

sanofi pasteur  
325 - Hexaxim

Tabla 6.7: Resumen de la distribución de los sujetos para el estudio A3L04, conjunto de análisis ITT

	Hexaxim + OPV Placebo (N = 192)	Tritanrix-HepB/Hib + OPV (N = 95)
	n	n
Conjunto de análisis ITT	192	95
Conjunto de análisis PP	183	94
Sujetos excluidos del conjunto de análisis PP	9	1
Razón para excluirlos del conjunto de análisis PP		
Tenían errores de aleatorización o administración.	1	1
No recibieron las 3 dosis de la vacuna del estudio.	2	0
No se tenía el título para Hep B en V06 (D150).	8	0

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 5.

N: número de sujetos analizados según el conjunto de análisis ITT.

n: número de sujetos.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 6.8: Resumen de la distribución de los sujetos para el estudio A3L15 bo, conjunto de análisis ITT

	Refuerzo de Hexaxim	Vacunas de refuerzo CombAct-Hib + OPV	Refuerzo de Hexaxim
	Vacuna asignada en la serie primaria		
	Hexaxim (N = 218)	CombAct-Hib + Engerix B + OPV (N= 219)	Hexaxim con Engerix B al nacer (N = 130)
	n	n	n
Conjunto de análisis ITT	218	219	130
Conjunto de análisis PP	204	202	116
Sujetos excluidos del conjunto de análisis PP	14	17	14
Razón para excluirlos del conjunto de análisis PP			
No se satisfizo al menos un criterio de inclusión.	0	0	1
La inyección no se realizó en la V07 (D540).	0	0	0
No se realizó la extracción BL4-V08 (D570) o no se obtuvo una medición.	1	0	2
Administración de un medicamento no autorizado durante el período de la fase de refuerzo.	1	0	0
Intervalo de tiempo entre la inyección de refuerzo y la extracción de sangre BL4-V08 (D570), fuera de los 28 y 42 días.	4	12	7
Contraindicación a la vacuna del estudio n.º 3 a 7, a MMR n.º 11 a 14 y a varicela n.º 19 a 22.	6	6	4
Uso de una vacuna declarada no utilizable debido a una ruptura de la cadena de frío.	2	1	1

Contraindicación a la vacuna del estudio n.º 3 a 7, a MMR n.º 11 a 14 y a varicela n.º 19 a 22.  
Uso de una vacuna declarada no utilizable debido a una ruptura de la cadena de frío.  
Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 6.  
Número de sujetos analizados según el conjunto de análisis ITT.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 6.9: Resumen de la distribución de los sujetos para el estudio A3L22 (refuerzo del estudio A3L10), conjunto de análisis ITT

	Refuerzo de Hexaxim		
	Vacuna asignada en la serie primaria		General* (N = 254)
	Hexaxim (N = 130)	Pentaxim + Engerix B (N = 124)	
	n	n	n
Conjunto de análisis ITT	130	124	254
Conjunto de análisis PP	114	103	217
Sujetos excluidos del conjunto de análisis PP	16	21	37
Razón para excluirlos del conjunto de análisis PP			
No se satisfizo al menos un criterio de inclusión.	0	0	0
Se satisfizo al menos un criterio de exclusión.	0	0	0
Sujetos que no recibieron la inyección de Hexaxim.	0	2	2
No se realizó la extracción de sangre BL2-V02 (D30) o no se obtuvo una medición.	9	11	20
Administración de un medicamento no autorizado durante el período de la serie de refuerzo.	0	0	0
Intervalo de tiempo entre la inyección de refuerzo y la extracción de sangre BL2-V02 (D30) fuera de los 37 días.	6	7	13
Uso de una vacuna declarada no utilizable debido a una ruptura de la cadena de frío.	1	1	2

Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 7.

Número de sujetos analizados según el conjunto de análisis ITT.

Número de sujetos.

General: todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo sin importar la vacuna que hayan recibido durante la serie primaria.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



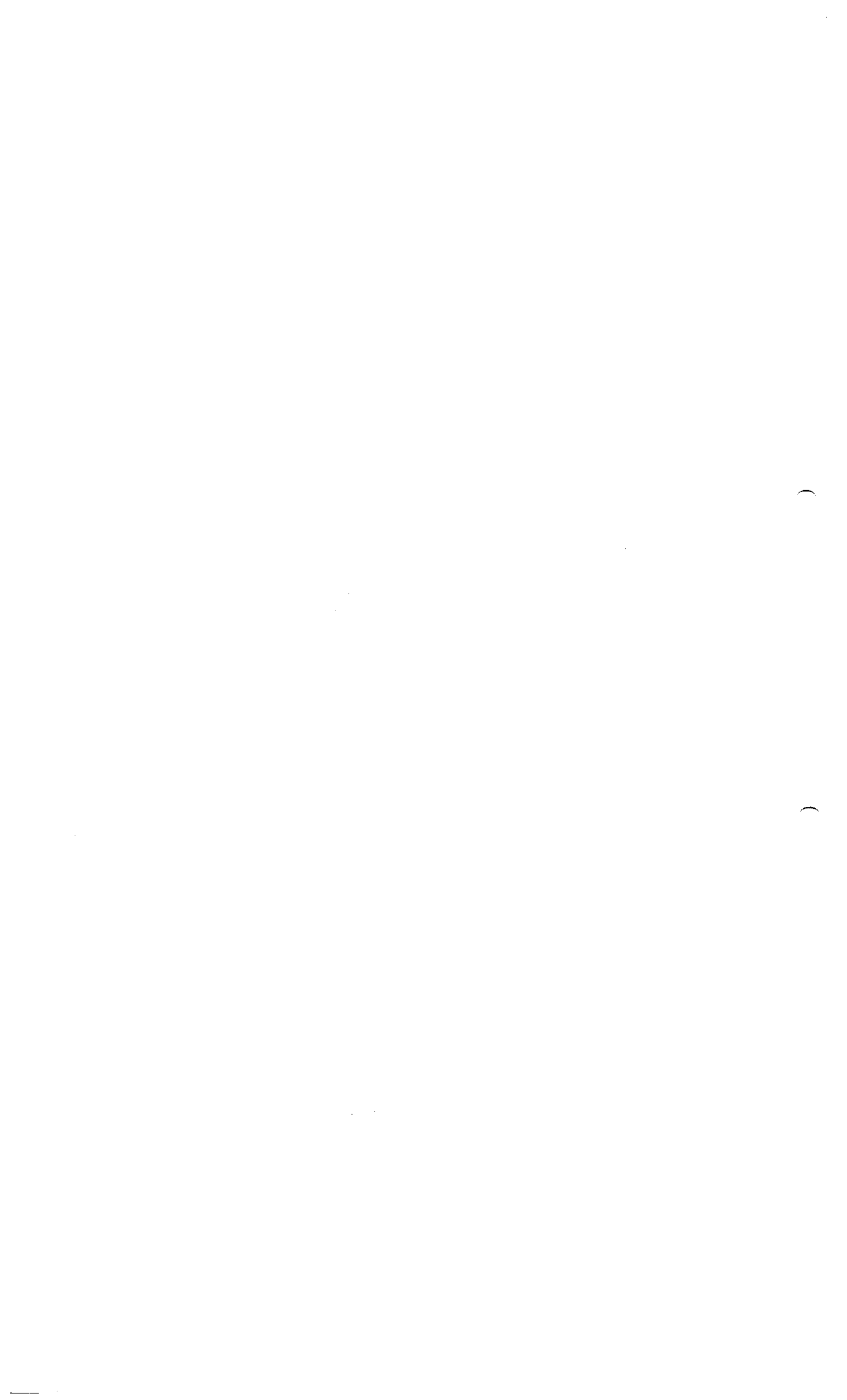


Tabla 6.10: Resumen de la distribución de los sujetos para el estudio A3L21 (refuerzo del estudio A3L11), conjunto de análisis ITT

	Refuerzo de Hexaxim Vacuna asignada en la serie primaria		
	Hexaxim* (N = 223)	Infanrix hexa (N = 87)	General† (N = 310)
	n	n	n
Conjunto de análisis ITT	223	87	310
Conjunto de análisis PP	177	65	242
Sujetos excluidos del conjunto de análisis PP	46	22	68
Razón para excluirlos del conjunto de análisis PP			
Inclusión en el subconjunto de análisis de inmunogenicidad.	0	0	0
No se satisfizo al menos un criterio de inclusión.	1	1	2
Se satisfizo al menos un criterio de exclusión.	0	0	0
La inyección no se realizó en V01 (D0).	0	0	0
No se realizó la extracción de sangre BL2-V02 (D30) o no se obtuvo una medición.	15	7	22
Administración de un medicamento no autorizado durante el período de la serie de refuerzo.	0	0	0
Intervalo de tiempo entre la inyección de refuerzo y la extracción de sangre BL2-V02 (D30) fuera de los 42 días.	31	15	46
Menos una vacuna concomitante distinta a las planificadas en el estudio.	0	0	0

\* Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 8.

† Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 8.

n: número de sujetos.

\*: la columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados.

†: General: todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo sin importar la vacuna que hayan recibido durante la serie primaria.



*[Signature]*  
ANTHONY DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

7

8

9



## 7 Lista de referencias

- 1 Tregnaighi 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 Apr 30;28(20):3595-601. Epub 2010 Feb 26.
- 2 Vidor E. Evaluation of the persistence of vaccine-induced protection with human vaccines. *J Comp Pathol*. 2010 Jan;142 Suppl 1:S96-101.
- 3 Vitek C, Wharton M. Diphtheria toxoid. En: Plotkin S, Orenstein W, eds. *Vaccines*. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2008:139-156.
- 4 Wassilak S, Roper M, Kretsinger K, Orenstein W. Tetanus toxoid. En: Plotkin S, Orenstein W, eds. *Vaccines*. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2008:807-839.
- 5 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.
- 6 Mast E, Whard J. Hepatitis B vaccines. En: Plotkin S, Orenstein W, eds. *Vaccines*. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2008:205-257.
- 7 Chandran A, Watt JP, Santosham M. Haemophilus influenzae Vaccines. En: Plotkin S, Orenstein W, eds. *Vaccines*. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2008:157-76.
- 8 Carlsson RM, Trollfors B. Control of pertussis-lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine*. 2009;27(42):5709-18.
- 9 Hallander HO, Gustafsson L. Efficacy and effectiveness of acellular pertussis vaccines: a 20-year Swedish experience. *Expert Rev Vaccines*. 2009 Oct;8(10):1303-7.
- 10 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 Apr;18(4):361-5.
- 11 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.
- 12 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 Aug 14;24(33-34):5960-5.
- 13 Simondon F, Preziosi MP, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Itean I, et al. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*. 1997 Oct;15(15):1606-12.
- 14 Moss WJ, Scott S. The immunological basis for immunization series; Module 7: Measles. Update 2009. World Health Organization, Geneva; 2009.
- 15 Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, and rubella - vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1998;47(N° RR-8).

ROXANA MONTENILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

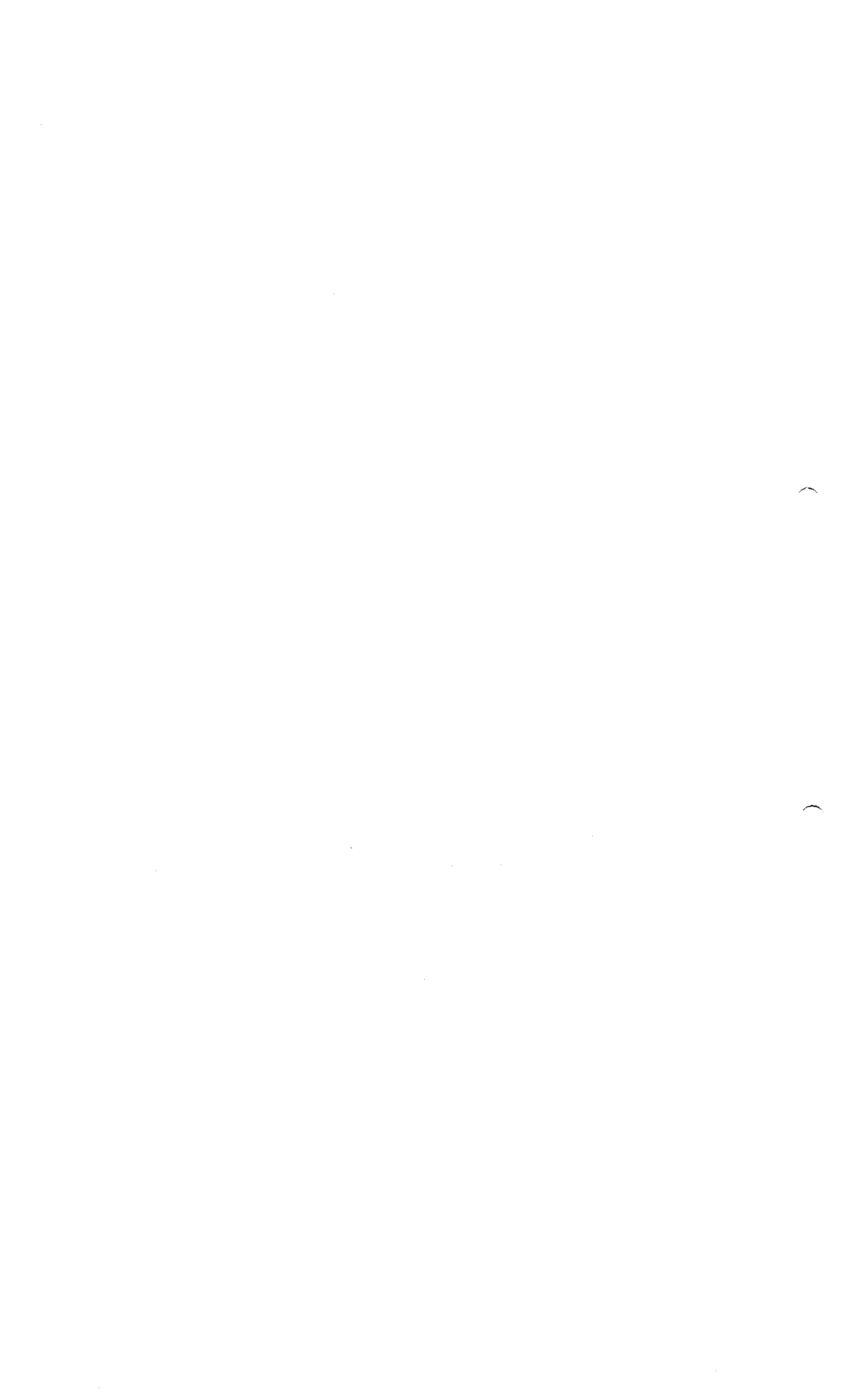




- 16 Best JM, Reef S. The immunological basis for immunization series; Module 11: Rubella. World Health Organization, Geneva; 2008.
- 17 Gershon AA. The immunological basis for immunization series; Module 10: Varicella-zoster virus. World Health Organization, Geneva; 2008.
- 18 U.S. Food and Drug Administration - Approved Products - Letter - Study-097-Hiberix <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm182172.htm>
- 19 Newcombe R.G., Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods, Statistics in Medicine, (1998) 17, 857-872
- 20 Newcombe R.G. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statistics in Medicine 1998; 17:873-90
- 21 Pichichero ME. Booster vaccinations: can immunologic memory outpace disease pathogenesis? Pediatrics 2009 Dec;124(6):1633-41.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DUMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



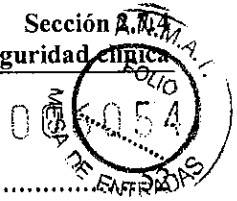


## Sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica

### Índice

Lista de tablas .....	6
Lista de figuras .....	12
Lista de abreviaturas.....	13
Preámbulo .....	15
<b>1 Exposición a la vacuna .....</b>	<b>16</b>
1.1 Plan general de evaluación de la seguridad y descripciones de los estudios de seguridad .....	16
1.1.1 Panorama de los estudios de seguridad (por estudio).....	18
1.1.1.1 Desarrollo clínico general .....	18
1.1.1.2 Resumen del diseño de los estudios clínicos.....	20
1.1.1.3 Estudio A3L04, estudio de seguridad a gran escala.....	26
1.1.2 Metodología y parámetros de seguridad.....	27
1.1.2.1 Eventos inmediatos (dentro unos 30 minutos) .....	29
1.1.2.2 Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección (día 0 a día 7) .....	29
1.1.2.3 Reacciones sistémicas solicitadas (día 0 al día 7).....	33
1.1.2.4 Eventos adversos no graves no solicitados .....	37
1.1.2.5 Eventos adversos de interés especial.....	38
1.1.2.6 Eventos adversos graves .....	38
1.1.3 Método y momento de las mediciones .....	38
1.1.4 Objetivos del estudio e hipótesis estadísticas probadas.....	38
1.1.5 Manejo de datos faltantes o incompletos.....	38
1.1.6 Estrategia de integración de los datos de seguridad .....	39
1.1.6.1 Fundamento.....	39
1.1.6.2 Definición de la población de análisis .....	39
1.1.6.3 Objetivos .....	39
1.1.6.4 Resumen de la metodología de integración de datos .....	40
1.1.6.4.1 Criterios de valoración de seguridad del análisis integrado .....	40
1.1.6.4.2 Definiciones de los criterios de valoración utilizados en el análisis integrado .....	41
1.2 Alcance general de la exposición.....	47





1.3	Demografía y otras características de la población del estudio .....	55
<b>2</b>	<b>Eventos adversos .....</b>	<b>55</b>
2.1	Análisis de eventos adversos (objetivos 1 y 3) .....	55
2.1.1	Panorama de seguridad .....	56
2.1.1.1	Panorama de seguridad, serie primaria .....	57
2.1.1.1.1	Objetivo 3: subgrupos de vacuna Hexaxim y de control recibida .....	57
2.1.1.1.2	Objetivo 1: Perfil de seguridad de Hexaxim (todos los SafAS) .....	67
2.1.1.2	Panorama de seguridad, refuerzo .....	70
2.1.2	Eventos inmediatos no solicitados .....	76
2.1.2.1	Serie primaria .....	76
2.1.2.2	Refuerzo .....	77
2.1.3	Reacciones solicitadas (D0-D7) .....	77
2.1.3.1	Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección (D0-D7) .....	77
2.1.3.1.1	Serie primaria y refuerzo: Hexaxim y vacunas de control .....	77
2.1.3.1.2	Serie primaria y refuerzo: solo Hexaxim .....	83
2.1.3.1.2.1	Dolor en el lugar de la inyección .....	83
2.1.3.1.2.2	Eritema en el lugar de la inyección .....	85
2.1.3.1.2.3	Hinchazón en el lugar de la inyección .....	87
2.1.3.1.2.4	Induración en el lugar de la inyección .....	89
2.1.3.1.3	Reacciones solicitadas concomitantes en el lugar de la inyección .....	90
2.1.3.1.3.1	Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección; tiempo hasta el inicio y duración .....	90
2.1.3.2	Reacciones sistémicas solicitadas (D0-D7) .....	91
2.1.3.2.1	Serie primaria y refuerzo: Hexaxim y vacunas de control .....	91
2.1.3.2.2	Serie primaria y refuerzo: solo Hexaxim .....	96
2.1.3.2.2.1	Pirexia .....	96
2.1.3.2.2.2	Vómito .....	98
2.1.3.2.2.3	Llanto .....	100
2.1.3.2.2.4	Somnolencia .....	102
2.1.3.2.2.5	Anorexia .....	104
2.1.3.2.2.6	Irritabilidad .....	106
2.1.3.2.2.7	Diarrea .....	108
2.1.3.2.3	Reacciones sistémicas solicitadas concomitantes .....	109
2.1.3.2.3.1	Reacciones solicitadas; tiempo hasta el inicio y duración .....	109
2.1.4	Eventos adversos no solicitados .....	110
2.1.4.1	AE no graves no solicitados .....	110
2.1.4.1.1	AE no graves no solicitados dentro de los 7 días siguientes .....	110
2.1.4.1.1.1	Serie primaria .....	110
2.1.4.1.1.1.1	Objetivo 3 .....	110
2.1.4.1.1.1.2	Objetivo 1 .....	116





2.1.4.1.1.2	Refuerzo .....	121
2.1.4.1.2	AE no graves no solicitados dentro de los 30 días siguientes .....	121
2.1.4.1.2.1	Serie primaria .....	121
2.1.4.1.2.1.1	Objetivo 3.....	121
2.1.4.1.2.1.2	Objetivo 1.....	127
2.1.4.1.2.2	Refuerzo .....	129
2.1.4.2	Reacciones adversas no graves, no solicitadas .....	132
2.1.4.2.1	AR informadas dentro de los 7 días siguientes.....	132
2.1.4.2.1.1	Serie primaria .....	132
2.1.4.2.1.1.1	Objetivo 3.....	132
2.1.4.2.1.1.2	Objetivo 1.....	137
2.1.4.2.1.2	Refuerzo .....	139
2.1.4.2.1.2.1	Objetivo 3.....	139
2.1.4.2.1.2.2	Objetivo 1.....	140
2.1.4.2.2	AR informadas dentro de los 30 días siguientes.....	141
2.1.4.2.2.1	Serie primaria .....	141
2.1.4.2.2.1.1	Objetivo 3.....	141
2.1.4.2.2.1.2	Objetivo 1.....	142
2.1.4.2.2.2	Refuerzo .....	142
2.1.4.2.2.2.1	Objetivo 3.....	142
2.1.4.2.2.2.2	Objetivo 1.....	143
2.1.5	Eventos adversos frecuentes.....	143
2.1.5.1.1	AE frecuentes dentro de los 7 días siguientes.....	143
2.1.5.1.1.1	Serie primaria .....	143
2.1.5.1.1.2	Refuerzo .....	148
2.1.5.1.2	AE frecuentes dentro de los 30 días siguientes.....	148
2.1.5.1.2.1	Serie primaria .....	148
2.1.5.1.2.2	Refuerzo .....	150
2.1.6	Fallecimientos.....	151
2.1.7	Otros eventos adversos graves.....	154
2.1.7.1	Serie primaria.....	157
2.1.7.2	Refuerzo .....	161
2.1.8	Otros eventos adversos significativos .....	162
2.1.8.1	AE que provocaron el retiro .....	162
2.1.8.2	Eventos adversos de interés especial.....	166
2.1.8.2.1	AESI con inicio $\leq$ 3 días .....	166
2.1.8.2.1.1	Serie primaria .....	166
2.1.8.2.1.2	Refuerzo .....	173
2.1.8.2.1.3	Serie primaria y refuerzo .....	175
2.1.8.2.2	AESI relacionados con inicio $>$ 3 días.....	177

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





2.1.8.2.3	Análisis de los AESI.....	177
2.1.8.2.3.1	Hinchazón extensa de una extremidad.....	177
2.1.8.2.3.2	Episodio hipotónico hiporreactivo (HHE).....	178
2.1.8.2.3.3	Convulsiones.....	179
2.1.8.2.3.4	Reacciones anafilácticas.....	179
2.1.8.2.3.5	Apnea.....	179
2.1.8.2.3.6	Afecciones neurológicas graves.....	180
2.1.8.2.3.7	Síndrome de muerte súbita infantil / muerte súbita inexplicable.....	180
2.1.9	Análisis de eventos adversos por clase de órganos y sistemas o síndrome.....	180
2.1.10	Criterios primarios de valoración, estudio de seguridad a gran escala (estudio A3L04).....	181
2.1.10.1	Resultados obtenidos en el estudio A3L04 para el objetivo primario.....	181
2.1.11	Eventos adversos en lotes consecutivos.....	182
2.1.11.1	Estudio de uniformidad lote a lote (estudio A3L11).....	182
2.1.11.2	Datos de respaldo sobre los lotes consecutivos (estudio A3L04).....	184
2.1.12	Resúmenes descriptivos.....	185
2.1.13	Conclusiones generales del perfil de seguridad de Hexaxim.....	185
<b>3</b>	<b>Evaluaciones analíticas.....</b>	<b>186</b>
<b>4</b>	<b>Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad.....</b>	<b>186</b>
<b>5</b>	<b>Seguridad en grupos y situaciones especiales.....</b>	<b>187</b>
5.1	Factores intrínsecos.....	187
5.1.1	Sexo.....	187
5.1.1.1	Panorama de seguridad.....	187
5.1.1.1.1	Serie primaria.....	187
5.1.1.1.2	Refuerzo.....	188
5.1.2	Origen étnico.....	189
5.1.2.1	Panorama de seguridad.....	190
5.1.2.1.1	Serie primaria y refuerzo.....	190
5.2	Factores extrínsecos.....	193
5.2.1	Hábitos nutricionales.....	193
5.2.2	Vacunación contra hepatitis B al nacer.....	193
5.2.2.1	Serie primaria.....	193
5.2.2.2	Refuerzo.....	195
5.2.3	Vacunaciones concomitantes.....	196
5.2.3.1	Serie primaria.....	196
5.2.3.2	Refuerzo.....	198
5.3	Interacciones medicamentosas.....	199





5.4 Uso durante el embarazo y la lactancia.....

5.5 Sobredosis ..... 199

5.6 Abuso del fármaco ..... 199

5.7 Abstinencia y rebote ..... 199

5.8 Efectos sobre la capacidad para conducir o para operar maquinaria o deterioro de la capacidad mental..... 199

5.9 Seguridad de una vacuna pentavalente administrada como dosis de refuerzo tras una serie primaria de Hexaxim (estudio A3L16)..... 199

6 Datos posteriores a la comercialización ..... 201

7 Anexo ..... 201

8 Lista de referencias ..... 212





### Lista de tablas

Tabla 1.1: Exposición a Hexaxim durante los estudios clínicos: sujetos que recibieron cada dosis .....17

Tabla 1.2: Listado tabular de los estudios clínicos presentados en el resumen de seguridad clínica .....21

Tabla 1.3: Parámetros de seguridad recopilados e intervalos para la recopilación en los estudios clínicos incluidos en el resumen de seguridad clínica.....28

Tabla 1.4: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección recopiladas por estudio.....30

Tabla 1.5: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección no medibles recopiladas por estudio: terminología, definiciones y escalas de intensidad.....31

Tabla 1.6: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección medibles recopiladas por estudio: terminología, definiciones y escalas de intensidad.....32

Tabla 1.7: Reacciones sistémicas solicitadas recopiladas por estudio .....34

Tabla 1.8: Reacciones sistémicas solicitadas no medibles recopiladas por estudio: terminología, definiciones y escalas de intensidad .....35

Tabla 1.9: Reacciones sistémicas solicitadas medibles (pirexia/ fiebre) recopiladas por estudio: definición, método de evaluación y escala de intensidad.....36

Tabla 1.10: Reacciones solicitadas para el análisis integrado: terminología y escalas de intensidad .....43

Tabla 1.11: Estrategia de análisis integrado para las relaciones causales entre los AE no solicitados y la vacunación en los estudios A3L01 y A3L02.....44

Tabla 1.12: Resumen de las dosis de Hexaxim y de las vacunas de control; conjunto de análisis de seguridad .....48

Tabla 1.13: Resumen de la distribución de los sujetos para las vacunas Hexaxim y de control; población que recibe al menos una dosis .....50

Tabla 1.14: Resumen de sujetos que se retiraron para las vacunas Hexaxim y de control .....52

Tabla 1.15: Características de los sujetos, vacuna Hexaxim y de control, serie primaria; conjunto de análisis de seguridad.....53

Tabla 1.16: Características de los sujetos, vacuna Hexaxim y de control, refuerzo; conjunto de análisis de seguridad.....54

Tabla 2.1: Panorama de seguridad tras cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV; conjunto de análisis de seguridad .....58



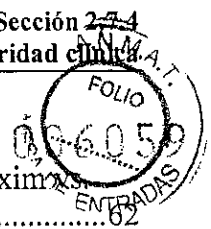


Tabla 2.2: Panorama de seguridad tras cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Pentaxim + Engerix B; conjunto de análisis de seguridad .....62

Tabla 2.3: Panorama de seguridad tras cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Infanrix hexa; conjunto de análisis de seguridad .....65

Tabla 2.4: Panorama de seguridad tras cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim; conjunto de análisis de seguridad .....68

Tabla 2.5: Panorama de seguridad tras el refuerzo de Hexaxim por tipo de vacuna recibida para la serie primaria; conjunto de análisis de seguridad .....71

Tabla 2.6: Panorama de seguridad tras el refuerzo de Hexaxim; conjunto de análisis de seguridad .....74

Tabla 2.7: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección tras cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV; conjunto de análisis de seguridad .....79

Tabla 2.8: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección tras cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Pentaxim + Engerix B; conjunto de análisis de seguridad .....80

Tabla 2.9: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección tras cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Infanrix hexa; conjunto de análisis de seguridad .....81

Tabla 2.10: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección tras un refuerzo de Hexaxim, por tipo de vacuna recibida para la serie primaria; conjunto de análisis de seguridad .....82

Tabla 2.11: Dolor solicitado en el lugar de la inyección tras cualquiera de las vacunaciones primarias con Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad .....84

Tabla 2.12: Dolor solicitado en el lugar de la inyección tras el refuerzo de Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad .....85

Tabla 2.13: Eritema solicitado en el lugar de la inyección tras cualquiera de las vacunaciones primarias con Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad .....86

Tabla 2.14: Eritema solicitado en el lugar de la inyección tras el refuerzo de Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad .....87

Tabla 2.15: Hinchazón solicitada en el lugar de la inyección tras cualquiera de las vacunaciones primarias con Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad .....88

Tabla 2.16: Hinchazón solicitada en el lugar de la inyección tras el refuerzo de Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad .....89

Tabla 2.17: Reacciones sistémicas solicitadas tras cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV; conjunto de análisis de seguridad .....92

Tabla 2.18: Reacciones sistémicas solicitadas tras cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Pentaxim + Engerix B; conjunto de análisis de seguridad .....93





Tabla 2.19: Reacciones sistémicas solicitadas tras cualquier inyección de la vacuna primaria Hexaxim vs. Infanrix hexa; conjunto de análisis de seguridad ..... 95

Tabla 2.20 Reacciones sistémicas solicitadas tras el refuerzo de Hexaxim, por tipo de vacuna recibida para la serie primaria; conjunto de análisis de seguridad ..... 95

Tabla 2.21: Pirexia sistémica solicitada tras cualquiera de las vacunaciones primarias con Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad ..... 97

Tabla 2.22: Pirexia sistémica solicitada tras el refuerzo de Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad ..... 98

Tabla 2.23: Vómito sistémico solicitado tras cualquiera de las vacunaciones primarias con Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad ..... 99

Tabla 2.24: Vómito sistémico solicitado tras el refuerzo de Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad ..... 100

Tabla 2.25: Llanto sistémico solicitado tras cualquiera de las vacunaciones primarias con Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad ..... 101

Tabla 2.26: Llanto sistémico solicitado tras el refuerzo de Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad ..... 102

Tabla 2.27: Somnolencia solicitada tras cualquiera de las vacunaciones primarias de Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad ..... 103

Tabla 2.28: Somnolencia solicitada tras el refuerzo de Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad ..... 104

Tabla 2.29: Anorexia solicitada tras cualquiera de las vacunaciones primarias de Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad ..... 105

Tabla 2.30: Anorexia sistémica solicitada tras el refuerzo de Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad ..... 106

Tabla 2.31: Irritabilidad solicitada tras cada vacunación primaria de Hexaxim y tras cualquiera de ellas, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad ... 107

Tabla 2.32: Irritabilidad sistémica solicitada tras el refuerzo de Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; conjunto de análisis de seguridad ..... 108

Tabla 2.33: Resumen de AE no solicitadas dentro de los 7 días siguientes a cualquier vacunación primaria, Hexaxim vs. Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV; conjunto de análisis de seguridad ..... 111

Tabla 2.34: Resumen de AE no solicitados dentro de los 7 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Pentaxim + Engerix B; conjunto de análisis de seguridad ..... 113

Tabla 2.35: Resumen de AE no solicitados dentro de los 7 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Infanrix hexa; conjunto de análisis de seguridad ..... 115



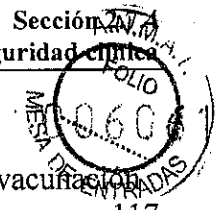


Tabla 2.36: Resumen de AE no solicitados dentro de los 7 días siguientes a cualquier vacunación primaria con Hexaxim; conjunto de análisis de seguridad..... 117

Tabla 2.37: Resumen de AE no solicitados, dentro de los 7 días siguientes al refuerzo de Hexaxim por tipo de vacuna recibida para la serie primaria; conjunto de análisis de seguridad ..... 119

Tabla 2.38: Resumen de AE no solicitados dentro de los 7 días siguientes al refuerzo con Hexaxim; conjunto de análisis de seguridad ..... 120

Tabla 2.39: Resumen de AE no solicitados dentro de los 30 días\* siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV; conjunto de análisis de seguridad..... 122

Tabla 2.40: Resumen de AE no solicitados dentro de los 30 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Pentaxim + Engerix B; conjunto de análisis de seguridad .. 124

Tabla 2.41: Resumen de AE no solicitados dentro de los 30 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Infanrix hexa; conjunto de análisis de seguridad..... 126

Tabla 2.42: Resumen de AE no solicitados dentro de los 30 días\* siguientes a cualquier primovacunación con Hexaxim; conjunto de análisis de seguridad..... 128

Tabla 2.43: Resumen de AE no solicitados dentro de los 30 días\* siguientes al refuerzo de Hexaxim por tipo de vacuna recibida para la serie primaria; conjunto de análisis de seguridad.. 130

Tabla 2.44: Resumen de AE no solicitados dentro de los 30 días\* siguientes al refuerzo de Hexaxim; conjunto de análisis de seguridad ..... 131

Tabla 2.45: AR no graves no solicitadas dentro de los 7 días siguientes a cualquier primovacunación, por SOC y PT, Hexaxim vs. Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV; conjunto de análisis de seguridad ..... 133

Tabla 2.46: AR no graves no solicitadas dentro de los 7 días siguientes a cualquier vacunación primaria, por SOC y PT, Hexaxim vs. Pentaxim + Engerix B; conjunto de análisis de seguridad ..... 135

Tabla 2.47: AR no graves no solicitadas dentro de los 7 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria, por SOC y PT, Hexaxim vs. Infanrix hexa; conjunto de análisis de seguridad. 137


Tabla 2.48: AR no graves no solicitadas dentro de los 7 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria de Hexaxim, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad..... 138

Tabla 2.49: Resumen de AR no graves no solicitadas dentro de los 7 días siguientes al refuerzo de Hexaxim por SOC y PT, por tipo de vacuna recibida para la serie primaria; conjunto de análisis de seguridad ..... 139

Tabla 2.50: AR no graves no solicitadas dentro de los 7 días siguientes al refuerzo de Hexaxim, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad ..... 140

Tabla 2.51: AE no solicitados, frecuentes y muy frecuentes (frecuencia global  $\geq 1\%$ ) dentro de los 7 días siguientes a cualquier vacunación primaria de Hexaxim o de la vacuna de control, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad ..... 145

Tabla 2.52: AE no solicitados, frecuentes y muy frecuentes (frecuencia global  $\geq 1\%$ ) dentro de los 7 días siguientes al refuerzo de Hexaxim, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad 148

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO/  
SANOFI PASTEUR/S.A.

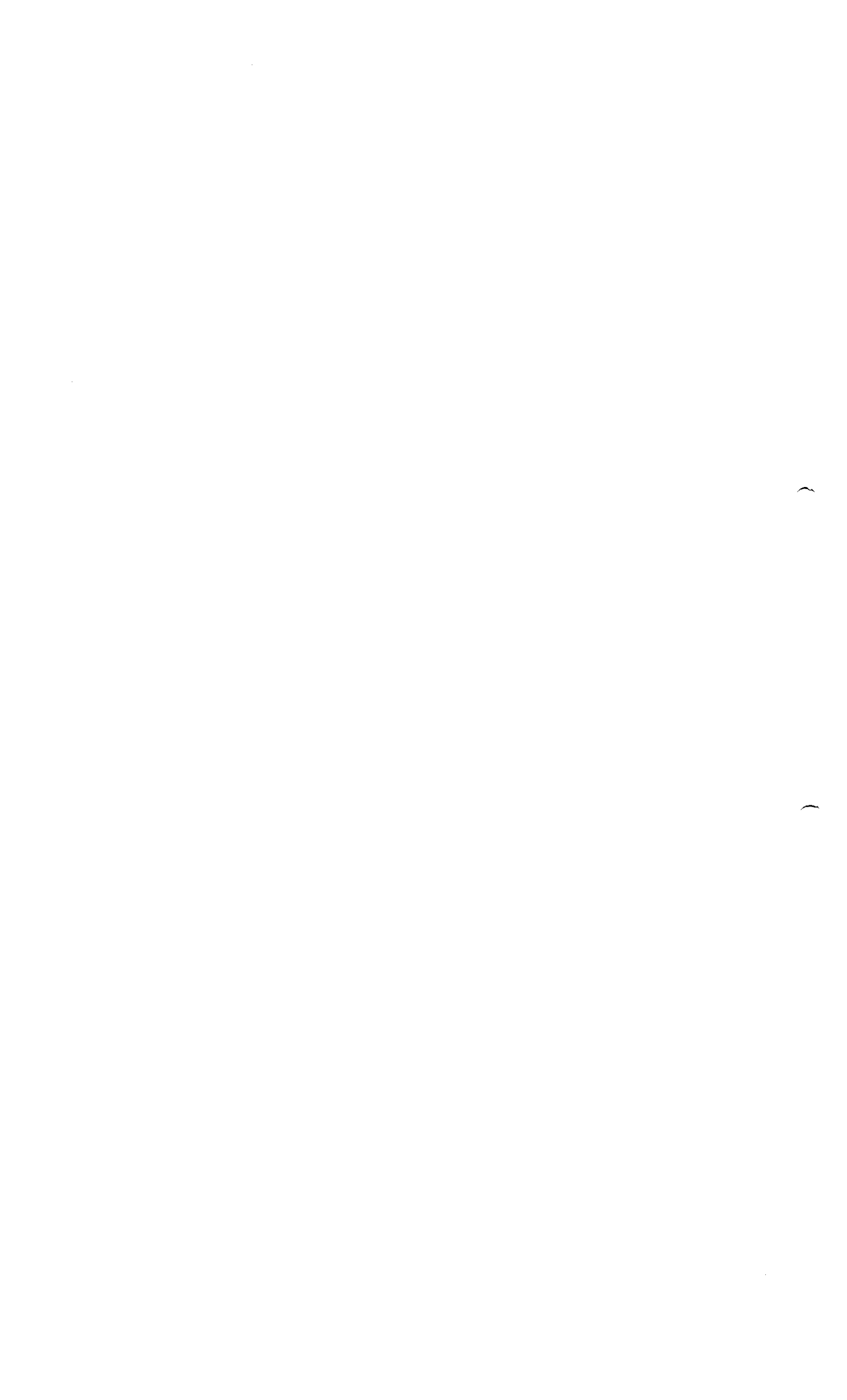




Tabla 2.53: AE no solicitados, frecuentes y muy frecuentes (frecuencia global  $\geq 1\%$ ) dentro de los 30 días\* siguientes a cualquier primovacuna con Hexaxim, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad.....149

Tabla 2.54: AE no solicitados, frecuentes y muy frecuentes, dentro de los 30 días\* siguientes al refuerzo de Hexaxim, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad .....150

Tabla 2.55: Número de muertes tras cualquier vacuna primaria o de refuerzo; conjunto de análisis de seguridad.....152

Tabla 2.56: SAE mortales informados para Hexaxim en los estudios terminados .....153

Tabla 2.57: Todos los SAE y los SAE relacionados a lo largo de los estudios, por criterio de gravedad; conjunto de análisis de seguridad .....155

Tabla 2.58: Número de SAE tras cualquier primovacuna con Hexaxim y control o cualquier vacunación de refuerzo con Hexaxim; conjunto de análisis de seguridad .....156

Tabla 2.59: Todos los SAE y SAE relacionados dentro de los 7 días siguientes a cualquier primovacuna con Hexaxim, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad.....158

Tabla 2.60: Todos los SAE y SAE relacionados dentro de los 30 días\* siguientes a cualquier primovacuna, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad .....159

Tabla 2.61: Todos los SAE y SAE relacionados dentro de los 7 días siguientes al refuerzo de Hexaxim, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad .....161

Tabla 2.62: Todos los SAE y SAE relacionados dentro de los 30 días\* siguientes al refuerzo de Hexaxim, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad .....162

Tabla 2.63: Número de AE que provocaron el retiro después de cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim y vacunas de control; conjunto de análisis de seguridad.....163

Tabla 2.64: Número de AE que provocaron el retiro tras el refuerzo de Hexaxim, por tipo de vacuna recibida para la serie primaria; conjunto de análisis de seguridad.....165

Tabla 2.65: AESI dentro de los 3 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria, por SOC y PT, Hexaxim vs. Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV; conjunto de análisis de seguridad.....167


Tabla 2.66: AESI dentro de los 3 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria, por SOC y PT, Hexaxim vs. Pentaxim + Engerix B; conjunto de análisis de seguridad .....170

Tabla 2.67: AESI dentro de los 3 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria, por SOC y PT, Hexaxim vs. Infanrix hexa; conjunto de análisis de seguridad.....172

Tabla 2.68: AESI dentro de los 3 días siguientes al refuerzo de Hexaxim, por SOC y PT, por tipo de vacuna recibida para la serie primaria; conjunto de análisis de seguridad .....174

Tabla 2.69: AESI dentro de los 3 días siguientes a cualquier vacunación primaria de Hexaxim e inyección de refuerzo con Hexaxim, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad.....176

Tabla 2.70: Objetivo primario, resumen de episodios de fiebre alta observados durante el período de 7 días posterior a la inyección; conjunto de análisis de seguridad .....182

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.


  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 2.71: Lotes individuales de Hexaxim: panorama de seguridad tras cualquier inyección de la vacuna primaria, estudio A3L11; conjunto de análisis de seguridad .....183

Tabla 2.72: Panorama de seguridad tras cualquier inyección de la vacuna primaria para cada lote de Hexaxim, estudio A3L04; conjunto de análisis de seguridad.....184

Tabla 2.73: Tabla resumida de los AE informados con más frecuencia después de cualquier vacunación primaria o de refuerzo de Hexaxim.....185

Tabla 5.1: Panorama de seguridad tras cualquier vacunación primaria con Hexaxim, por sexo; conjunto de análisis de seguridad .....187

Tabla 5.2: Panorama de seguridad tras la vacunación de refuerzo de Hexaxim, por sexo; conjunto de análisis de seguridad .....188

Tabla 5.3: Distribución del origen étnico por estudio; conjunto de análisis de seguridad .....189

Tabla 5.4: Panorama de seguridad tras cualquier vacunación primaria con Hexaxim, por origen étnico; conjunto de análisis de seguridad .....191

Tabla 5.5: Panorama de seguridad tras el refuerzo de Hexaxim, por origen étnico; conjunto de análisis de seguridad.....192

Tabla 5.6: Panorama de seguridad tras cualquier primovacuna con Hexaxim, por número de dosis de vacuna contra hepatitis B recibidas; conjunto de análisis de seguridad .....194

Tabla 5.7: Panorama de seguridad tras la vacunación de refuerzo de Hexaxim, por número de dosis de vacuna contra hepatitis B recibidas; conjunto de análisis de seguridad .....195

Tabla 5.8: Panorama de seguridad tras cualquier inyección de la vacuna primaria, por vacunación concomitante; conjunto de análisis de seguridad .....197

Tabla 5.9: Panorama de seguridad tras la vacunación de refuerzo de Hexaxim, por vacunación concomitante; conjunto de análisis de seguridad .....198

Tabla 5.10: Panorama de seguridad tras una dosis de refuerzo de Pentaxim y Engerix B, por tipo de vacuna recibida en la serie primaria (Hexaxim o Pentaxim), estudio A3L16; conjunto de análisis de seguridad.....201

Tabla 7.1: Nomenclatura de las vacunas citadas en los estudios clínicos.....202


Tabla 7.2: Estudio clínico en curso, incluye evaluación descriptiva de seguridad .....203


Tabla 7.3: Lista de criterios de inclusión utilizados en los estudios; serie primaria .....204

Tabla 7.4: Lista de criterios de exclusión utilizados en los estudios; serie primaria.....205

Tabla 7.5: Lista de criterios de inclusión utilizados en los estudios; refuerzo .....208

Tabla 7.6: Lista de criterios de inclusión utilizados en los estudios; refuerzo .....209

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.


  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

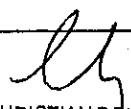




### Lista de figuras

Figura 1.1: Mapa del plan de desarrollo clínico de Hexaxim.....19

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

