis 3; no ocurrió ninguna muerte después de una dosis de refuerzo.

<sup>d</sup> Los grupos del "control wP" ("Tritanrix-HepB/Hib o CombAct-Hib + Engerix B") constaban de 952 sujetos.

