

5.3.5 Seguridad de una vacuna pentavalente administrada como dosis de refuerzo tras la primovacunación con Hexaxim

El refuerzo contra la hepatitis B en el 2.º año de vida no es una práctica actual en todos los países del área internacional y muchos países utilizan vacunas combinadas DTP pentavalentes en sus calendarios nacionales de vacunación. El perfil de seguridad de una vacuna combinada pentavalente, Pentaxim (más Engerix B) administrada a los 18 meses como refuerzo tras la serie primaria de Hexaxim (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 5.2.2) muestra que fue, en general, bien tolerada. Estos datos concuerdan con los conocimientos actuales acerca de este tipo de vacunas y no se informaron reacciones adversas inesperadas.

Conclusión para el refuerzo de Pentaxim tras la primovacunación con Hexaxim

Los datos de seguridad respaldan la administración de Pentaxim como 4.ª dosis tras un calendario de serie primaria de Hexaxim.

5.3.6 Resumen del perfil de seguridad de Hexaxim

El programa de desarrollo clínico ha evaluado el uso de Hexaxim con calendarios de inmunización de rutina comunes desde el más utilizado de 2, 4 y 6 meses hasta el calendario más condensado y desfavorable del PAI (6, 10 y 14 semanas). Un total de 3896 sujetos sanos (SafAS) recibió al menos una dosis de Hexaxim, en estudios de serie primaria o de refuerzo.

Los estudios clínicos completados que constituyen este documento de solicitud de Hexaxim evaluaron el perfil de seguridad de 3631 sujetos que habían recibido al menos una dosis de Hexaxim durante la serie primaria (7 estudios de fase II y III), correspondientes a un total de 10.546 dosis. Un total de 3434 recibió una serie primaria completa de 3 dosis de Hexaxim. Un total de 1511 sujetos recibió una dosis de refuerzo de Hexaxim (5 estudios de fase I y III). Se administró un total de 12.057 dosis de Hexaxim.

En conjunto no surgió ningún problema de seguridad del análisis de los 11 estudios clínicos completados en sujetos vacunados con Hexaxim, y realizados en Argentina, México, Perú, Sudáfrica, Tailandia y Turquía, que comprendían sujetos de todos los orígenes étnicos. El origen étnico hispano fue el más predominantemente estudiado y representó un total de 2689 sujetos evaluados (69,0 %). El análisis integrado no mostró diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de Hexaxim en niños y niñas ni entre los diferentes orígenes étnicos.

En cuanto a este tipo de vacunas combinadas pediátricas DTP, las reacciones adversas en el lugar de la inyección y sistémicas comunes (dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, fiebre, llanto, vómitos, anorexia, irritabilidad y somnolencia) eran predecibles (137). Estos eventos fueron solicitados durante los 7 primeros días después de cualquier dosis en los estudios clínicos y fueron las reacciones observadas con más frecuencia, como se preveía. Las reacciones adversas informadas con más frecuencia después de cualquier dosis primaria o de refuerzo fueron el dolor en el lugar de la inyección (82,6 %) y la irritabilidad (79,5 %). Otros eventos se enumeran en 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.11.2, tabla 2.72. Los eventos adversos ocurrieron habitualmente ente D0-D3 tras cualquier vacunación. Fueron principalmente de grado 1, por lo general con una duración máxima de 72 horas y se resolvieron espontáneamente.

En general, la reactogenicidad de Hexaxim fue menos pronunciada que la observada con las vacunas de control basadas en wP. El perfil de seguridad de Hexaxim fue en general similar al de las vacunas de control basadas en aP, salvo por la frecuencia de reacciones solicitadas de grado 3 (reacciones en el lugar de la inyección y sistémicas).

Los 10 AE no graves no solicitados informados con más frecuencia dentro de los 28 (A3L15) o 30 días siguientes a la vacunación con Hexaxim fueron afecciones médicas comúnmente observadas en los lactantes y niños pequeños (p. ej., síntomas relacionados con infecciones respiratorias y gastrointestinales); (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 2.1.11.2, tabla 2.72). Estos eventos no estaban relacionados con la administración de la vacuna. Entre los AE se informaron muy pocas AR y estaban relacionadas con reacciones en el lugar de la inyección de incidencia conocida después de las inyecciones (p. ej., nódulo en el lugar de la inyección, hematoma, hemorragia). Se informaron reacciones relacionadas de tipo alérgico en un número limitado de sujetos (14 sujetos, 0,36 %) y todos los eventos fueron no graves.

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. De los 247 SAE, solo uno se consideró relacionado con la administración de Hexaxim: fue un HHE (consulte los detalles a continuación). Los SAE informados con más frecuencia fueron de naturaleza infecciosa (p. ej., gastroenteritis, bronquiolitis, bronconeumonía, neumonía). Además, se informaron 13 casos de convulsiones febriles y 1 caso de convulsiones, ninguno de los cuales se consideró relacionado. Se produjeron SAE con una frecuencia similar en los grupos de Hexaxim y de control.

Doce sujetos murieron mientras estaban incluidos y aleatorizados en las ramas de Hexaxim de los estudios completados. Ninguno se consideró relacionado con la vacuna del estudio administrada.

Se definieron AESI con referencia al perfil de seguridad conocido de vacunas pediátricas similares comercializadas por sanofi pasteur y otros patrocinadores, contemplando eventos adversos habitualmente rotulados con las vacunas combinadas pediátricas: ELS, HHE, convulsiones (febriles o no), reacciones anafilácticas. Se consideró que era necesario monitorear muy de cerca otros eventos, por efectos de clase o reacciones históricas, como la apnea, la encefalopatía o encefalitis por afecciones neurológicas graves similares o ADEM, SIDS/SUD.

Se han informado pocos casos de convulsiones (2 episodios de convulsiones y 13 episodios de convulsiones febriles) y ningún caso de apnea, y ninguno de ellos estaba relacionado con la vacunación con Hexaxim. No se informó ningún caso de anafilaxia (según la definición de la colaboración de Brighton), encefalopatía, ADEM, SIDS y SUD tras la vacunación con Hexaxim.

Un caso de HHE se informó como SAE relacionado con la administración de Hexaxim, pero la frecuencia de este evento no difiere de la incidencia observada en la población general.

La ELS se capturó como evento solicitado en algunos de los estudios de refuerzo. Se informaron dos casos de sospecha de ELS tras la administración de Hexaxim. Un caso de ELS (no confirmado visualmente por el investigador) y un caso de hinchazón y eritema que afectaba a toda la cadera (pero no se informó como ELS).

5.3.7 Conclusión general sobre la seguridad

La conclusión general de los análisis del perfil de seguridad de Hexaxim documentó un perfil de seguridad aceptable. Los estudios revelaron que Hexaxim y las vacunas de control demostraron

perfiles de seguridad comparables. El perfil de seguridad de Hexaxim no presenta diferencias clínicamente relevantes respecto a otras vacunas pediátricas que contienen antígenos combinados D, T, aP, IPV, Hep B y PRP. Además, no se ha identificado ninguna señal clínica especial de seguridad para los sujetos vacunados con Hexaxim por sí sola o de forma concomitante con otras vacunas pediátricas comercializadas. Por lo tanto, la vacunación con Hexaxim no plantea ninguna inquietud concreta de seguridad cuando se administra para la vacunación de serie primaria y de refuerzo en lactantes y niños pequeños.

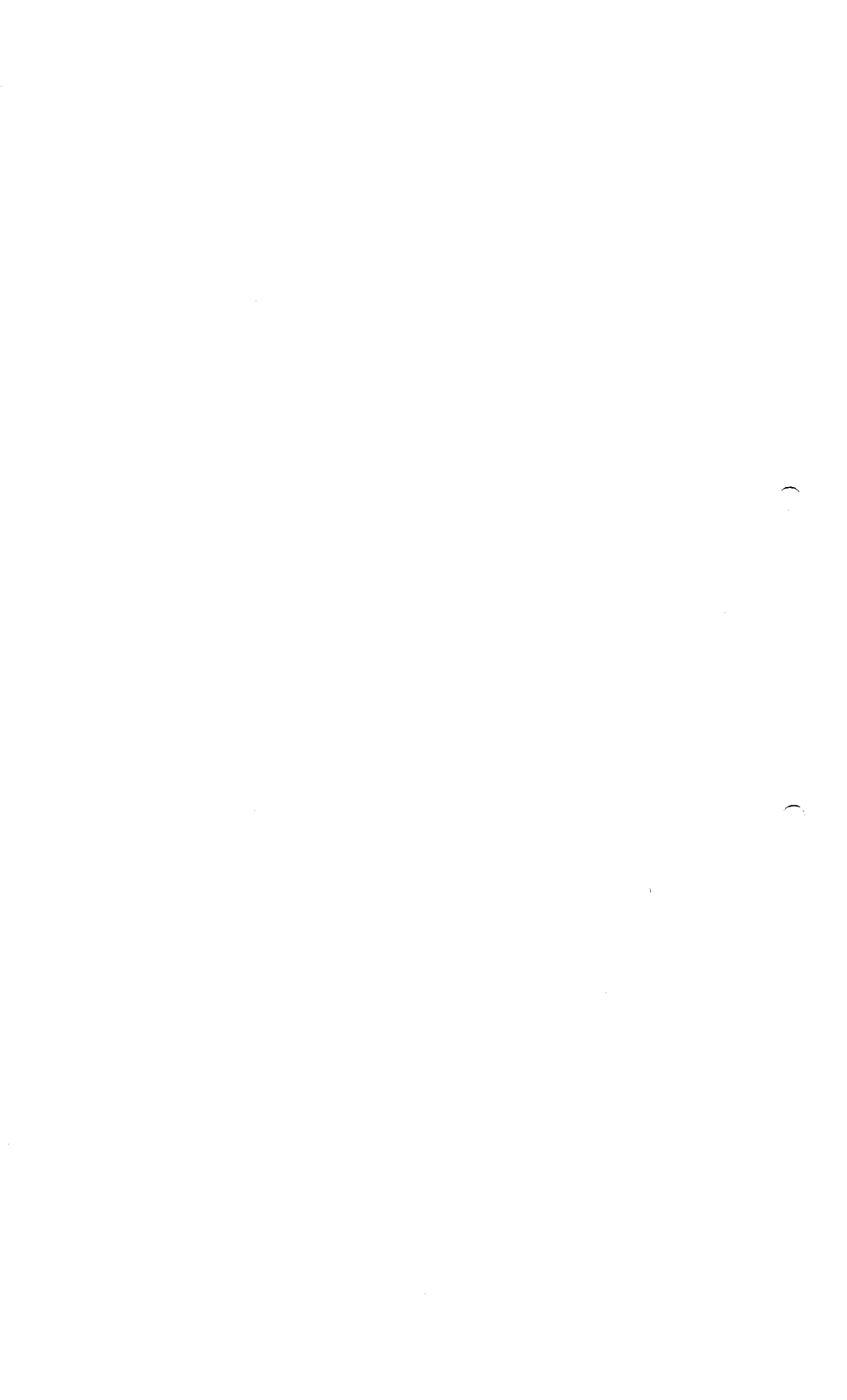
El perfil de seguridad de Hexaxim descrito en 2.7.4 Resumen de seguridad clínica y que se analizó en los párrafos anteriores respalda las indicaciones clínicas propuestas en el actual documento de solicitud y respalda las siguientes conclusiones:

- Hexaxim es segura y bien tolerada cuando se administra 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).
- El perfil de seguridad de Hexaxim es más favorable que el de los grupos de control wP.
- Hexaxim tiene un perfil de seguridad comparable al de otras vacunas combinadas aP.
- Hexaxim se tolera bien cuando se administra sola o de forma concomitante con otras vacunas recomendadas por edad, entre ellas las vacunas antineumocócicas conjugadas y contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.
- La seguridad de Hexaxim es uniforme en los diferentes lotes de elaboración.
- El perfil general de reactogenicidad de Hexaxim indica que esta nueva vacuna hexavalente es una vacuna bien tolerada con un perfil de seguridad satisfactorio para respaldar su autorización.

6 Conclusiones sobre los riesgos y beneficios

El actual documento de solicitud de Hexaxim consta de una base de datos de 3897 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna experimental en la serie primaria o en el refuerzo (con un total de 12.057 dosis administradas). Todos los orígenes étnicos (caucásicos, negros, hispanos y asiáticos) estaban representados para las evaluaciones de seguridad e inmunogenicidad durante el programa de desarrollo clínico de Hexaxim. Aunque el origen étnico hispano está representado de forma predominante en el actual documento de solicitud (2689/3554 sujetos [69,0 %]), los estudios individuales correspondientes demuestran la inmunogenicidad y seguridad de Hexaxim en las poblaciones caucásica, asiática y negra. Las observaciones obtenidas respaldan la administración de la vacuna Hexaxim en los países destinatarios del área internacional basándose en las conclusiones siguientes.

Los datos de los estudios clínicos demostraron que Hexaxim es inmunógena y logra una respuesta inmunitaria satisfactoria para todos los antígenos cuando se administra desde las 6 semanas de edad, siguiendo 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 serie primaria) con o sin vacuna contra Hep B al nacer. Siempre que se analizó la no inferioridad (Hexaxim frente al estándar de atención) para los antígenos que constituyen la nueva vacuna, se cumplieron estos





criterios. No se dispone de datos posteriores a la comercialización, toda vez que Hexaxim no está comercializada. No obstante, Pentaxim, desde su lanzamiento en 1997, proporciona pruebas indirectas de experiencia acumulativa posterior a la comercialización con antígenos aP de 2 componentes en más de 100 países en todo el mundo, manteniendo una baja incidencia de enfermedades invasivas por Hib.

Los datos clínicos demostraron también que Hexaxim tiene un perfil de seguridad similar o más favorable que el de otras vacunas combinadas de contenido pertúsico administradas para la vacunación de serie primaria y refuerzo en lactantes y niños pequeños. Los análisis integrados de seguridad para todos los parámetros de seguridad presentados en este documento y la adecuada revisión médica de los AESI corroboran los análisis de seguridad realizados por el Comité Independiente de Monitoreo de Datos durante la realización de los estudios de fase III. No surgieron problemas de seguridad, de conformidad con las conclusiones de seguridad presentada en este documento.

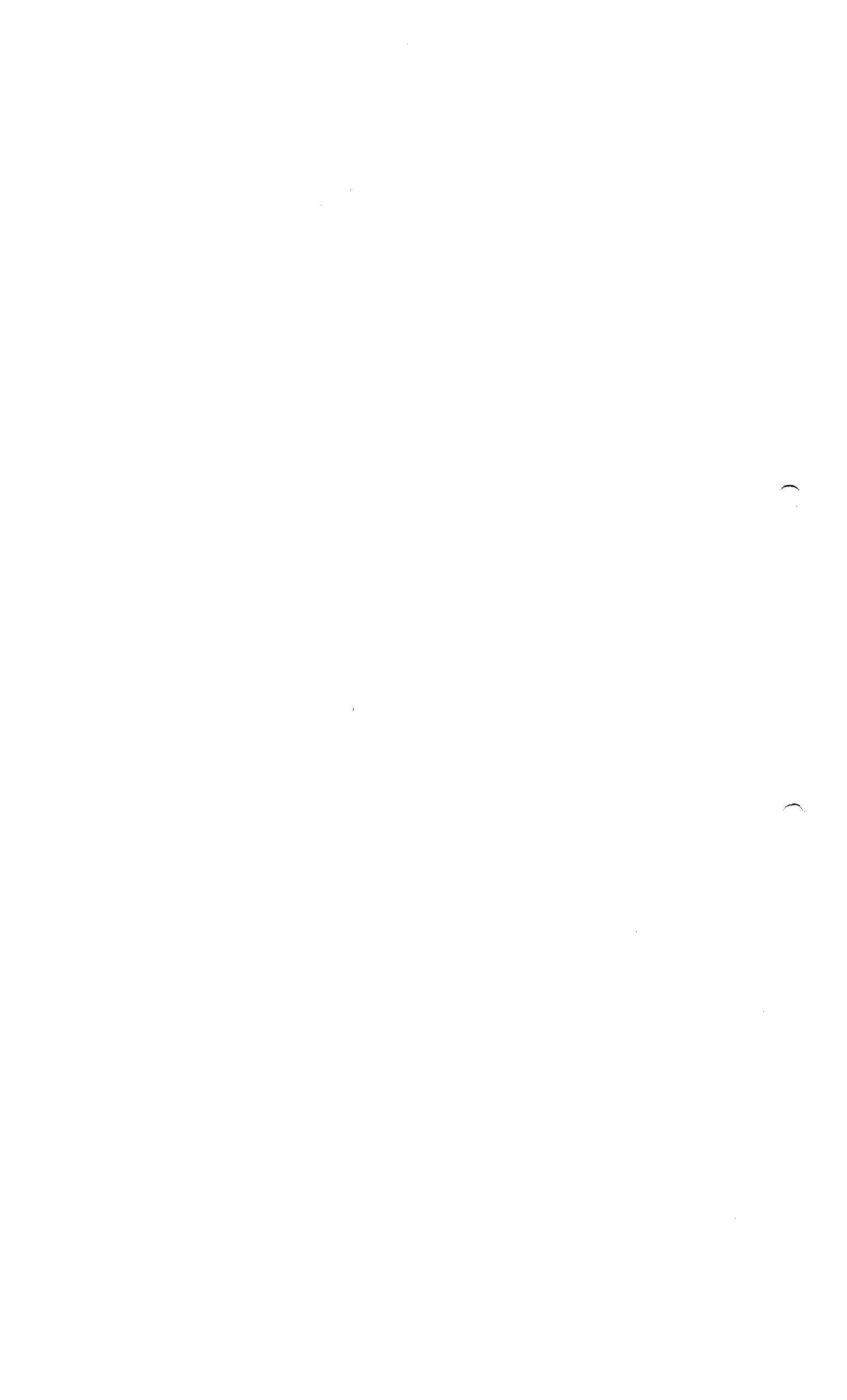
Los resultados de los estudios demostraron que Hexaxim era inmunógena y que tenía un perfil de seguridad similar cuando se administraba de forma concomitante con otras vacunas pediátricas de uso rutinario, entre ellas las vacunas antineumocócicas conjugadas, MMR y V. Esta conclusión considera los resultados de los perfiles de seguridad observados en los estudios individuales que compararon Hexaxim administrada de forma concomitante con otras vacunas pediátricas y con otras vacunas combinadas contra la tos ferina autorizadas (p.ej., vacuna Infanrix hexa, vacunas combinadas wP) administradas concomitantemente con las mismas vacunas pediátricas.

6.1 Análisis de riesgos

En conjunto, los AE informados con más frecuencia (por término preferido de MedDRA) tras cualquier administración de Hexaxim en la serie primaria y en el refuerzo fueron reacción en el lugar de la inyección (p. ej., dolor, eritema, hinchazón como las 3 más frecuentes) y reacciones sistémicas (p. ej., irritabilidad, llanto, somnolencia como las 3 más frecuentes). Estos eventos no difieren de los informados para vacunas combinadas DTP similares comercializadas.

La reactogenicidad observada con Hexaxim es más baja que la observada con las vacunas wP combinadas del grupo de control, lo cual respalda la bibliografía (105), (106), (107), (108). Cuando se compara con los grupos de vacunas combinadas aP de control, el perfil de seguridad de Hexaxim es similar, salvo por la incidencia de reacciones solicitadas de grado 3 (en el lugar de la inyección y sistémicas) que fue más elevada en el grupo de Hexaxim. Las reacciones solicitadas de grado 3 son limitadas en el tiempo y reversibles.

Otros eventos no solicitados que se informaron con más frecuencia fueron infecciones e infestaciones (p. ej., nasofaringitis, faringitis, diarrea, infección del tracto respiratorio superior) que se informan normalmente en la población estudiada (lactantes y niños pequeños). En conjunto, el perfil general de seguridad y el perfil de seguridad específico del refuerzo fueron similares en cuanto a los tipos de eventos informados. Los SAE observados durante el seguimiento de 6 meses fueron poco frecuentes y la mayoría de ellos informados también en la SOC de infecciones e infestaciones (p. ej., gastroenteritis, bronquiolitis, bronconeumonía, infección del tracto respiratorio superior).





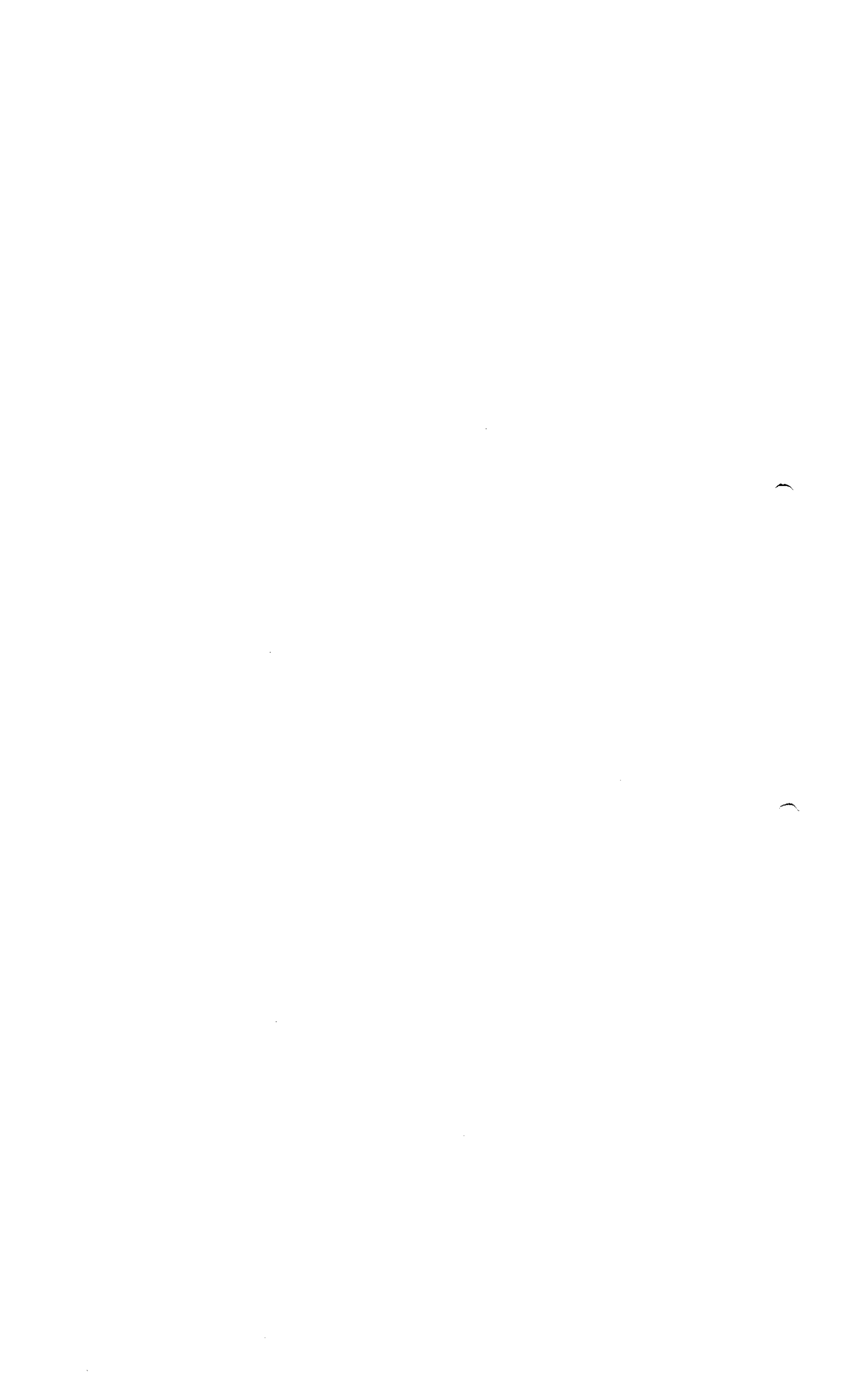
Los riesgos identificados, es decir HHE y ELS, serán rotulados en la sección de AE del RCP de los eventos de interés identificados (convulsiones, reacciones anafilácticas, apnea, encefalopatía ADEM/encefalitis) serán vigilados estrechamente mediante el plan de gestión de riesgos propuesto. No se han identificado riesgos atípicos ni imprevistos con Hexaxim. 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 vigilarán también estrechamente.

Los AE más informados se incluyen en el RCP propuesto para las presentaciones de Hexaxim.

6.2 Análisis de beneficios

El principal beneficio asociado con la administración de Hexaxim es la protección esperada contra difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, poliomielitis e infecciones invasivas provocadas por *H. influenzae* tipo b, sin dejar de mantener un perfil de tolerabilidad que es al menos comparable con el de los productos de control de uso preferencial autorizados. Además, Hexaxim ofrece protección contra estas 6 enfermedades con una sola inyección, contiene un antígeno pertúsico acelular de 2 componentes y está disponible en formulación totalmente líquida lista para inyectar, presentada en viales o en jeringas precargadas. Las presentaciones de Hexaxim ofrecen una solución práctica a la creciente complejidad de los calendarios de inmunización pediátrica ya que:

- reducen potencialmente el número de inyecciones necesarias en los 2 primeros años de vida y por lo tanto facilitan la inclusión de enfermedades que se pueden prevenir por vacunación nuevas o adicionales en los programas de inmunización;
- responden a las inquietudes de los padres en cuanto a la seguridad de la vacuna (15) y aumentan la aceptación entre los proveedores y los padres;
- reducen el temor y el dolor en los lactantes y niños pequeños por las inyecciones múltiples;
- minimizan los errores de administración al no requerir inyecciones múltiples o reconstitución (que es necesaria para otras vacunas pentavalentes o hexavalentes con contenido de Hib actualmente disponibles en el mercado), lo cual podría ahorrar tiempo a los profesionales de la salud a la hora de administrar la vacuna y debería contribuir en conjunto a un aumento del cumplimiento terapéutico de la vacunación;
- reducen los costos asociados con el almacenamiento y la administración de cada una de las vacunas individuales, y posiblemente el número de consultas en la clínica;
- reducen la carga de enfermedades que se pueden prevenir por vacunación al aumentar los índices de cobertura de vacunación, ya que Hexaxim es compatible con muchas recomendaciones de inmunización específicas de diferentes países en el mundo;
- proporcionan una vacuna ampliamente utilizada con un perfil de seguridad establecido y datos de respaldo sobre su eficacia.

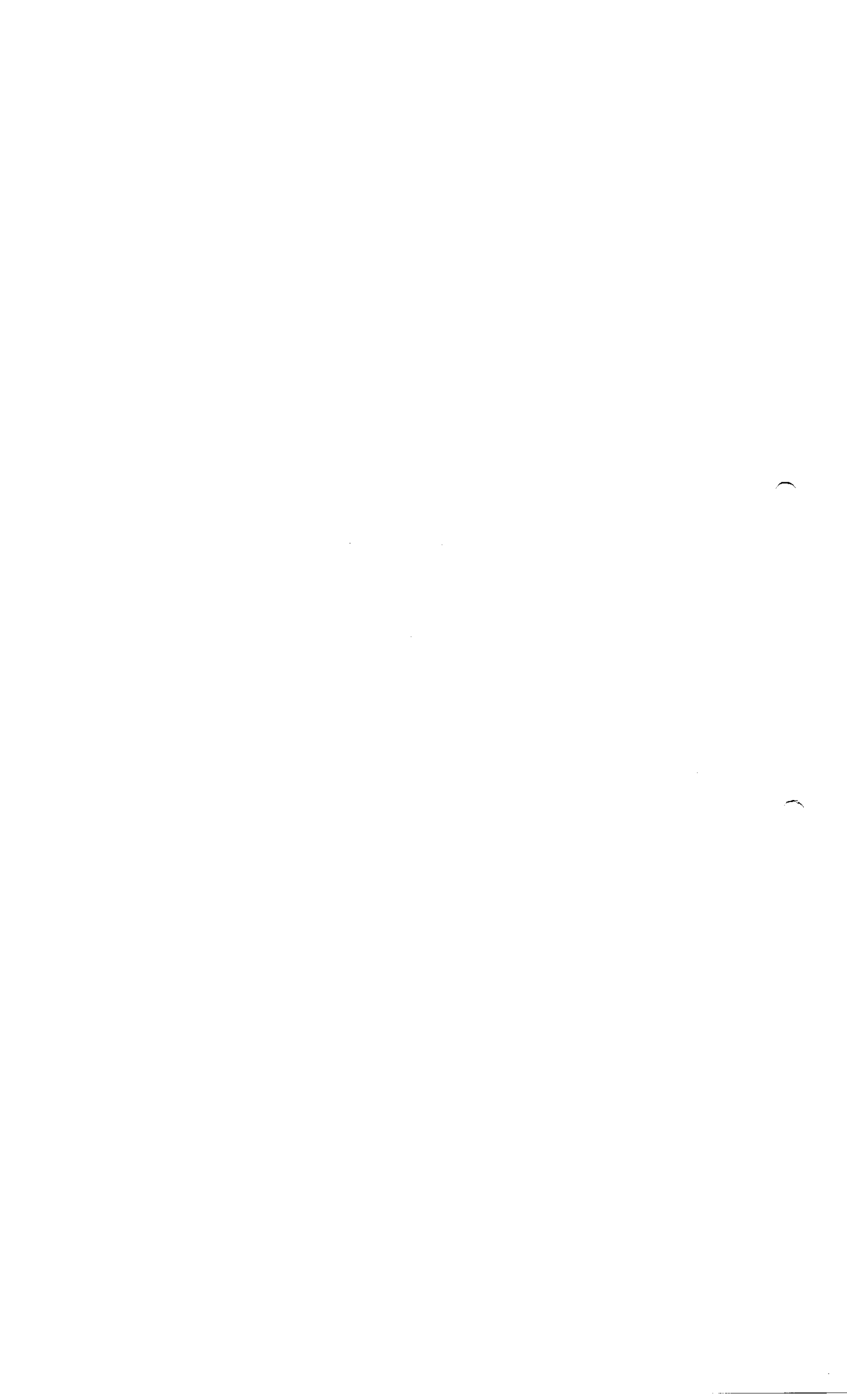


6.3 Conclusiones generales

Los datos actualmente disponibles de los estudios clínicos completados que constituyen el presente documento de solicitud muestran que Hexaxim, una vacuna combinada hexavalente totalmente líquida, es una vacuna robusta, que muestra un buen perfil de inmunogenicidad y tolerabilidad en diversas condiciones, utilizando diferentes estrategias de vacunación primaria y de refuerzo. Los datos de Hexaxim presentados proporcionan datos suficientes para respaldar las afirmaciones del RCP y respaldan la administración de la vacuna Hexaxim en los países destinatarios del área internacional.

Hexaxim tiene un perfil de eficacia satisfactorio y se ha demostrado una inmunogenicidad no inferior al estándar de atención para cada antígeno en el programa de desarrollo. Se observó un perfil de seguridad similar o mejor en comparación con los de las vacunas donde los antígenos se administran por separado o donde el antígeno Hib se presenta liofilizado. Los estudios han mostrado que Hexaxim se puede coadministrar de forma segura con otras vacunas pediátricas recomendadas. Los datos del presente documento de solicitud respaldan la conclusión de que el beneficio general de Hexaxim supera los riesgos potenciales.

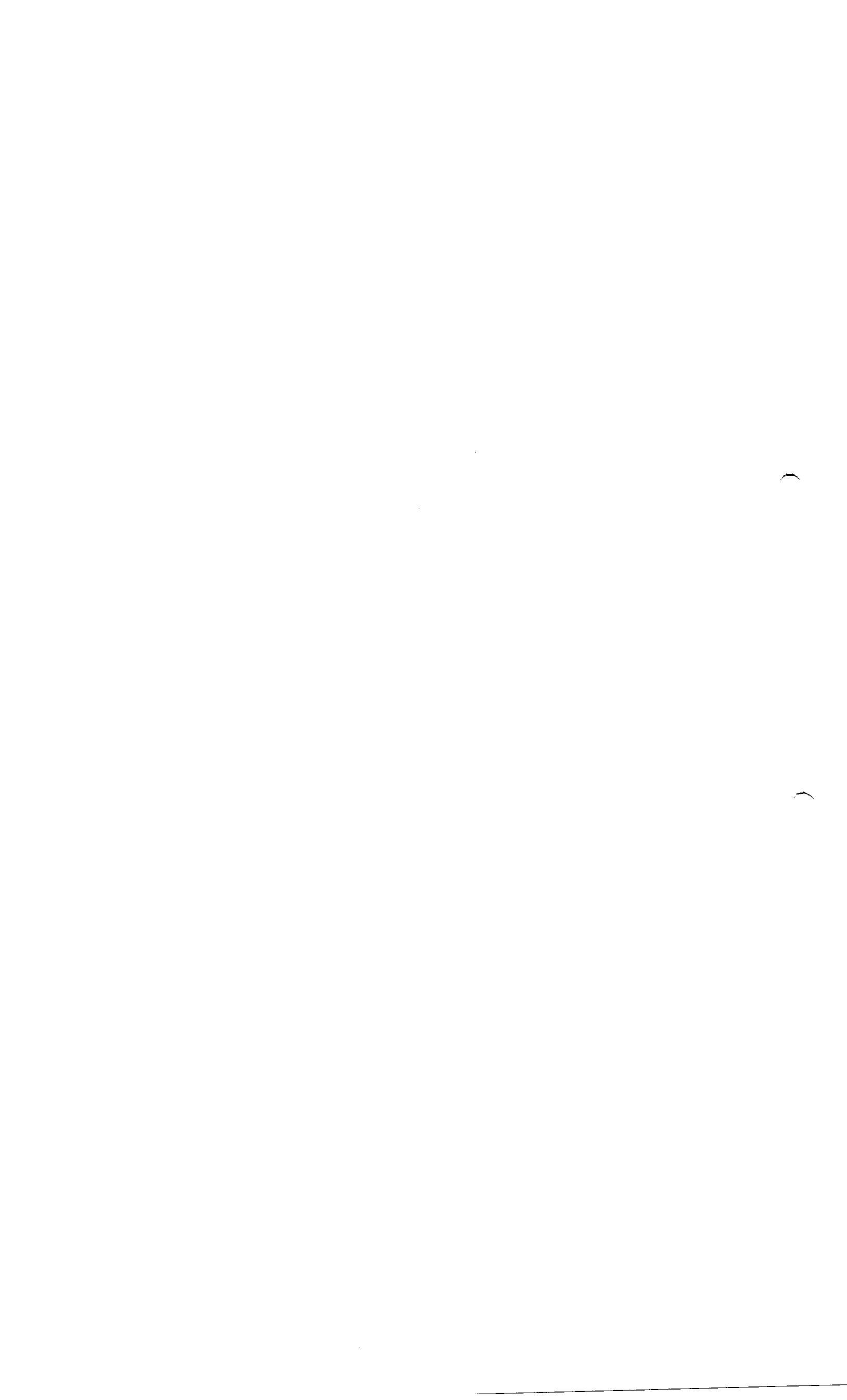
Los datos actualmente disponibles después de la dosis 3, antes del refuerzo y después del refuerzo muestran que la vacunación con 3 dosis primarias de Hexaxim ofrece una primovacuna adecuada y que el refuerzo en el 2.º año de vida puede generar una protección adecuada a largo plazo con niveles persistentes de seroprotección contra la difteria, el tétanos, los poliovirus, el Hib, la hepatitis B y una seroconversión duradera contra la tos ferina en niños.



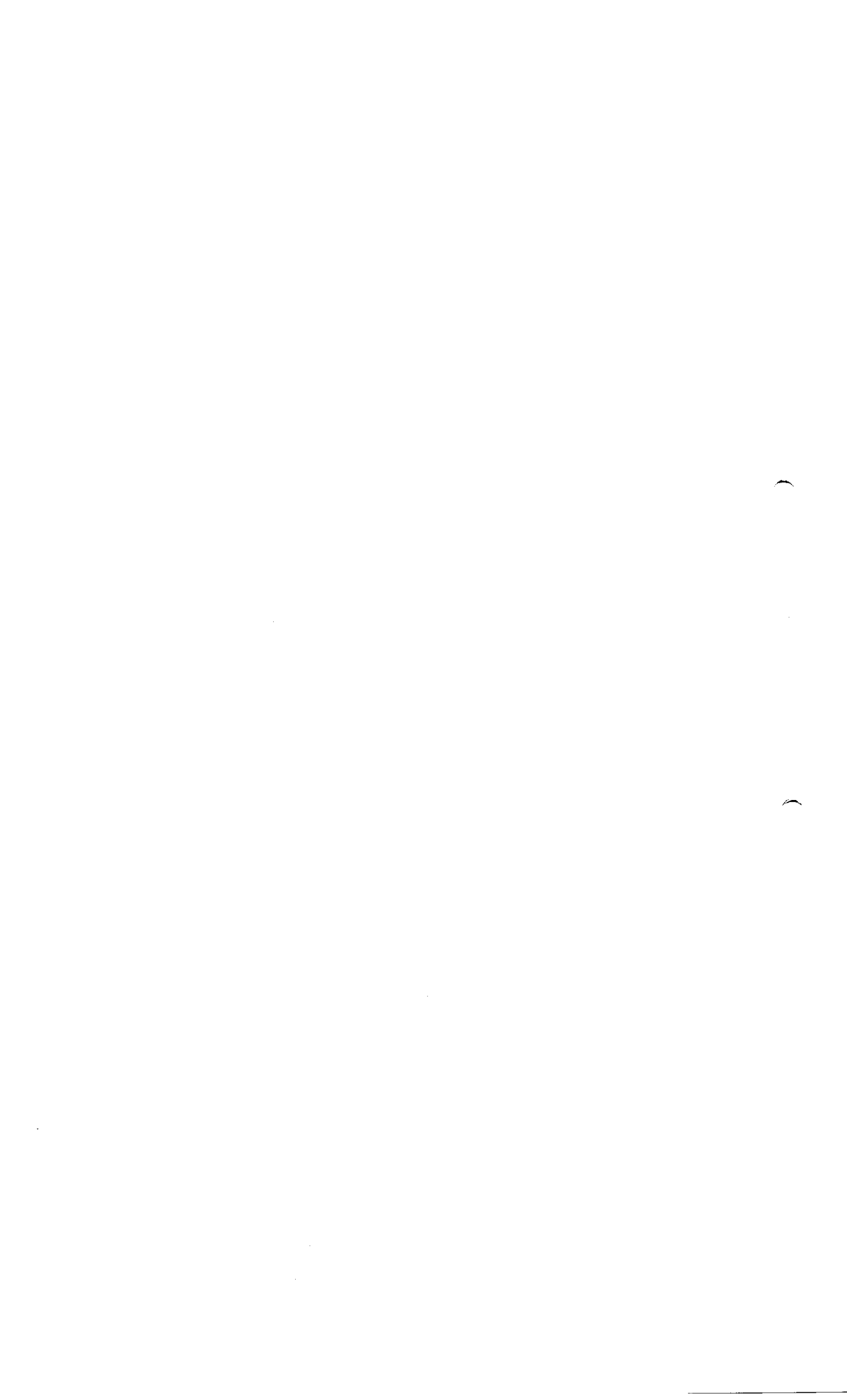


7 Lista de referencias

- 1 Tregnaghi MW, Voelker R, Santos-Lima E, Zambrano B. Immunogenicity and safety of a novel yeast *Hansenula polymorpha*-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10-45 years. *Vaccine*. 2010;28(20):3595-601.
- 2 Prymula R, Plisek S. Clinical experience with DTPw-HBV and DTPw-HBV/Hib combination vaccines. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(4): 503-13.
- 3 Lim SS, Stein DB, Charrow A, Murray CJ. Tracking progress towards universal childhood immunisation and the impact of global initiatives: a systematic analysis of three-dose diphtheria, tetanus, and pertussis immunisation coverage. *Lancet*. 2008 13;372(9655):2031-46.
- 4 Wiysonge CS, Ofal J. Assessment of childhood immunisation coverage. *Lancet*. 2009 25;373(9673):1427-8.
- 5 Plotkin SA, Liese J, Madhi SA, Ortiz E. A DTaP IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim™): a review of 16 years' clinical experience; submitted.
- 6 Bar-On ES, Goldberg E, Fraser A, Vidal L, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* B (HIB). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 8;(3):CD005530.
- 7 Vidor E, Meschievitz C, Plotkin S. Fifteen Years of Experience with Vero-produced Enhanced Potency Inactivated Poliovirus Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:312-322.
- 8 John J. Role of injectable and oral polio vaccines in polio eradication. *Expert Rev Vaccines*; 2009;8(1): 5-8.
- 9 Salas-Peraza D, Avila-Agüero ML, Morice-Trejos A. Switching from OPV to IPV: are we behind the schedule in Latin America? *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(5):475-83.
- 10 Edwards KM, Decker MD. Combination vaccines consisting of acellular pertussis vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(4 Suppl):S97-102.
- 11 Guiso N. Bordetella pertussis and pertussis vaccines. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1565-9.
- 12 Mallet E, Matisse N, Mathieu N, Langue J, Boissnard F, Soubeyrand B, and Pentavac Study Group. Antibody persistence against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in 5-6-year-old children after primary vaccination and first booster with a pentavalent combined acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of a tetravalent combined acellular pertussis vaccine given as a second booster. *Vaccine*. 2004 29;22(11-12):1415-22.
- 13 Langue J, Matisse N, Pacoret P, Undreiner F, Boissnard F, Soubeyrand B, and Pentavac study group. Persistence of antibodies at 5-6 years of age for children who had received a primary series vaccination with a pentavalent whole-cell pertussis vaccine and a first booster with a pentavalent acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of second booster with a tetravalent acellular vaccine at 5-6 years of age. *Vaccine*. 2004 29;22(11-12):1406-14.



- 14 WHO Position Paper on Hepatitis B Vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2009; 84(40):403-20.
- 15 Zepp F. My Generation Steering Committee; What factors influence vaccination uptake? 'my Generation': an international study investigating mothers' concerns about vaccination. 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2005 Dec 16-12; Washington, DC.
- 16 WHO Position Paper on Diphtheria Vaccine. Wkly Epidemiol Rec. 2006;81(3):24-32.
- 17 WHO Vaccine-preventable diseases. Mexico Country Profile, 2006 Global Summary. Available from URL:
<http://www.who.int/vaccines/GlobalSummary/Immunization/countryprofilresult.cfm>.
- 18 Dittmann S, Wharton M, Vitek C, Ciotti M, Galazka A, Guichard S, et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. J Infect Dis. 2000;181 Suppl 1:S10-22
- 19 Wassilak S, Roper M, Kretsinger K, Orenstein W. Tetanus toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W, eds. Vaccines. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2008:807-839.
- 20 WHO Position Paper on Tetanus vaccine. Wkly Epidemiol Rec. 2006;81(20):197-208.
- 21 WHO Position Paper on Pertussis Vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2005;80 (4):31-39.
- 22 Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE. Resurgence of pertussis in Europe. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(9):761-65.
- 23 ECDC 2008, "Annual epidemiological report on the communicable diseases in Europe, 2006"
- 24 Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero M L. Pertussis in Latin America: current situation and future vaccination challenges. Expert Rev Vaccines. 2008; 7(10):1569-80.
- 25 Hozbor D, Mooi F, Flores D, et al. Pertussis epidemiology in Argentina: trends over 2004-2007. J Infect. 2009;59:225-31.
- 26 Dilli D, Bostanci I, Dallar Y, Buzgan T, Irmak H, Torunoglu MA. Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey. Eur J Clin Microbiol Dis. 2008;27:335-41.
- 27 ECDC 2009, "Annual epidemiological report on the communicable diseases in Europe, 2007"
- 28 WHO Position paper on Pertussis vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2010; 85(40):385-400.
- 29 Hoile E. WHO declares European Region polio-free. Euro Surveill. 2002;6(27):1932.
- 30 Hovi T. Inactivated poliovirus vaccine and the final stages of poliovirus eradication. Vaccine. 2001;19:2268-72.
- 31 WHO Position Paper on Inactivated poliovirus vaccine following oral poliovirus vaccine cessation. Wkly Epidemiol Rec. 2006;81(15):137-44.
- 32 WHO position paper on Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era. Wkly Epidemiol Rec. 2010;85(23):213-28.
- 33 Nokleby H, De Carvalho Gomes H, Johansen K, Kreidl P. Protection against poliomyelitis In Europe. Euro Surveill. 2010;15(17):1-3.
- 34 Voelker R. Have Polio-free countries lost sight of need to keep vaccination rates high? JAMA 2010;304(10):1056.



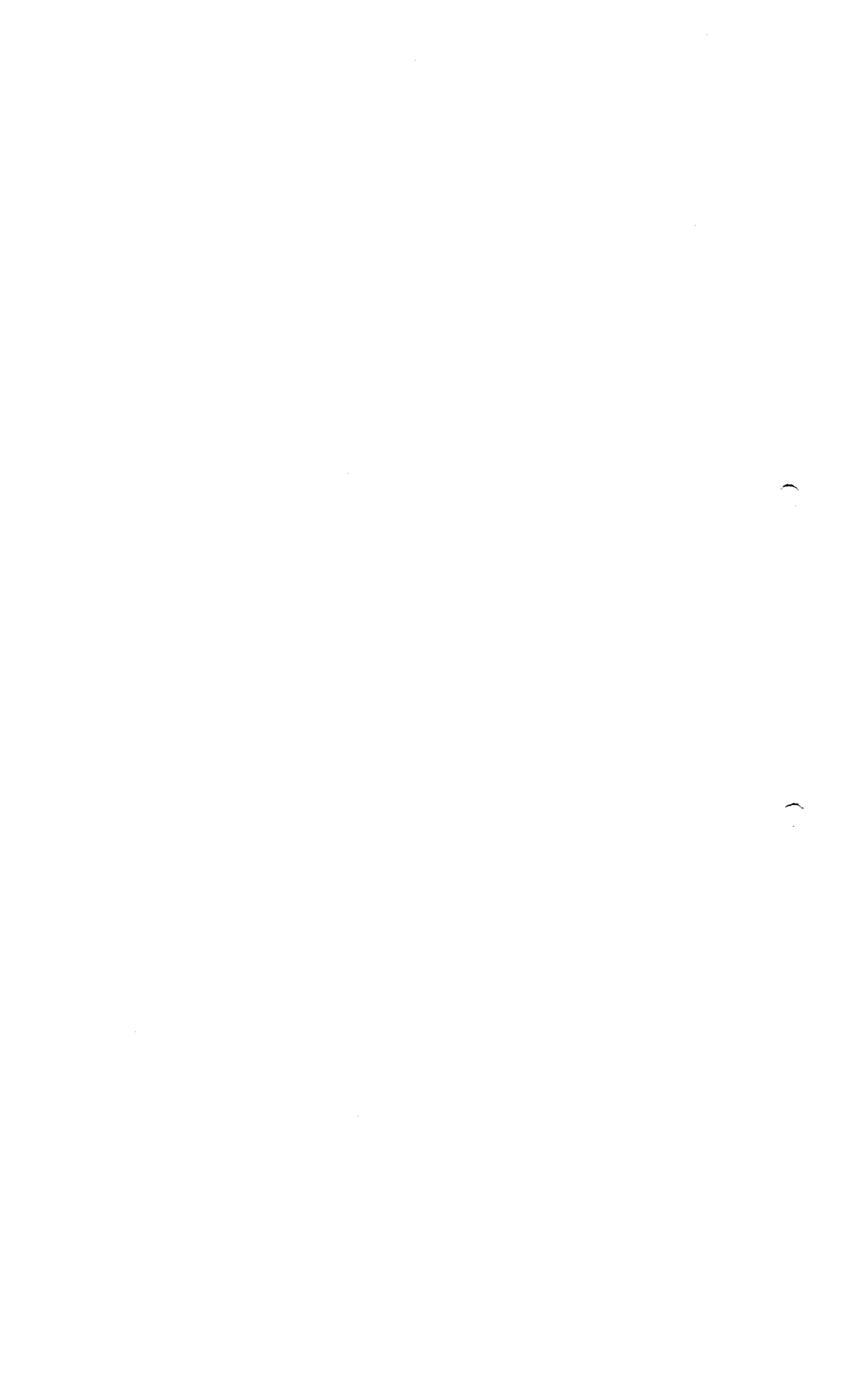


- 35 WHO Position Paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2006;81(47):445-52
- 36 Morris S, Moss W, Halsey N. Haemophilus influenza type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet*, 2008;8:435-43.
- 37 Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev.* 2006;28:112-25.
- 38 Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *Drugs.* 2003;63(10):1021-51.
- 39 Tregnaghi MW, Zambrano B, Santos-Lima E. Safety of a booster dose of either an investigational DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine or Hexavac™ in healthy Argentinean 16- to 19-month-old toddlers. XIII Latin American Congress of Infectology in Pediatrics (SLIPE);2009 Aug 12-15; Guyaquil, Ecuador.
- 40 Tregnaghi MW, Zambrano B, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus Influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month old Argentinean infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;6: in press.
- 41 Macías M, Lanata C, Zambrano B, Santos-Lima E. Safety and Immunogenicity of an Investigational Hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Vaccine at 2, 4, and 6 months Compared to Licensed Vaccines in Latin America. 6th Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases; Buenos Aires, Argentina 2009.
- 42 Ceyhan M, Santos-Lima E. Immunogenicity and Safety of an Investigational Hexavalent Fully Liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Vaccine (Hexaxim™) Given at 2, 3, 4 Months of Age and as a Booster at 15-18 Months Compared to Licensed Vaccines in Turkish Infants. 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases; Taipei, Taiwan 2010.
- 43 Kosalaraska P, Thisyakorn U, Benjaponpitak S, Chokephaibulkit K, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4 and 6 months of age in Thai infants. *Int J Infect Dis.* 2011; in press.
- 44 Madhi SA, Mitha I, Cutland C, Groome M, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational fully liquid hexavalent combination vaccine versus licensed combination vaccines at 6, 10, 14 weeks of age in health South African infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30: in press.
- 45 Keja K, Chan C, Hayden G, Henderson RH. Expanded programme on immunization. *World Health Stat Q.* 1988;41(2):59-63
- 46 EMA Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/2005 dated 18 October 2006.
- 47 Cutts FT, Waldman RJ, Zoffman HMD. Surveillance for the Expanded Programme on Immunization. *Bull World Health Organ.* 1993;71(5): 633-39.
- 48 Tsai TF, Xu ZY. Immunization in the Asia-Pacific region. In Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Editors. *Vaccines 5th Edition.* USA: Saunders Elsevier Inc. 2008. 69:1525-39.
- 49 14th GAVI Board Meeting. 4-5 December 2004. Abuja, Nigeria.



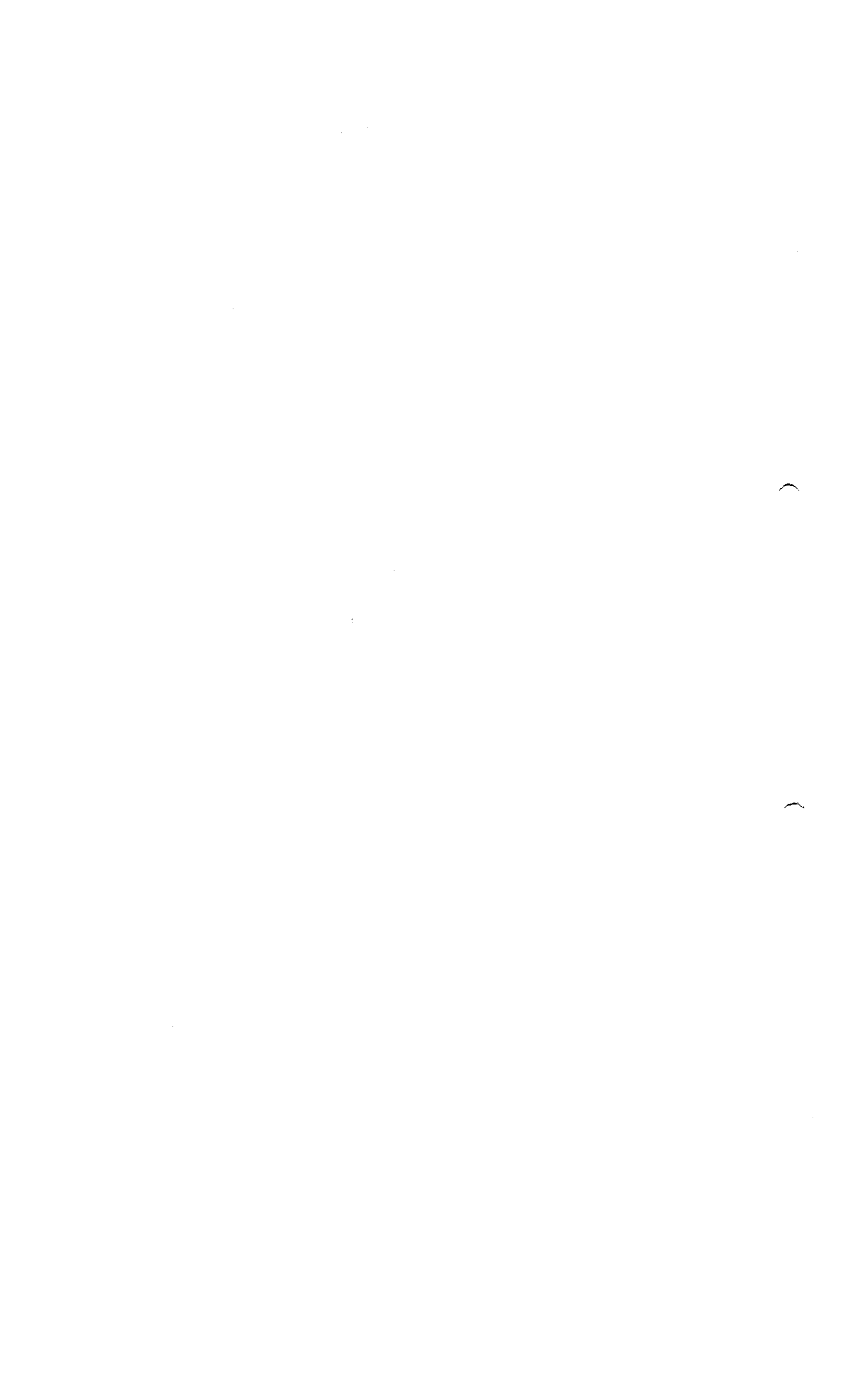


- 50 Henderson RH. Vaccinations in the health strategies of developing countries. *Scand J Infect Dis.* 1990;Suppl.76:7-14.
- 51 Cutts FT. Advances and challenges for the expanded programme on immunization. *Br Med Bull.* 1998;54(2):445-61.
- 52 Plotkin SA. Correlates of Protection Induced by Vaccination. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010;17(7):1055-65.
- 53 Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(1):63-75.
- 54 Vidor E. Evaluation of the persistence of vaccine-induced protection with human vaccines. *J Comp Pathol.* 2010;142 Suppl 1:S96-101.
- 55 World Health Organization. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report Series 924. 2004; annex 1.
- 56 Miller MA, Meschievitz CK, Ballanco GA, Daum RS. Safety and immunogenicity of PRP-T combined with DTP: Excretion of capsular polysaccharide and antibody response in the immediate post-vaccination period. *Pediatrics.* 1995;95:522-7.
- 57 Rothstein EP, Madore DV, Girone JAC, Schiller RP, Hipp TJ, Souder RL, et al. Comparison of antigenuria after immunization with three Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 1991;10:311-4.
- 58 Mast E, Mahoney F, Kane M, et al. Hepatitis B Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, with assistance of PA Offit, Elsevier Inc. *Vaccines.* 4th Edition. USA. 2004;p. 299-337.
- 59 Andre FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Virol.* 1994; 44:144-51.
- 60 Rustgi VK, Schlepner CJ, Krause DS. Comparative study of the immunogenicity and safety of Engerix-B administered at 0, 1, 2 and 12 months and Recombivax HB administered at 0, 1, and 6 months in healthy adults. *Vaccine.* 1995;13(17):1665-68.
- 61 Duval B, Boulianne N, De Serres G, Laflamme N, De Wals P, Massé R, et al. Comparative immunogenicity under field conditions of two recombinant hepatitis B vaccines in 8-10-year-old children. *Vaccine.* 2000;18:1467-72.
- 62 Tichmann I, Preidel H, Grunert D, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of two commercially available hexavalent vaccines administered as a primary vaccination course at 2, 4, and 6 months of age. *Vaccine.* 2005;23: 3272-79.
- 63 Diez-Delgado J, Dal-Re R, Llorente M et al. Hepatitis B component does not interfere with the immune response to diphtheria, tetanus, and whole-cell Bordetella pertussis components of a quadrivalent (DTwP-HB) vaccine: a controlled trial in healthy infants. *Vaccine* 1997; 15:1418-1422.
- 64 West DJ, Hesley TM, Jonas LC, Feeley LK, Bird SR, Burke P, et al. Safety and immunogenicity of a bivalent Haemophilus influenzae type b/hepatitis b vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:593-9.
- 65 Vitek C, Wharton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W, eds. *Vaccines.* 5th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2008:139-156.
- 66 Mast E, Whard J. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, editors. *Vaccines.* 5th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 205-257.





- 67 Chandran A, Watt JP, Santosham M. Haemophilus influenzae Vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, eds. Vaccines. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p.157-76.
- 68 Simondon F, Preziosi MP, Yam A et al. A randomized, double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*. 1997;15(15):1606-12.
- 69 Carlsson RM, Trollfors B. Control of pertussis-lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine*. 2009;27(42):5709-18.
- 70 Hallander HO, Gustafsson L. Efficacy and effectiveness of acellular pertussis vaccines: a 20-year Swedish experience. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8(10):1303-7.
- 71 Tindberg Y, Blennow M, Granström M. A ten year follow-up after immunization with a two component acellular pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(4):361-5.
- 72 Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Baron S, Guiso N, Njamkepo E, Caro V, et al. Pertussis surveillance in French hospitals: results from a 10 year period. *Euro Surveill* 2007;12 (1-3):34-38.
- 73 Rendi-Wagner P, Kundi M, Mikolasek A, Vécsei A, Frühwirth M, Kollaritsch H. Hospital-based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996 to 2003: estimates of incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine. *Vaccine*. 2006 14;24(33-34):5960-5.
- 74 Bonnet MC, Dutta A. World wide experience with inactivated poliovirus vaccine. *Vaccine*. 2008;26(39):4978-83.
- 75 WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: results of a randomized trial in The Gambia, Oman, and Thailand. *J Infect Dis*. 1997;175 Suppl 1:S215-27.
- 76 Asturias EJ, Dueger EL, Omer SB, Melville A, Nates SV, Laassri M, et al. Randomized trial of inactivated and live polio vaccine schedules in Guatemalan infants. *J Infect Dis*. 2007;196(5):692-8.
- 77 Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*. 2005;366:1379-84.
- 78 Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: Impact and implication for future strategies. *Gastroenterology*. 2007;132:1287-93.
- 79 Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, Zanis C, Hummel KB, Dunaway E, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: A follow-up study at 15 years. *Vaccine*. 2007;25:6958-64.
- 80 Van der Sande MAB, Waight PA, Mendy M, Zaman S, Kaye S, Sam O, et al. Long-term protection against HBV chronic carriage of Gambian adolescents vaccinated in infancy and immune response in HBV booster trial in adolescence. *PLoS One* 2007;2(1):e753.
- 81 Yuen MF, Lim WL, Chan AO, Wong DK, Sum SS, Lai CL. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:941-45.

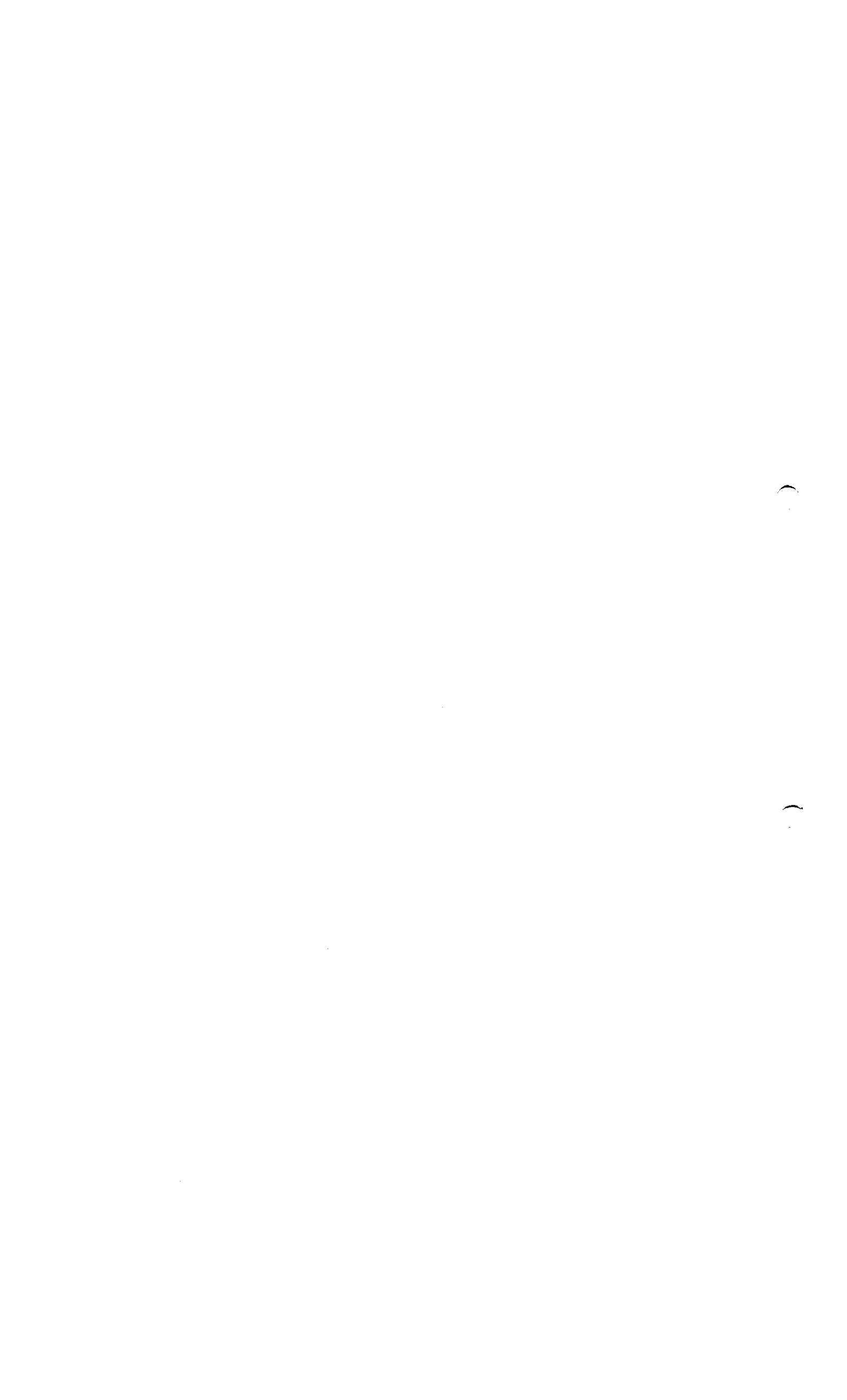


- 82 WHO Publication. Hepatitis B vaccines: WHO position paper- recommendations. *Vaccine*. 2010;28(3):589-90.
- 83 Kalies H, Verstraeten T, Grote V, Meyer N, Siedler A, Schmitt HJ, et al and Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland Study Group. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b and diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus/H. influenzae type b combination vaccines in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(10):944-50.
- 84 Schmitt HJ, von Kries R, Hassenpflug B, Hermann M, Siedler A, Niessing W, et al. Haemophilus influenzae type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/H. influenzae type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(8):767-774.
- 85 Hallander HO, Lepp T, Ljungman M, Netterlid E, Andersson M. Do we need a booster of Hib vaccine after primary vaccination? A study on anti-Hib seroprevalence in Sweden 5 and 15 years after the introduction of universal Hib vaccination related to notifications of invasive disease. *APMIS*. 2010;118(11):878-87.
- 86 Zepp F, Knuf M, Heininger U, Jahn K, Collard A, Habermehl P, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine*. 2004 2;22(17-18):2226-33.
- 87 Trotter CL, Ramsay ME, Slack MPE. Rising incidence of Haemophilus influenzae type b disease in England and Wales indicates a need for a second catch-up vaccination campaign. *Commun Dis Public Health*. 2003; 6(1): 55-58.
- 88 WHO Position Paper on Pertussis Vaccine. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010;85 (40): 385-400.
- 89 Boot HJ, Schipper CM. Simultaneous vaccination with Prevenar and multicomponent vaccines for children: interference or no interference? *Hum Vaccin*. 2009;5(1):15-7.
- 90 Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler Get al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(1):70-7.
- 91 Tozzi AE, Azzari C, Bartolozzi G, Esposito S, Fara GM, Giudice ML. Can hexavalent vaccines be simultaneously administered with pneumococcal or meningococcal conjugate vaccines? *Hum Vaccin*. 2007;3(6):252-9.
- 92 Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine*. 2006;24:4727-4736.
- 93 Scott DA, Komjathy SF, Hu BT, Baker S, Supan LA, Monahan CA, Gruber W, Siber GR, Lockhart SP. Phase 1 trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2007;25(33):6164-6.
- 94 Zepp F, Behre U, Kindler K, Laakmann KH, Pankow-Culot H, Mannhardt-Laakmann W, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-







- administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12-23 months. *Eur J Pediatr.* 2007;166(8):857-64.
- 95 Shinefield H, Black S, Thear M, Coury D, Reisinger K, Rothstein E, et al. Safety and immunogenicity of a measles, mumps, rubella and varicella vaccine given with combined Haemophilus influenzae type b conjugate/hepatitis B vaccines and combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(4):287-92.
 - 96 Reuman PD, Sawyer MH, Kuter BJ, Matthews H, the MMRV Study Group. Safety and immunogenicity of concurrent administration of measles-mumps-rubella-varicella vaccine and PedvaxHIB vaccines in healthy children twelve to eighteen months old. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(7):662-7.
 - 97 Hesley TM, Reisinger KS, Sullivan BJ, Jensen EH, Stasirowski S, Meechan C, et al. Concomitant administration of a bivalent Haemophilus influenzae type b-hepatitis B vaccine, measles-mumps-rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability and immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(3):240-5.
 - 98 Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, Matthews H, Adelman T, Ensor K, et al. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(6):555-61.
 - 99 EMEA Reflection paper on the extrapolation of results from clinical studies conducted outside the EU to the EU-population. EMEA/CHMP/EWP/692702/2008 dated 22 October 2009
 - 100 Madhi SA, Petersen K, Khoosal M, Huebner RE, Mbelle N, Mothupi R, et al. Reduced effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children with a high prevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(4):315-21.
 - 101 Madhi SA, Kuwanda L, Saarinen L, Cutland C, Mothupi R, Käyhty H, et al. Immunogenicity and effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in HIV infected and uninfected African children. *Vaccine.* 2005;23(48-49):5517-25.
 - 102 von Gottberg A, de Gouveia L, Madhi SA, du Plessis M, Quan V, Soma K, et al. Impact of conjugate Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine introduction in South Africa. *Bull World Health Organ.* 2006;84(10):811-8.
 - 103 Mangtani P, Mulholland K, Madhi SA, Edmond K, O'Loughlin R, Hajjeh R. Haemophilus influenzae type b disease in HIV-infected children: a review of the disease epidemiology and effectiveness of Hib conjugate vaccines. *Vaccine.* 2010;28(7):1677-83.
 - 104 Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Thollot F, et al. Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine Rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe. *Vaccine.* 2010;28(32):5272-9.
 - 105 Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Editors. *Vaccines 5th Edition.* USA: Saunders Elsevier Inc. 2008;21:467-517.
 - 106 Pichichero ME. Acellular pertussis vaccines. Towards an improved safety profile. *Drug Saf.* 1996;15(5):311-24.

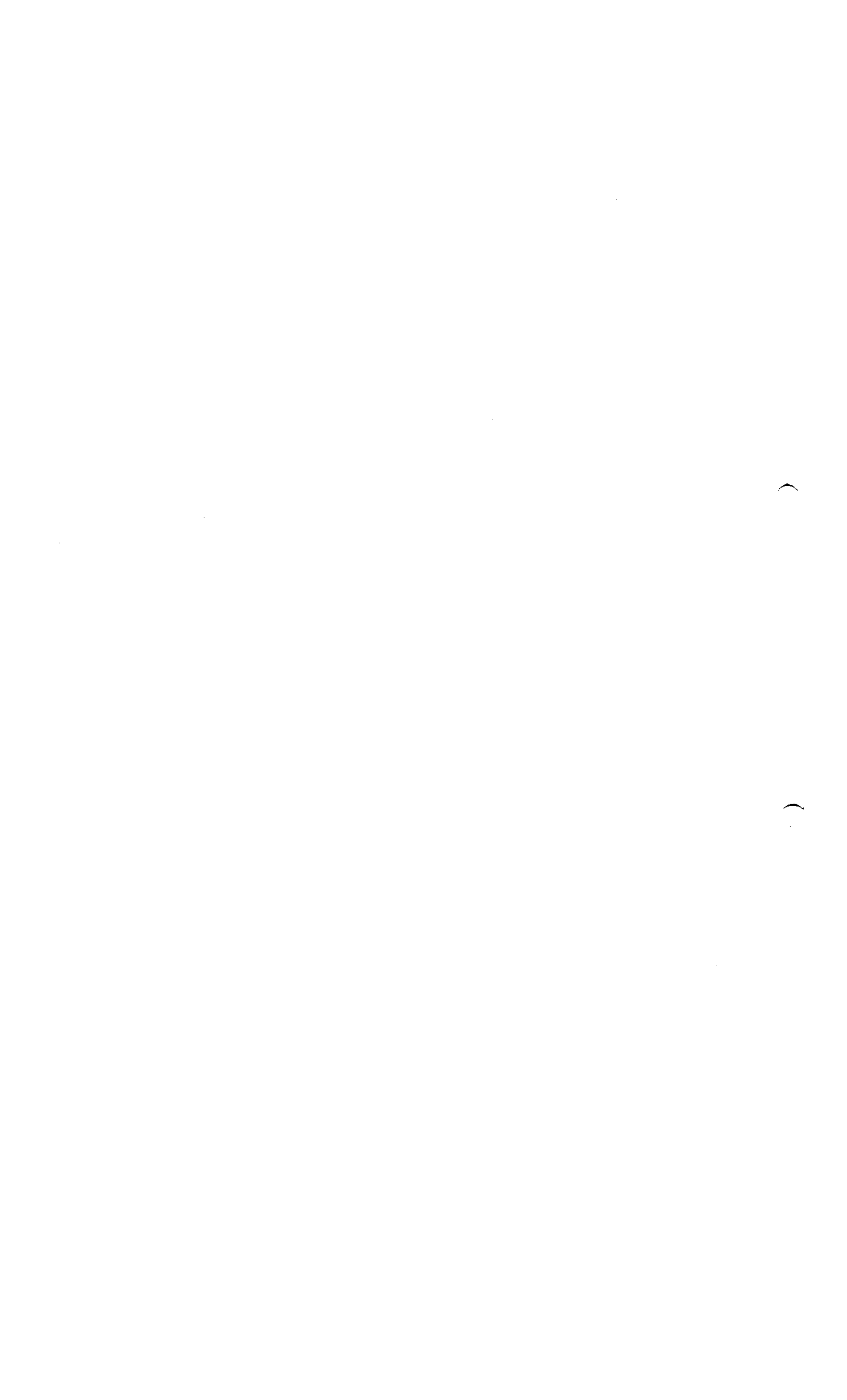




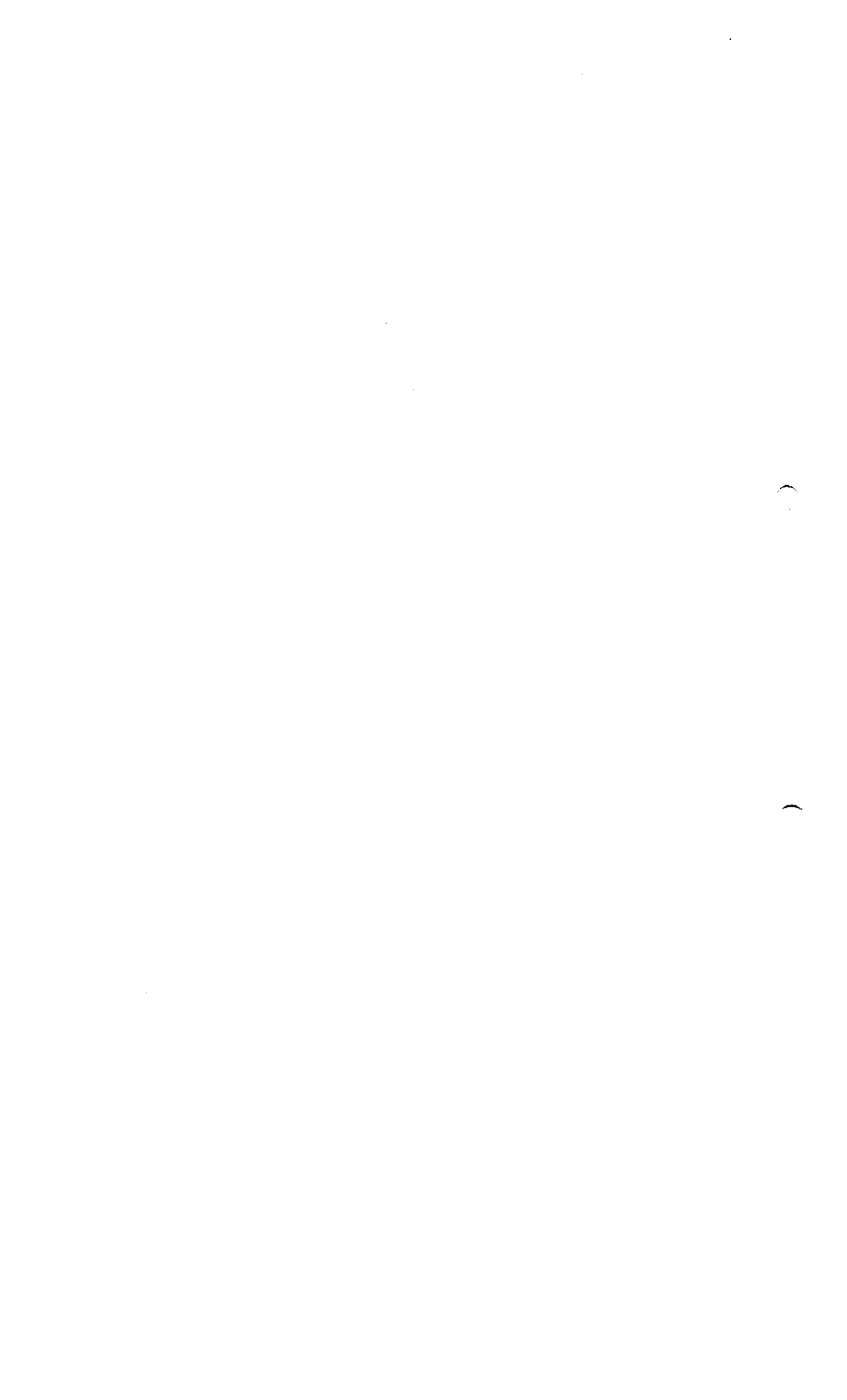
- 107 Cherry JD, Brunell PA, Golden GS, Karzon DT. Report of the Task Force on Pertussis and Pertussis Immunization-1988. *Pediatrics* 1988; 81:933-84.
- 108 Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics*. 1995;96:557-66.
- 109 Capeding MR, Cadorna-Carlos J, Book-Montellano M, Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP approximately T combination vaccine given with hepatitis B vaccine: a randomized open-label trial. *Bull World Health Organ* 2008;86(6):443-451.
- 110 Schmitt HJ, Beutel K, Schuind A, Knuf M, Wagner S, Müschenborn S et al. Reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent acellular pertussis vaccine at fourteen to twentyeight months of age. *J Pediatr*. 1997;130(4):616-23.
- 111 Schmitt HJ, Zepp F, Muschenborn S, Sümenicht G, Schuind A, Beutel K et al. Immunogenicity and reactogenicity of a Haemophilus influenzae type b tetanus conjugate vaccine when administered separately or mixed with concomitant diphtheria-tetanus-toxoid and acellular pertussis vaccine for primary and for booster immunizations. *Eur J Pediatr*. 1998;157(3):208-14.
- 112 Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB, Anderson EL, Edwards KM, Decker MD et al. A Safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines with one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20- month-old children. *Pediatrics* 1997;100:772-88.
- 113 Dutta AK, Verghese VP, Pemde HK, Mathew LG, Ortiz E. Immunogenicity and safety of a pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine (Pentaxim™) with hepatitis B vaccine. *Indian Pediatr*. 2009;46:975-82.
- 114 Langué J, David T, Roussel F, Pines E, Hoffenbach A, Association Française de Pédiatrie Ambulatoire. Safety and immunogenicity of DTaP-IPV and Act-HIB vaccines administered either combined or separately to infants at 2, 3, and 4 months of age. The 15th Annual Meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Paris, May 22-23, 1997.
- 115 Mallet E, Hoffenbach A, Salomon H, Blondeau C, Fritzell B. Primary immunization with combined, acellular DTaP-IPV-Act-HIB vaccine given at 2-3-4 or 2-4-6 months of age. The 14th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Denmark 1996.
- 116 Carlsson RM, Claesson BA, Selstam U, Fagerlund E, Granström M, Blondeau C, et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-Haemophilus influenzae type b vaccine administered at 2-4-6-13 or 3-5-12 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(11):1026-1033.
- 117 Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, David S, Van der Maas NAT. Performance of the Brighton Collaboration case definition for hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) on reported collapse reactions following infant vaccinations in the Netherlands. *Vaccine* 2006; 24: 7066-70.
- 118 Freitas FR, Sato HK, Aranda CM, Arantes BA, Pacheco MA, Waldman EA. Adverse events following diphtheria, pertussis and tetanus vaccinations and factors associated with severity. *Rev Saude Publica*. 2007;41(6):1032-41.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DUMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



- 119 Kohl K S, Walop W, Gidudu J, Ball L, Halperin S, Hammer S J, et al. The Brighton Collaboration Local Reaction Working Group for Swelling at or near Injection site. *Vaccine* 2007;(25), 5058-5874.
- 120 Saenger R, Maechler G, Potreck M, Zepp F, Knuf M, Habermehl P, et al. Booster vaccination with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in the second year of life is as safe as concomitant DTPa-IPV/Hib + HBV administered separately. *Vaccine*. 2005;23(9):1135-43.
- 121 Vermeer-de Bondt PE, van der Maas NA. The effect of age and dose number on the risk of collapse (hypotonic-hyporesponsive episode) after pertussis vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):355-71.
- 122 Buettcher M, Heininger U, Braun M, Bonhoeffer J, Halperin S, Heijbel H, et al. The Brighton collaboration HHE working group. Hypotonic Hyporesponsive Episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood : case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine*. 2007 ;25(31):5875-81.
- 123 Bonhoeffer J, Menkes J, Gold MS, de Souza-Brito G, Fisher MC, Halsey N, et al. The Brighton collaboration Seizure working group. Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2004; (22) 557-562.
- 124 Kuno-Sakai H, Kimura M. Safety and efficacy of acellular pertussis vaccine in Japan, evaluated by 23 years of its use for routine immunization. *Pediatr Int* 2004;46(6):650-5.
- 125 Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S, Scheifele D, Halperin S; Canadian Paediatric Society/ Health Canada Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics* 2003;112(5):e348-e353.
- 126 Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al, The Brighton collaboration working group Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007 (25) 5675-84
- 127 American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):914-7.
- 128 EMEA Public statement. EMEA update on hexavalent vaccines: Hexavac and Infanrix hexa. London . EMEA/CPMP/5889/03 dated 1 Dec 2003.
- 129 Duggan ST. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed) [prevenar 13®]. *Drugs*. 2010;70(15):1973-86.
- 130 Ciarlet M, He S, Lai S, Petrecz M, Yuan G, Liu GF, et al. Concomitant use of the 3-dose oral pentavalent rotavirus vaccine with a 3-dose primary vaccination course of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type b vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:177-81.
- 131 Dennehy PH, Bertrand HR, Silas PE, Damaso S, Friedland LR, Abu-Elyazeed R. Coadministration of RIX4414 oral human rotavirus vaccine dose not impact the immune

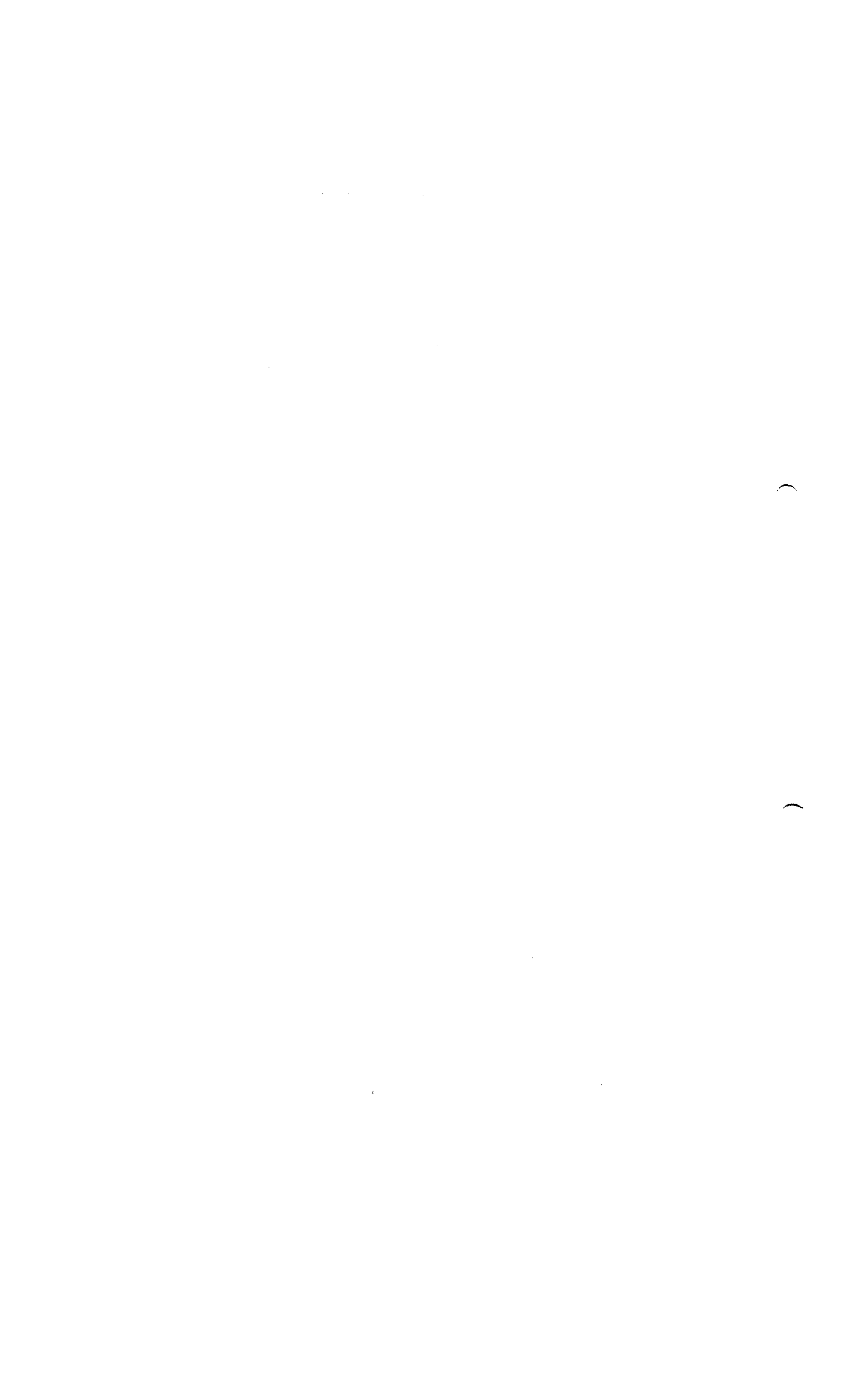




- response of antigens contained in routine infant vaccines in the United States. *Pediatrics* 2008;122:e1062-1066.
- 132 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(RR-12):1-13.
 - 133 American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of rotavirus disease: Guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2007;119:171-82.
 - 134 Hsu LC, Lin SR, Hsu HM, Chao WH, Hsieh JT, Wang MC, et al. Ethnic Differences in Immune Responses to Hepatitis B Vaccine. *Am J Epidemiol.* 1996;143(7):718-24.
 - 135 Christy C, Pichichero ME, Reed GF, Decker MD, Anderson EL, Rennels MB, et al. Effect of gender, race, and parental education on immunogenicity and reported reactogenicity of acellular and whole-cell pertussis vaccines. *Pediatrics.* 1995;96(3 Pt 2):584-7.
 - 136 Asturias EJ, Mayorga C, Caffaro C, Ramirez P, Ram M, Verstraeten T, et al. Differences in the immune response to hepatitis B and Haemophilus influenzae type b vaccines in Guatemalan infants by ethnic group and nutritional status. *Vaccine.* 2009;27(27):3650-4.
 - 137 Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of evidence. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:84-90


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Sección 2.6.1. Introducción

Índice

Lista de abreviaturas.....2


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

