



estudios de control de wP^a. No hubo muertes en los estudios de control de Pentaxim (ni para Hexaxim^b ni para Pentaxim^c). Murió 1 (0,1%) sujeto del grupo que recibió Hexaxim de los estudios de control de Infanrix^d. No se informaron muertes para Infanrix^e (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, tabla 2.1 a tabla 2.3). En el estudio A3L15, entre el final del período de seguimiento de 6 meses de la serie primaria y antes del inicio del estudio de refuerzo, se informaron 2 muertes para sujetos primovacunados con Hexaxim (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L15, sección 6.2.1). Las últimas 2 muertes suman un total de 11 muertes informadas en sujetos que recibieron Hexaxim^f. Ninguna de las 12 muertes informadas en las ramas de Hexaxim (sujetos aleatorizados a Hexaxim) se consideró relacionada con las vacuna del estudio.

No se informó ninguna muerte tras la administración de una dosis de refuerzo de Hexaxim.

Conclusión para las muertes

Doce sujetos murieron mientras estaban aleatorizados en la rama de Hexaxim de los estudios completados (solo 11 recibieron vacunación con Hexaxim). Ninguno se consideró relacionado con la vacuna del estudio administrada. La mayoría de las muertes tuvieron relación con infecciones. Se informó una muerte no relacionada para un sujeto mientras estaba incluido en el grupo de control wP.

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

5.3.1.5 Eventos adversos de interés especial (AESI)

En el actual documento de solicitud, la ELS, el HHE y las convulsiones (febriles o no), las reacciones anafilácticas, la apnea y los trastornos neurológicos graves se consideran riesgos importantes identificados o potenciales debido al grupo de edad, a las condiciones específicas de morbilidad de la población vacunada y a los datos históricos de vacunas combinadas similares. Aunque no se ha asociado ningún aumento del riesgo de SIDS o SUD con las vacunas pediátricas pentavalentes o hexavalentes disponibles actualmente en el mercado, estos eventos se consideran otros AESI y se cubren en las secciones posteriores.

Estos AESI suelen tener un tiempo hasta el inicio indicativo de una posible relación con la administración de la vacuna, cuando ocurren dentro de los 3 días siguientes a la vacunación. Por ese motivo, la revisión médica de estos eventos se centró más específicamente en el período de 3

^a El subagrupamiento "Hexaxim" en los estudios que utilizaron grupos de control wP (Hexaxim/wP) constaba de 1803 sujetos.

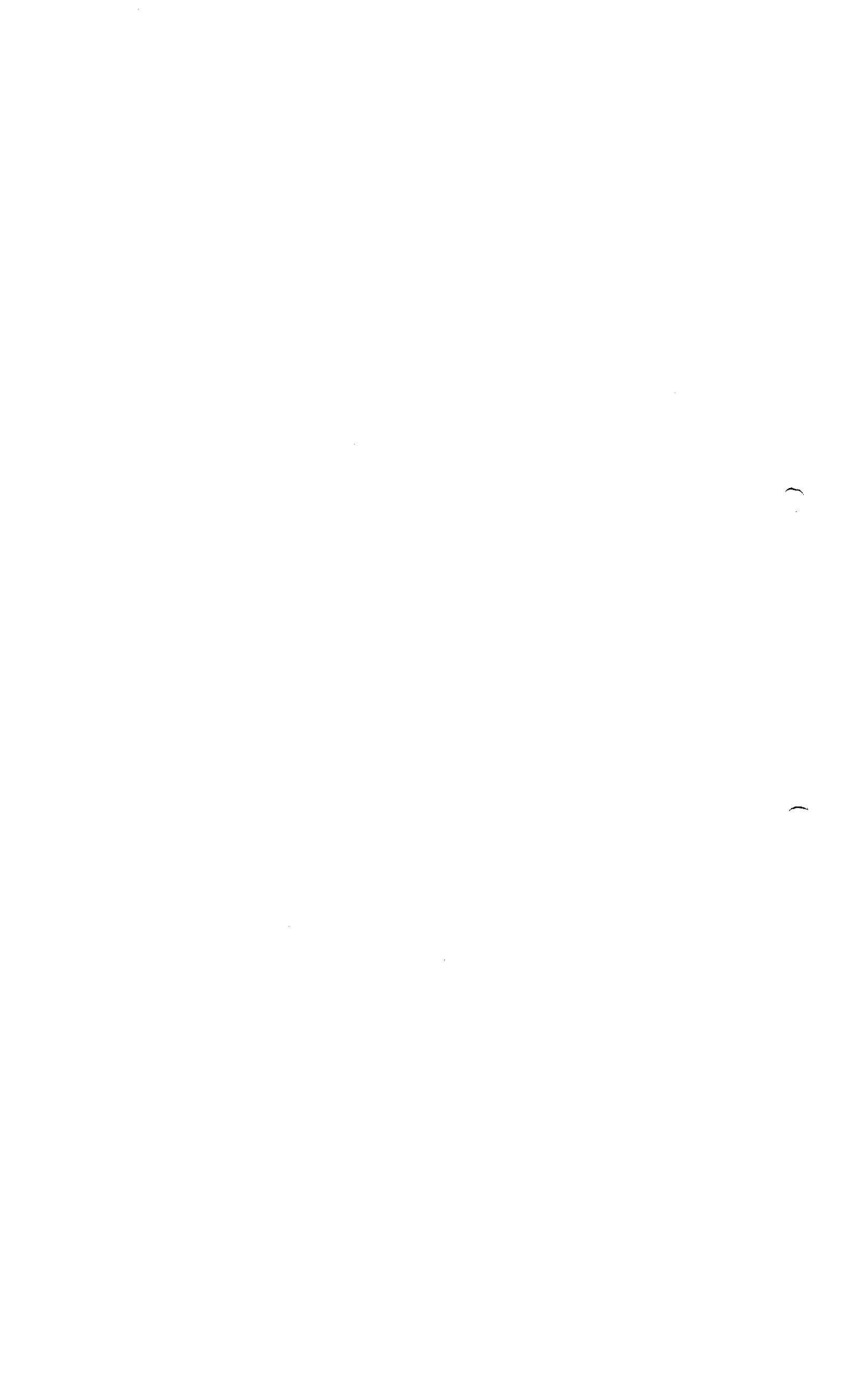
^b El subagrupamiento "Hexaxim" en los estudios que utilizaron grupos de control con Pentaxim (Hexaxim/Pentaxim) constaba de 467 sujetos.

^c El grupo de control "Pentaxim" ("Pentaxim + Engerix B") constaba de 467 sujetos.

^d El subagrupamiento "Hexaxim" en los estudios que utilizaron grupos de control con Infanrix (Hexaxim/Infanrix) constaba de 1360 sujetos.

^e El grupo de control "Infanrix" ("Infanrix hexa") constaba de 504 sujetos.

^f "Todo el agrupamiento de Hexaxim" constaba de 3630 sujetos.



días después de la vacunación, aun cuando los casos relacionados que ocurrieron >3 días después de la inmunización también se evaluaron médicamente. Cuando se dispuso de referencias publicadas por los grupos de trabajo de la colaboración de Brighton, se utilizaron estos documentos para evaluar el nivel de certeza diagnóstica de los AESI.

Todos los AESI se incluirán o mencionarán en el RCP para las presentaciones de Hexaxim.

5.3.1.5.1 Hinchazón extensa de una extremidad

La hinchazón en el lugar de la inyección es un evento adverso muy frecuente tras la administración de vacunas pediátricas. En raras ocasiones, el aumento de tamaño y volumen en el lugar de la inyección puede extenderse a una parte o a todo el miembro del sujeto vacunado, o afectar a toda la circunferencia del miembro inyectado (119). Actualmente no existe ninguna definición común internacional para la ELS. Según las convenciones de sanofi pasteur, la ELS se define como una hinchazón que se inicia en el lugar de la inyección y se extiende más allá de una o ambas articulaciones. La ELS se asocia frecuentemente con enrojecimiento o inflamación y se resuelve espontáneamente en unos días. El riesgo de presentar ELS en lactantes y niños pequeños parece aumentar con las dosis sucesivas de vacunas que contienen aP, alcanzando el máximo riesgo tras la 4.^a y 5.^a dosis.

El análisis integrado de la base de datos de Hexaxim reveló 2 sujetos con posible ELS tras la administración de cualquier dosis de Hexaxim (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.8.2.3.1). Se informó un caso de ELS (no confirmado visualmente por el investigador) y un caso de hinchazón y eritema que afectaba a toda la cadera (pero que no se informó como ELS).

No se informaron casos sospechosos para los grupos de control. La frecuencia de ELS no fue superior a la documentada en la bibliografía para Infanrix hexa en 2 estudios de refuerzo donde 2 sujetos de 4032 presentaron ELS (0,05 %) (120).

5.3.1.5.2 Episodios hipotónicos hiporreactivos

Los HHE se observan con más frecuencia durante la inmunización primaria, principalmente después de la primera dosis (121). Los episodios de HHE más informados se han producido después de la administración de vacuna contra la tos ferina, particularmente la wP. El HHE se predefine como SAE para fines de análisis.

En la base de datos de Hexaxim se ha informado 1 caso de HHE. El caso informado se revisó médicamente y se clasificó según la definición de la colaboración de Brighton (inicio repentino de tono muscular reducido, hiporreactividad y cambio de color de la piel, esto es, palidez o cianosis) (122). Este caso fue evaluado con el nivel 1 de certeza diagnóstica (nivel máximo); (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.8.2.3.2). La frecuencia observada (0,03 %) en la actual base de datos de seguridad de Hexaxim es compatible con los índices informados (0,05 %) después de la primera dosis en un reciente estudio que evaluó la definición de casos de la colaboración de Brighton en los Países Bajos (117). No se informó ningún caso para los grupos de control.



5.3.1.5.3 Convulsiones

Se han informado convulsiones, febriles o no, tras la inmunización con vacunas pediátricas. Existe una publicación del grupo de trabajo de la colaboración de Brighton para evaluar el nivel de certeza diagnóstica (123).

Un total de 14 sujetos que recibieron Hexaxim experimentaron 2 episodios de convulsiones y 13 episodios de convulsiones febriles. Todos los casos menos uno se consideraron graves. No se han informado casos relacionados de convulsiones para Hexaxim. Ninguno ocurrió dentro de los 3 días siguientes a la vacunación. El tiempo hasta el inicio variaba entre D8 y D184 después de la vacunación en 14 SAE (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.8.2.3.3). Nueve sujetos de los grupos de control tuvieron un informe de trastorno convulsivo confirmado o presunto (5 casos con Infanrix hexa, 3 casos con Pentaxim y 2 casos con control wP), ninguno de ellos relacionado con la vacuna del estudio. Ninguno de ellos se informó como SAE relacionado (vea más arriba) y todos los sujetos se recuperaron por completo sin secuelas.

Los eventos convulsivos informados después de la administración de Hexaxim son muy raros, como ya se ha informado para otras vacunas aP comercializadas (124), (125). Es más probable que los eventos convulsivos informados estuvieran relacionados con trastornos subyacentes y etiologías alternativas.

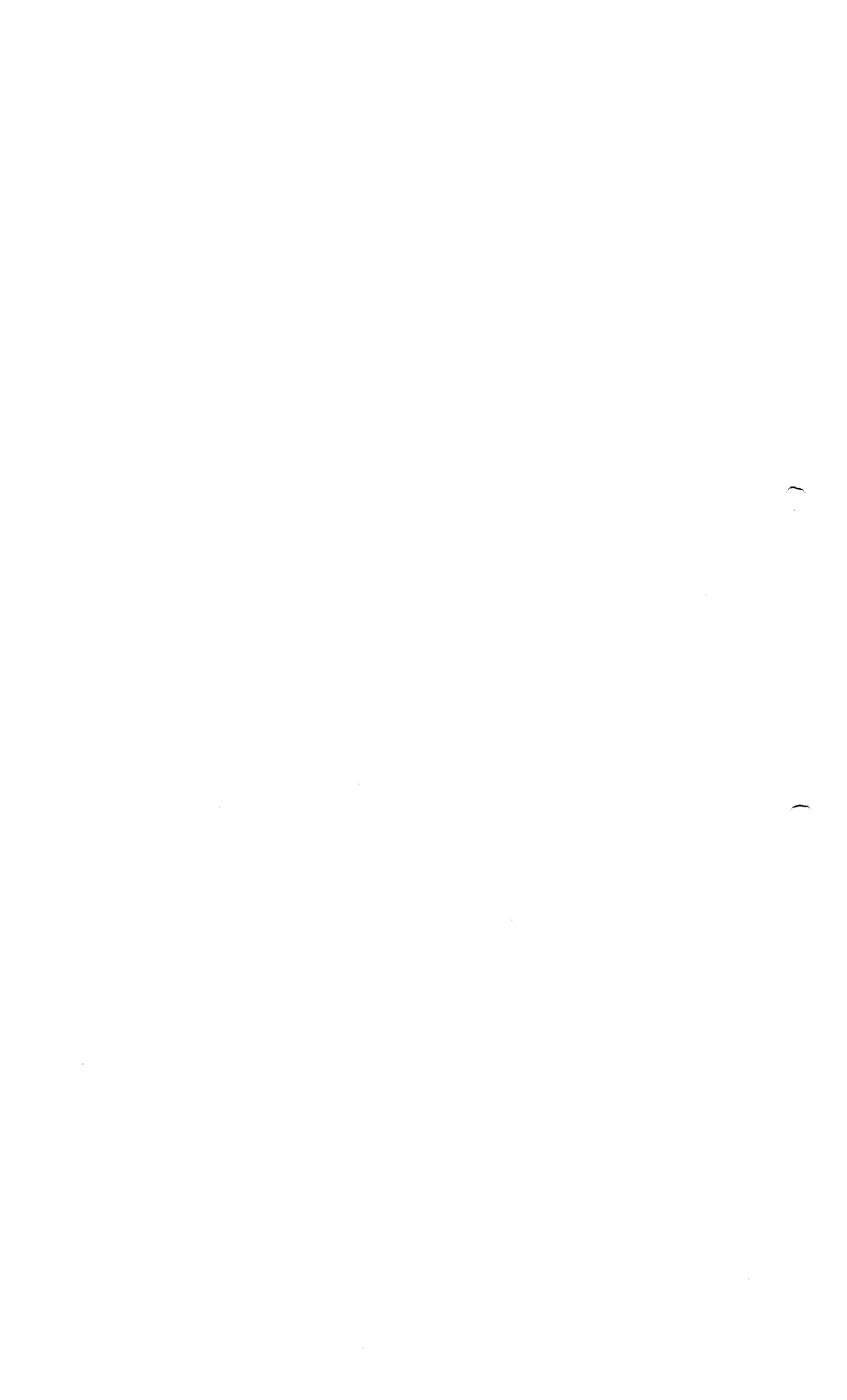
5.3.1.5.4 Reacciones anafilácticas (incluido el choque anafiláctico)

No se informó ningún caso de sospecha de reacción anafiláctica con Hexaxim ni con las vacunas de control de acuerdo con la definición de la colaboración de Brighton^a (126) (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.8.2.3.4).

Se llevó a cabo una revisión médica adecuada (centrada especialmente en los eventos informados dentro de los 3 días siguientes a la administración de Hexaxim) y aunque no se identificó ninguna reacción anafiláctica, se reconocieron algunas reacciones alérgicas no anafilácticas relacionadas: 1) En el agrupamiento completo de Hexaxim, un total de 14 sujetos (0,36%) presentaron 15 eventos de tipo alérgico relacionados^b y sólo 2 eventos se evaluaron como de grado 3. La mayoría ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la inmunización. Todos los eventos fueron no graves y reversibles. 2) En los grupos de control, un total de 6 sujetos que recibieron vacunas wP presentaron 6 eventos relacionados de tipo alérgico y 1 sujeto que recibió Infanrix hexa presentó 1 evento relacionado de tipo alérgico. Ninguno de los sujetos que recibieron Pentaxim presentó eventos de tipo alérgico. En cuanto al Hexaxim, la mayoría ocurrió dentro de los 3 días siguientes

^a La OMS define la anafilaxia como una reacción aguda de hipersensibilidad con implicación orgánica multisistémica. El síndrome clínico se caracteriza por inicio súbito Y TAMBIÉN progresión rápida de los signos y síntomas Y TAMBIÉN afectación de ≥ 2 sistemas orgánicos, incluyendo como mínimo 1 criterio cardiovascular O BIEN 1 criterio respiratorio. En la publicación de la colaboración de Brighton se presenta una lista de criterios importantes y secundarios. La combinación de estos criterios proporciona un nivel de certeza diagnóstica, el más alto de los cuales es el nivel 1.

^b Un caso de dermatitis en el lugar de la inyección, 1 caso de prurito en el lugar de la inyección, 4 casos de sarpullido en el lugar de la inyección, 2 casos de urticarias en el lugar de la inyección, 1 caso de vesículas en el lugar de la inyección, 1 caso de sarpullido, 1 caso de sarpullido generalizado, 4 casos de sarpullido maculopapular.



a la inmunización. Todos los eventos fueron no graves y reversibles (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.9).

5.3.1.5.5 Apnea

Se ha descrito riesgo de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas para las vacunas pediátricas en la población específica de bebés muy prematuros. Se aplicó la definición de apnea para identificar los casos: interrupción de la respiración o apnea durante más de 20 segundos o una pausa respiratoria más breve asociada con bradicardia, desaturación de oxígeno, cianosis, palidez o hipotonía marcada (127), ocurridas dentro de los 3 días siguientes a la inmunización.

Dos sujetos que cumplían esta definición presentaron episodios de apnea en las ramas de Hexaxim. De estos, un sujeto aún no había recibido Hexaxim. El segundo paciente sufrió episodios de apnea potencialmente mortales 19 días después de la primera dosis de Hexaxim, en un contexto de tos y rinitis, que podrían explicar la ocurrencia del evento. Un tercer sujeto fue diagnosticado con espasmo del sollozo un día después de la 2.^a dosis de Hexaxim. Los espasmos del sollozo se consideran una reacción psíquica inadecuada al estrés y al dolor y siempre tienen un resultado favorable espontáneo (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.8.2.3.5).

No se informaron casos de apnea en los grupos de control, pero un sujeto que recibía control wP presentó 2 episodios de disnea secundarios a una enfermedad cardíaca congénita.

Ningún caso de apnea fue considerado relacionado por el investigador.

En los estudios de Hexaxim no se incluyó a lactantes prematuros ni a lactantes con bajo peso al nacer (inferior a 2,5 kg) y por lo tanto no fueron evaluados. Sin embargo, la apnea en lactantes muy prematuros se incluirá en la lista del RCP de Hexaxim, con base en las conclusiones del Grupo de Trabajo de la EMA, quienes alertaron específicamente sobre el riesgo de apnea en lactantes muy prematuros después de la inmunización con todas las vacunas pediátricas^a.

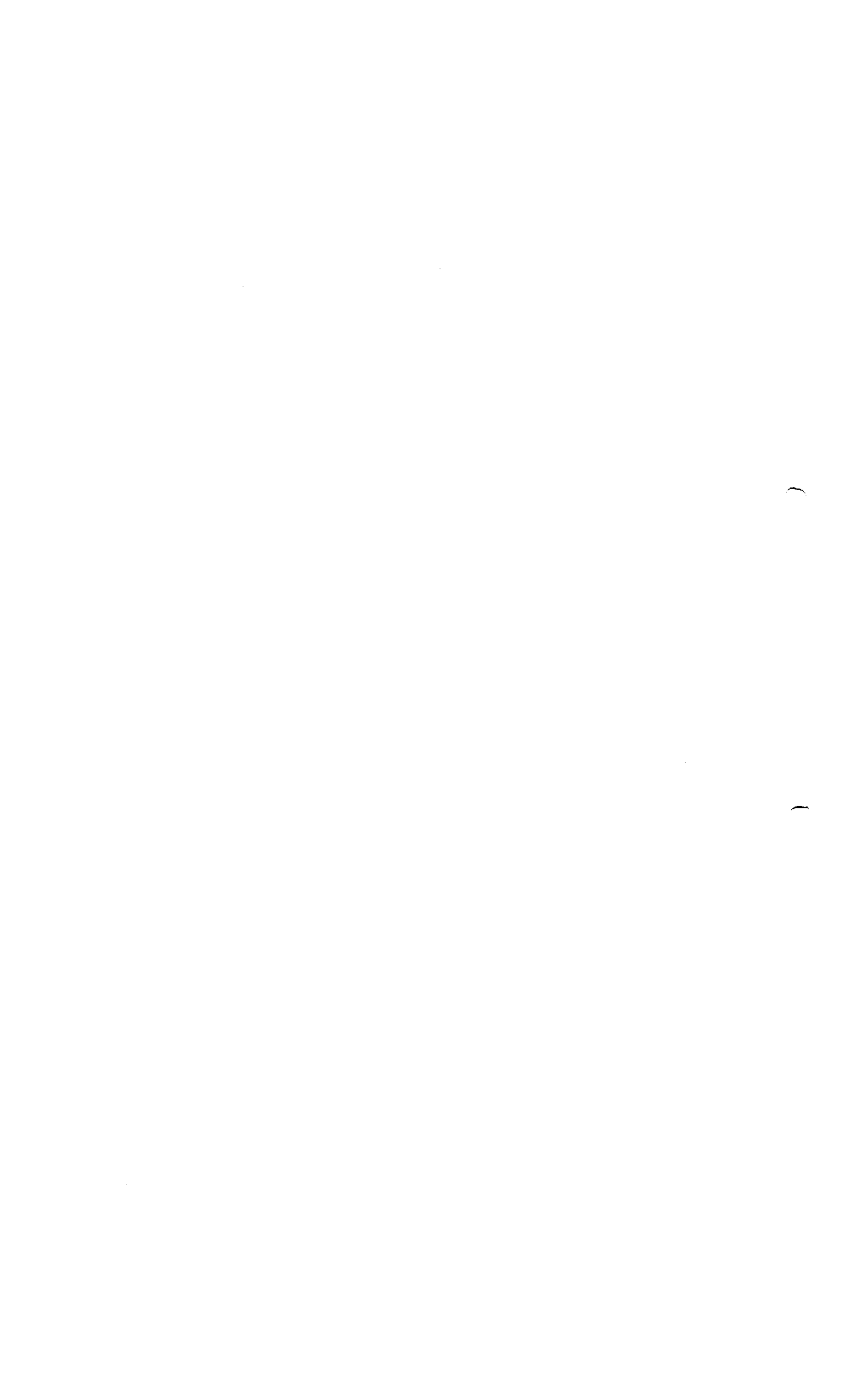
5.3.1.5.6 Trastornos neurológicos graves

En esta categoría se incluyen eventos como encefalopatía y encefalomiелitis aguda desmielinizante (ADEM)/encefalitis.

No se informaron casos de encefalopatía ni ADEM con Hexaxim. No hubo casos que sugirieran encefalitis de etiología inmunoalérgica (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.8.2.3.6).

No se informaron casos de encefalopatía o encefalitis de etiología inmunoalérgica en los grupos de control.

^a "El riesgo de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas deben contemplarse cuando se administra la serie de inmunización primaria a bebés muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y particularmente para los que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es elevado en este grupo de bebés, la vacunación no debe suspenderse ni retrasarse".



5.3.1.5.7 Síndrome de muerte súbita infantil / muerte súbita inexplicable

Las vacunas hexavalentes han estado disponibles en Europa desde el año 2000. Entre 2000 y 2004, varias notificaciones espontáneas informaron la ocurrencia de muerte súbita e inesperada en lactantes tras la administración de una vacuna hexavalente (128). Un análisis estadístico de estos casos no reveló un aumento estadísticamente significativo del índice de mortalidad estandarizado (SMR) para niños menores de 1 año. No obstante, durante el 2.º año de vida, el SMR aumentó de forma estadísticamente importante dentro de los 2 días posteriores a la vacunación con una de las 2 vacunas hexavalentes autorizadas: Hexavac (aunque esto no demostraba una asociación entre la vacuna hexavalente y la SUD).

Aunque no se ha asociado ningún aumento del riesgo de SIDS^a o SUD con las vacunas pediátricas pentavalentes o hexavalentes disponibles actualmente en el mercado, dados los antecedentes históricos, se decidió monitorear específicamente los casos fatales no explicados con Hexaxim.

Un sujeto africano (A3L15-001 S0430) murió a la edad de 3 días, tras recibir una vacuna contra la hepatitis B, antes de ser incluido en una rama aleatorizada. El certificado de defunción indicaba causas naturales y no se practicó la autopsia (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L15, sección 6.2.1).

No se informaron casos de SIDS o SUD entre el total de 12 casos de muerte informados en el conjunto de datos de seguridad de las ramas de Hexaxim (sujetos aleatorizados a Hexaxim). Con base en la revisión médica, los casos de SIDS y los casos mortales no se consideraron como un riesgo identificado o potencial para Hexaxim (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.8.2.3.7).

Conclusión para AESI

El riesgo de presentar AESI (esto es, ELS, HHE, convulsiones [febriles o no], anafilaxia, apnea, encefalitis, SIDS y SUD) en lactantes y niños pequeños que reciben Hexaxim se considera igual al observado con otras vacunas comercializadas que contienen aP.

5.3.1.6 Seguridad de Hexaxim administrado de forma concomitante con otras vacunas pediátricas

Los datos de seguridad de Hexaxim administrado concomitantemente con otras vacunas pediátricas fueron comparados de forma descriptiva con los de las vacunas de control coadministradas con las mismas vacunas concomitantes. El estudio A3L12 se diseñó para evaluar los datos de la administración concomitante de la vacuna antineumocócica conjugada con Hexaxim en la serie primaria (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L12), y el estudio A3L15 se diseñó para evaluar los datos de la administración concomitante de vacunas MMR y contra la varicela en el refuerzo (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L15).

^a El SIDS es la muerte súbita de un lactante de menos de un año de edad que sigue siendo inexplicable tras una investigación exhaustiva del caso, incluyendo la práctica de una autopsia completa, el examen de la escena de la muerte y la revisión de la historia clínica (Instituto Estadounidense de SIDS. <http://www.sids.org/ndefinition.htm>).



Se llevaron a cabo análisis descriptivos adicionales utilizando datos del IAP-S de: 1) Hexaxim administrada de forma concomitante con una vacuna antineumocócica conjugada y datos agrupados de sujetos que recibieron Hexaxim solo para los estudios de serie primaria A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L17 (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 5.2.3.1) y 2) Hexaxim administrada de forma concomitante con vacunas MMR y contra la varicela y datos agrupados de sujetos que recibieron Hexaxim solo para los estudios de refuerzo A3L01, A3L21, A3L22 (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 5.2.3.2).

5.3.1.6.1 Vacuna antineumocócica conjugada

En el IAP-S se incluyó el análisis de Hexaxim administrada de forma concomitante con una vacuna antineumocócica conjugada y datos agrupados de sujetos que recibieron Hexaxim sola para los estudios de serie primaria A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L17 (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 5.2.3.1). Las conclusiones descriptivas de los datos del IAP-S fueron similares a las del estudio individual (A3L12). En el estudio A3L12, se comparó de forma descriptiva el perfil de seguridad de la rama de Hexaxim + Prevenar con el de Infanrix hexa + Prevenar.

En general, los sujetos que recibieron Hexaxim administrada de forma concomitante con una vacuna antineumocócica conjugada mostraron el mismo perfil de seguridad que los sujetos que recibieron Infanrix hexa con una vacuna antineumocócica conjugada. En esta sección, Hexaxim + Prevenar e Infanrix + Prevenar se denominarán a partir de este párrafo como Hexaxim e Infanrix, respectivamente.

No se observaron reacciones inmediatas en ninguno de los dos grupos. En conjunto la frecuencia de sujetos que experimentaron al menos una reacción solicitada fue similar entre Hexaxim e Infanrix (99,5 % y 97,5 %, respectivamente), así como los porcentajes de sujetos que experimentaron al menos un evento no solicitado (66,0 % y 62,1 %, respectivamente). En conjunto, las proporciones de sujetos que experimentaron reacciones solicitadas en el lugar de la inyección también fueron similares en los 2 grupos (93,7 % y 88,3 %, respectivamente) e idénticas a las reacciones sistémicas solicitadas (96,1 %); (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L12, sección 6.1, tabla 6.1). En general, no hubo eventos solicitados concretos (reacción en el lugar de la inyección o sistémica) que parecieran ser más frecuentes dentro de un grupo. Porcentajes similares de sujetos con Hexaxim e Infanrix experimentaron reacciones solicitadas en el lugar de la inyección de grado 3 (10,7 % y 6,8 %, respectivamente) y reacciones sistémicas solicitadas de grado 3 (10,2 % y 6,8 %, respectivamente). La incidencia de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección de grado 3 y de reacciones sistémicas solicitadas de grado 3 disminuyó por lo general con dosis sucesivas (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L12, sección 6.2.2, tabla 6.3).

El dolor fue la reacción en el lugar de la inyección más frecuente tras cualquier inyección en ambos grupos; los índices generales fueron similares entre los grupos. Después de la dosis 1, los índices de dolor en el lugar de la inyección e hinchazón fueron mayores con Hexaxim (78,5 % y 28,6 %, respectivamente) que con Infanrix (65,5 % y 16,5 %, respectivamente). El eritema se informó con índices similares en ambos grupos. Pocos sujetos (<1,5 %) en cualquiera de los



grupos de vacuna informaron eritema en el lugar de la inyección o hinchazón de grado 3. La reacción de grado 3 observada con más frecuencia fue el dolor en el lugar de la inyección.

Los porcentajes de sujetos que experimentaron vómito, llanto, somnolencia, anorexia e irritabilidad fueron similares tras Hexaxim e Infanrix. No obstante, el porcentaje de sujetos que experimentaron pirexia después de la dosis 1 fue más elevado con Hexaxim que con Infanrix (53,2 % frente al 33,0 %; diferencia observada: 10,55%), aunque la incidencia de pirexia fue similar en ambos grupos después de las dosis 2 y 3. Sin embargo, el mismo parámetro analizado utilizando la definición de la colaboración de Brighton para la fiebre no confirma las diferencias entre los 2 grupos (diferencia observada: 2,61%).

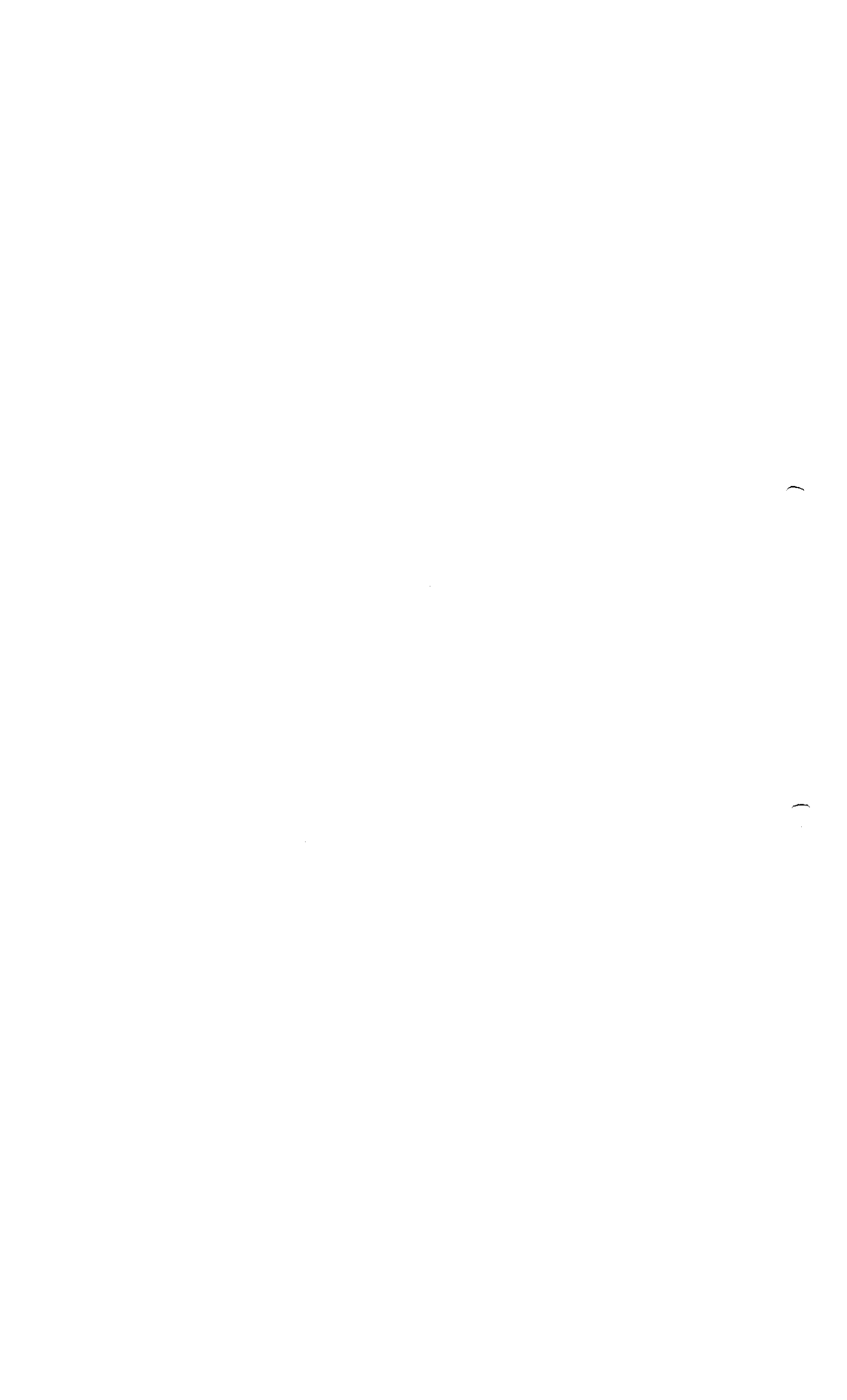
La reacción sistémica solicitada más frecuente fue la irritabilidad (con Hexaxim)/llanto (con Infanrix) seguidos, en orden decreciente de incidencia, por: pirexia > somnolencia > anorexia > vómito. Se informaron muy pocos eventos de grado 3 y con la misma frecuencia entre los 2 grupos. La mayoría de los episodios de reacciones sistémicas solicitadas de grado 3 ocurrieron durante los primeros 3 días después de la vacunación y se resolvieron dentro de los 3 días siguientes.

La proporción de sujetos que experimentaron cualquier AE no grave no solicitado durante los 7 días siguientes a cualquier inyección de vacuna fue similar en ambos grupos (29,6 % con Hexaxim y 25,7 % con Infanrix). Los PT informados con más frecuencia con Hexaxim e Infanrix fueron nasofaringitis (6,3 % y 2,9 %, respectivamente) e infección del tracto respiratorio superior (5,8 % y 5,3 %, respectivamente). No hubo diferencias importantes entre los grupos de Hexaxim e Infanrix en las proporciones de sujetos que informaron eventos no solicitados dentro de los 30 días siguientes a cualquier inyección de vacuna.

Seis sujetos (2,9 %) que recibieron Hexaxim y 8 sujetos (3,9 %) que recibieron Infanrix experimentaron SAE antes del seguimiento de seguridad de 6 meses. Otros 13 sujetos (6,3 %) del grupo de Hexaxim y 4 sujetos (1,9 %) del grupo de Infanrix experimentaron SAE hasta la conclusión del seguimiento de seguridad de 6 meses. En opinión del investigador, ninguno estuvo relacionado con la vacuna del estudio. Ningún sujeto se retiró a raíz de un SAE. No se produjeron muertes en la serie primaria ni durante el período de seguimiento de seguridad de 6 meses de este estudio.

Conclusión para la administración concomitante de Hexaxim con una vacuna antineumocócica conjugada

En conjunto, el perfil de seguridad de Hexaxim + Prevenar (Hexaxim) en esta población del estudio fue satisfactorio. La tolerabilidad de las reacciones sistémica y en el lugar de la inyección de Hexaxim fue comparable a la de Infanrix hexa+Prevenar (Infanrix) con excepción de una incidencia más alta de dolor e hinchazón después de la dosis 1. La administración concomitante de una vacuna antineumocócica conjugada con Hexaxim en la serie primaria no afectó la incidencia de reacciones solicitadas graves. La frecuencia de pirexia entre los 2 grupos fue similar cuando se llevó a cabo el análisis utilizando los criterios de Brighton. El porcentaje de sujetos que experimentaron pirexia después de la primera dosis fue más elevado con Hexaxim que con Infanrix, aunque posteriormente los porcentajes fueron similares en ambos grupos después de la dosis 2 y después de la dosis 3.



No se informaron muertes durante el estudio. Un número similar de sujetos experimentó SAE en cada grupo. En opinión del investigador, ninguno estuvo relacionado con la vacuna del estudio.

Se crearon nuevas vacunas conjugadas para incluir antígenos adicionales que protegían contra otros serotipos neumocócicos (tras los cambios de la incidencia de serotipos después de la introducción de Prevenar). Así, muchos países esperan cambiar la vacunación de sus calendarios nacionales de Prevenar (PCV7) a 10vPCV o a 13vPCV (razones de costo efectividad para cubrir más serotipos neumocócicos). En cuanto al PCV7, no se observó ningún informe histórico especial de mayor incidencia de eventos adversos tras la administración concomitante de 10vPCV o de 13vPCV con otras combinaciones pediátricas de DTP (91), (129). Se espera que no se observen interacciones con la administración concomitante de Hexaxim y otras vacunas antineumocócicas conjugadas diferentes de Prevenar.

Los niños que recibieron la administración simultánea de vacunas hexavalentes con vacunas antineumocócicas conjugadas tuvieron un riesgo adicional del 13-17 % de experimentar fiebre en comparación con la administración aislada (91). Dados los resultados de los datos específicos del estudio y el análisis a posteriori de la fiebre utilizando los criterios de Brighton, la administración concomitante de Hexaxim con una vacuna antineumocócica conjugada tiene un perfil de seguridad aceptable en comparación con Infanrix hexa administrada de forma concomitante con Prevenar.

5.3.1.6.2 Sarampión, parotiditis, rubéola y varicela

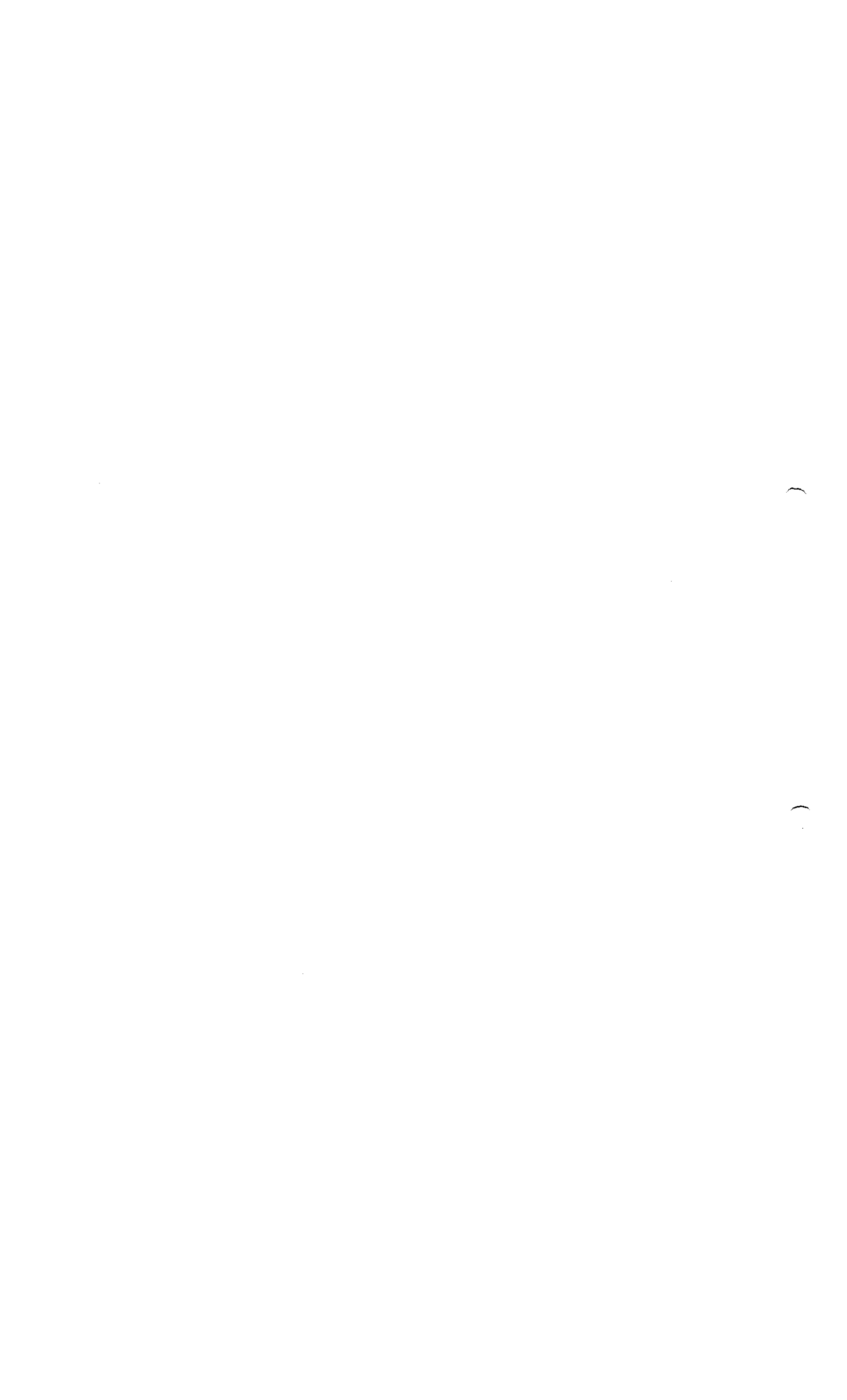
En el IAP-S se incluyó el análisis de Hexaxim coadministrado con vacunas MMR y V (Trimovax y Varilrix) y datos agrupados de sujetos que recibieron Hexaxim solo para los estudios de serie primaria A3L01, A3L21, y A3L22 (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 5.2.3.2). Las conclusiones descriptivas de los datos del IAP-S fueron similares a las del estudio individual (A3L15 bo). En el estudio A3L15, se comparó de forma descriptiva el perfil de seguridad de la rama de Hexaxim + MMR y V con el de CombActHib + OPV con MMR y V.

En esta sección, Hexaxim con MMR y V, y CombActHib + OPV con MMR y V, se denominarán a partir de este párrafo Hexaxim + MMRV y wP + MMRV, respectivamente.

Tras la vacunación de refuerzo con Hexaxim + MMRV o wP + MMRV, no hubo informes de eventos o reacciones sistémicos inmediatos no solicitados en el plazo de 30 minutos desde la inyección de la vacuna en ninguno de los 2 grupos. Los porcentajes de sujetos que experimentaron reacciones solicitadas fueron similares entre los 2 grupos; la incidencia varió en un rango^a de 84,9% a 85,4%. Las incidencias de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección (en el lugar de la inyección de la vacuna del estudio únicamente) dentro de los 7 días siguientes a la vacunación de refuerzo (con Hexaxim o wP) fueron similares, con una incidencia de entre el 70,6 % y el 78,1 %. Se produjeron reacciones solicitadas en el lugar de la inyección de grado 3 dentro de los 7 días siguientes al refuerzo en $\leq 6,4$ % de los sujetos.

Dentro de los 7 días siguientes al refuerzo, el dolor en el lugar de la inyección fue la reacción solicitada en el lugar de la inyección observada con más frecuencia y tuvo una incidencia similar

^a Los resultados se presentan en rangos debido al hecho de que se analizaron 3 grupos, Hexaxim + MMRV (con y sin vacunación con Hep B al nacer) y wP + MMRV.



en los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo (63,3 %) y en los que recibieron wP como refuerzo (68,0 %). Un porcentaje similar entre los dos grupos informó eritema en el lugar de la inyección. La incidencia de hinchazón en el lugar de la inyección fue más elevada en los sujetos que recibieron wP como refuerzo (44,7 %) que en los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo (34,4 %). La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección tuvieron una intensidad de grado 1 ó 2, ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la inyección y se resolvieron dentro de los 7 días siguientes. La incidencia de reacciones de grado 3 en el lugar de la inyección fue baja en los grupos (dolor de grado 3 en el lugar de la inyección variaba entre 0,8 % y 2,3 %, eritema de grado 3 en el lugar de la inyección variaba entre 0,9 % y 1,6 %, e hinchazón de grado 3 en el lugar de la inyección variaba entre 0,9 % y 5,0 %). Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección (en el lugar de la inyección de la vacuna concomitante) tras la inyección de Trimovax o Varilrix tuvieron una incidencia similar en los grupos de tratamiento (para Trimovax variaban entre 52,0 % y 54,4 % y para Varilrix variaban entre 48,3 % y 49,5 %). Se produjeron reacciones solicitadas en el lugar de la inyección de grado 3 en $\leq 2,5$ % de los sujetos, y tuvieron una incidencia baja similar en todos los grupos. Las incidencias de dolor, eritema e hinchazón en el lugar de la inyección tras Trimovax o Varilrix fueron similares en los grupos de refuerzo. En su mayoría tuvieron una intensidad de grado 1 o de grado 2.

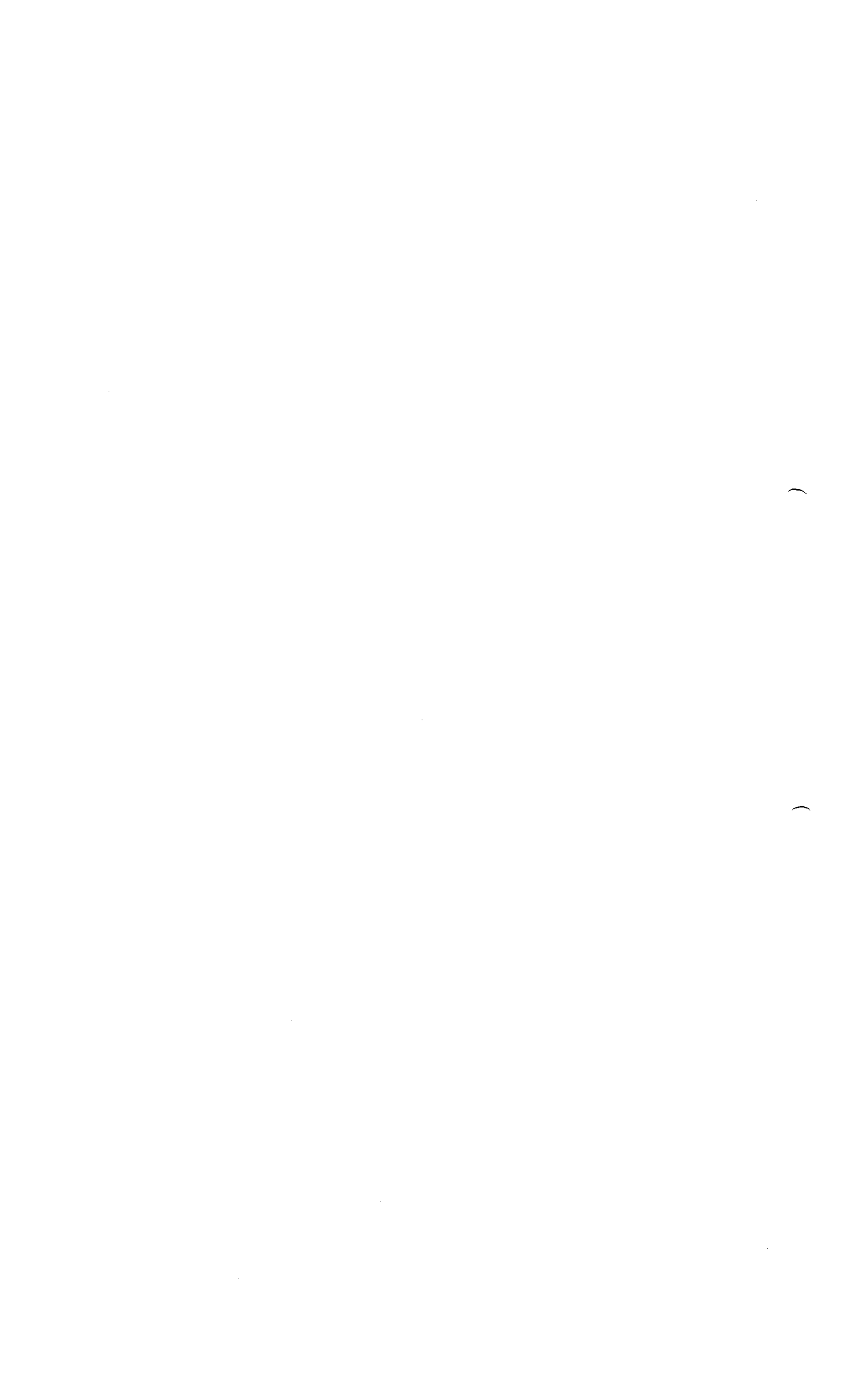
Las reacciones sistémicas solicitadas dentro de los 7 días siguientes a la vacunación de refuerzo tuvieron una incidencia similar en sujetos que recibieron Hexaxim y wP como refuerzo. El llanto fue la reacción sistémica más frecuente en cada grupo, informado entre el 45,3 % y el 52,5 % de los sujetos. Las incidencias de otras reacciones sistémicas también fueron similares entre los dos grupos y fueron las siguientes: irritabilidad (40,6% a 47,0%), anorexia (40,4% a 45,2%), somnolencia (33,6% a 39,0%), pirexia (22,8% a 28,9%) y vómito (10,1% a 12,8%). La mayoría de las reacciones sistémicas ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la inyección, tuvieron una intensidad de grado 1 ó 2 y se resolvieron dentro de los 7 días siguientes. La incidencia de reacciones sistémicas de grado 3 fue similar y baja en todos los grupos.

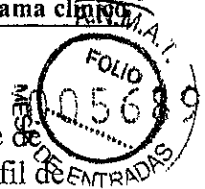
Un porcentaje similar de sujetos de cada grupo de tratamiento experimentó también eventos no graves no solicitados y se informaron muy pocos AE de grado 3 (solo 2: amoratamiento en el lugar de la inyección y gastroenteritis en el grupo de Hexaxim). La incidencia de reacciones no graves no solicitadas dentro de los 7 días siguientes a la inyección de refuerzo fue baja ($\leq 2,7$ %) en cada grupo. Solo un sujeto (del grupo de Hexaxim) experimentó una reacción no solicitada de grado 3 (hematoma en el lugar de la inyección).

No hubo muertes durante el refuerzo hasta el final del período de seguimiento de seguridad de 6 meses. Los porcentajes de sujetos que experimentaron SAE fueron bajos en cada grupo de refuerzo ($\leq 1,5$ % entre las 2 visitas del estudio de refuerzo y $\leq 3,1$ % durante el período de seguimiento de 6 meses). Ningún AE provocó el retiro.

Conclusión para la administración concomitante de Hexaxim con MMR y V

En conjunto, el perfil de seguridad de Hexaxim administrada de forma concomitante con vacunas MMR y V en la población del estudio A3L15 fue bueno y aceptable. La tolerabilidad en el lugar de la inyección y sistémica fue comparable a la de CombActHib + OPV administrada de forma concomitante con las vacunas MMR y V. No se informó ninguna muerte. Un número similar de sujetos de cada grupo experimentó casos de SAE y ninguno se consideró relacionado con la vacuna del estudio a juicio del investigador. Ningún sujeto se retiró a raíz de un SAE.





Dados los resultados de los datos específicos del estudio, la administración concomitante Hexaxim + MMRV tiene un perfil de seguridad aceptable y no altera clínicamente el perfil de seguridad cuando se compara con wP + MMRV. La observación concuerda con los datos históricos que muestran que la administración concomitante de vacunas MMR y wP + MMRV con diferentes vacunas combinadas DTP no afectó adversamente al perfil de reactividad de ninguna de las vacunas y que los perfiles de seguridad para cada régimen de vacunación eran comparables (94), (95), (96), (97), (98).

5.3.1.6.3 Administración concomitante con vacunas contra rotavirus

En los estudios clínicos de Hexaxim no se estudió la administración concomitante de Hexaxim con vacunas orales contra rotavirus. En 2 estudios de reciente publicación se evaluó la seguridad de la administración concomitante de Rotateq™ y Rotarix con y sin vacunas combinadas aP (Rotateq con Hexavac o Infanrix hexa y Rotarix con Pediarix). Estos estudios permitieron llegar a la conclusión de que la administración concomitante se toleraba bien y no afectaba a los perfiles de seguridad de ninguna de las dos vacunas (130), (131). Las recomendaciones de vacunación respaldan también la administración concomitante de vacunas contra rotavirus con DTaP, Hib, Hep B así como con vacunas antineumocócicas conjugadas (132), (133). No se espera observar posteriormente impacto alguno sobre el perfil de seguridad tras la administración concomitante de Hexaxim con vacunas comercializadas contra rotavirus.

5.3.2 Uniformidad de la seguridad de Hexaxim entre lotes

La seguridad de Hexaxim entre lotes se evaluó en el estudio A3L11. Se administraron tres lotes de uniformidad de la vacuna Hexaxim (lote S4009, lote S4106 y lote S4107) a sujetos de 2, 4 y 6 meses de edad para el estudio de la serie primaria de A3L11 (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L11, sección 6). Se analizó de forma descriptiva la uniformidad de los lotes para la seguridad.

No se informaron eventos o reacciones sistémicos inmediatos no solicitados dentro de los 30 minutos siguientes a una inyección de vacuna. Los 3 lotes individuales de Hexaxim mostraron incidencias comparables de reacciones solicitadas (las reacciones en el lugar de la inyección variaban entre el 91,4 % y el 95,2 % y las reacciones sistémicas variaron entre el 92,6 % y el 94,0 %), AE no graves no solicitados (41,5 % al 49,4 %) y AR no graves no solicitados (1,5 % al 2,8 %). El número de sujetos que experimentaron al menos un SAE durante el estudio también fue similar ($\leq 2,4$ %) para los 3 lotes de Hexaxim.

Dos pacientes (0,6 %), ambos del grupo del lote 3 de Hexaxim, se retiraron a raíz de un SAE. No se produjeron retiros a raíz de AE no graves. Hubo una muerte (0,3 %) antes de completar la serie de 3 dosis y esta muerte no estuvo relacionada con la vacuna del estudio. No hubo muertes durante el período de seguimiento de 6 meses (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.10.1, tabla 2.70).

Conclusión para la seguridad de los lotes de uniformidad de Hexaxim

El perfil de seguridad de los 3 lotes individuales de Hexaxim era comparable.

5.3.3 Perfil de seguridad entre estudios en diferentes poblaciones

Históricamente se ha observado que los factores del anfitrión como el origen étnico pueden afectar las respuestas inmunitarias y la reactogenicidad a las vacunas (134), (135), (136). La seguridad de Hexaxim se ha analizado en función de la distribución por sexo y origen étnico en el IAP-S del actual documento de solicitud (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 5.1.1 y sección 5.1.2).

Cuando se examina el sexo para cualquier dosis primaria o de refuerzo de Hexaxim recibida, no existen diferencias entre niños y niñas en cuanto al perfil de seguridad para cada parámetro de seguridad.

El origen étnico se recabó en la mayoría de los estudios clínicos (excepto en los estudios A3L01 y A3L02 realizados en Argentina). Se obtuvieron datos del origen étnico de 3554 sujetos (91 %) de la población expuesta. El origen étnico hispano está representado de forma predominante en el actual documento de solicitud (2689 sujetos [69,0 %]). La población caucásica incluida en la serie primaria (y en el estudio de refuerzo correspondiente) fue muy pequeña (157 sujetos turcos en los ensayos A3L10/A3L22). Para los datos de la serie primaria, los que informaron el origen étnico como asiático, negro o hispano informaron una frecuencia similar de eventos de seguridad. Se observó menor frecuencia de eventos solicitados y no solicitados en la población caucásica (principalmente AE no solicitados). Las reacciones solicitadas siguieron esta misma tendencia y se informaron con menor frecuencia pero con mayor porcentaje de reacciones solicitadas de grado 3 en la población caucásica (16,3 %), en comparación con otros orígenes étnicos (0,0 %, 9,7 % y 9,2 % para sujetos asiáticos, negros e hispanos, respectivamente).

Para la dosis de refuerzo, la población asiática estaba poco representada (N = 2). Los sujetos de origen étnico negro o hispano tenían la frecuencia más elevada de reacciones solicitadas en comparación con los caucásicos. Además, la frecuencia de AE no solicitados informados fue máxima para sujetos negros, en comparación con los caucásicos o hispanos.

Conclusión para el sexo y el origen étnico en el perfil de seguridad de Hexaxim

No se observaron diferencias en el perfil de seguridad entre niños y niñas. No surgieron problemas de seguridad cuando se analizaron los diferentes orígenes étnicos al reconocer el tamaño limitado de la muestra para cada grupo étnico.

5.3.4 Análisis de seguridad sobre el número acumulativo de dosis contra la hepatitis B recibidas

Se evaluó también la seguridad de Hexaxim en función del número de dosis de vacuna contra la hepatitis B recibidas (3, 4 o 5 dosis), que dependía de si los sujetos habían sido vacunados contra la Hep B al nacer y si habían recibido un refuerzo con una vacuna que contuviera hepatitis B (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 5.2.2).

3 dosis frente a 4 dosis

En general, los perfiles de seguridad tras cualquier dosis primaria de Hexaxim cuando un sujeto había recibido 3 (N = 2431) o 4 dosis (N = 1003) de vacuna contra Hep B fueron similares en cuanto a la frecuencia de reacciones solicitadas informadas.



La frecuencia de AE no graves no solicitados (incluidas las AR no graves no solicitadas) que se informaron es menor cuando el sujeto ha recibido 3 dosis de vacuna contra Hep B en comparación con 4 dosis (58,4 % y 83,6 %, respectivamente). Sin embargo, cuando se examinan los AE no solicitados de grado 3, la frecuencia es similar independientemente del número de dosis de Hep B recibidas (2,3 % y 1,0 %, respectivamente). La diferencia en cuanto a AR no graves no solicitadas (3,5 % para 3 dosis y 12,8 % para 4 dosis) se debe principalmente a las AR en el lugar de la inyección, concretamente los nódulos en el lugar de la inyección (0 % y 7,9 %, respectivamente) y la hemorragia en el lugar de la inyección (0,6 % y 3,3 %, respectivamente). No se observaron diferencias en la frecuencia de SAE y muertes entre sujetos que recibieron 3 ó 4 dosis de Hep B.

4 dosis frente a 5 dosis

En general, los perfiles de seguridad de los sujetos que recibieron 4 dosis (N = 1113) o 5 dosis (N = 130) de vacuna contra Hep B fueron similares en cuanto a la frecuencia de reacciones solicitadas informadas.

Los perfiles de seguridad de las subpoblaciones fueron similares, salvo, una vez más, para los AE no graves no solicitados, que se informaron con menor frecuencia para los sujetos que recibieron 4 dosis de la vacuna contra Hep B (20,4 %) que para quienes recibieron 5 dosis (34,6 %). Esta diferencia se debió principalmente a la frecuencia de infecciones de las vías respiratorias superiores (4,0 % y 10,0 %, respectivamente) y tos (4,0 % y 8,5 %, respectivamente). Es poco probable que las diferencias observadas en los AE no solicitados estuvieran clínicamente relacionadas con una dosis adicional de la vacuna contra la Hep B.

Las frecuencias de AR no graves no solicitadas fueron similarmente bajas (1,3 % para 4 dosis y 0,8 % para 5 dosis) y debidas principalmente a los hematomas en el lugar de la inyección (0,7 % y 0,8 %, respectivamente). En general, la frecuencia de AE no graves no solicitados y de AR no graves no solicitadas fue más baja cuando los sujetos recibieron 4 ó 5 dosis como refuerzo que 3 ó 4 dosis en la serie primaria.

No se observaron diferencias en la frecuencia de SAE y muertes entre sujetos que recibieron 3 ó 4 dosis de Hep B. Se observó un porcentaje mayor de SAE, no relacionados con la vacuna, en los sujetos que recibieron 5 dosis de Hep B que en los sujetos que recibieron 4 dosis (4,6 % [6/130 sujetos] frente al 0,9 % [10/1113 sujetos]) y la mayoría ocurrieron durante el período de seguimiento de 6 meses. No se observaron muertes en los grupos de sujetos que recibieron 4 ó 5 dosis de Hep B.

Conclusión para el número acumulativo de dosis de Hep B recibidas

De forma descriptiva, aparecieron algunas diferencias en cuanto al perfil de seguridad de Hexaxim relacionadas con una dosis adicional de vacuna contra Hep B (3 y 4 dosis de vacunación contra Hep B o 4 y 5 dosis de vacunación contra la hepatitis B). Para la serie primaria, las diferencias observadas, probablemente sin relevancia clínica, fueron AE y AR no solicitados; para el refuerzo, estas diferencias fueron solamente en cuanto a AE. Los datos actuales archivados respaldan el uso de 3 a 5 dosis de Hexaxim independientemente del calendario de vacunación utilizado.

