



De 140 sujetos (9,3 %) que informaron al menos un AE no solicitado dentro de los 7 días siguientes al refuerzo con Hexaxim, hubo 139 (9,2 %) sujetos que presentaron 173 informes de AE no graves no solicitados. De estos, hubo pocos AE no graves no solicitados de grado 3, se informaron en 6 (0,4 %) sujetos. La mayoría de los AE no graves no solicitados fueron eventos sistémicos, se informaron en 128 sujetos (8,5 %) para 157 eventos. Se informaron pocos AE no graves no solicitados de grado 3 (5 sujetos [0,3 %] para 5 eventos).

Del total de 17 sujetos (1,1 %) que informaron AR no solicitadas, todas fueron no graves. La mayoría (15 sujetos [1,0 %]) presentaron reacciones en el lugar de la inyección y 2 sujetos (0,1 %) presentaron reacciones sistémicas. Hubo 1 AR no grave no solicitada en el lugar de la inyección que se informó como de grado 3 (en 1 [0,1 %] sujeto).

En general, la frecuencia de sujetos con cualquier AE no grave no solicitado fue más baja después del refuerzo que después de cualquier dosis primaria.

Para más información, vea la sección 2.1.4.2 para obtener datos adicionales sobre AR no graves no solicitadas y la sección 2.1.5 para conocer los AE no solicitados informados con más frecuencia.

2.1.4.1.2 AE no graves no solicitados dentro de los 30 días siguientes

En esta sección se presenta un resumen de los AE no solicitados dentro de los 30 días siguientes para sujetos del SafAS para Hexaxim y los controles de la serie primaria (objetivo 3), para Hexaxim de la serie primaria (objetivo 1) y para el refuerzo (objetivo 3 seguido del objetivo 1).

Algunos resultados ya se habían cubierto y presentado en la sección 2.1.1 (p. ej., las reacciones inmediatas). Se repiten a continuación para completar la sección actual.

2.1.4.1.2.1 Serie primaria

2.1.4.1.2.1.1 Objetivo 3

Los subgrupos de Hexaxim y sus correspondientes grupos de control (esto es, el control utilizado en los mismos estudios clínicos que el subgrupo de Hexaxim) se presentan del siguiente modo:

- Hexaxim y las vacunas de control Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV, de los estudios A3L04 y A3L15 (tabla 2.39).
- Hexaxim y las vacunas de control Pentaxim + Engerix B, de los estudios A3L02 y A3L10 (tabla 2.40).
- Hexaxim y la vacuna de control Infanrix hexa, de los estudios A3L11, A3L12 y A3L17 (tabla 2.41).

En la tabla 2.39 se presenta un resumen de los AE no solicitados después de cada vacunación primaria para Hexaxim y Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV. Los datos de Hexaxim se derivan de los estudios A3L04 y A3L15 únicamente:



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

	Hexaxim† (N=1803)		Tritanrix-HepB/Hib o CombAct-Hib+Engerix B+OPV † (N=952)	
	n/M	% (IC del 95 %)	n/M	% (IC del 95 %)
Sujetos que experimentaron al menos un/una:				
AE inmediato no solicitado	2/1803	0,1 (0,0; 0,4)	0/952	0,0 (0,0; 0,4)
AE inmediato no solicitado, no grave de grado 3	0/1803	0,0 (0,0; 0,2)	0/952	0,0 (0,0; 0,4)
AR inmediata no solicitada	0/1803	0,0 (0,0; 0,2)	0/952	0,0 (0,0; 0,4)
AE no solicitado	1464/1803	81,2 (79,3; 83,0)	766/952	80,5 (77,8; 82,9)
AR no solicitada	170/1803	9,4 (8,1; 10,9)	175/952	18,4 (16,0; 21,0)
AE no grave, no solicitado	1455/1803	80,7 (78,8; 82,5)	760/952	79,8 (77,1; 82,3)
AE no grave, no solicitado de grado 3	16/1803	0,9 (0,5; 1,4)	3/952	0,3 (0,1; 0,9)
AR no grave, no solicitada	169/1803	9,4 (8,1; 10,8)	175/952	18,4 (16,0; 21,0)
AR no grave no solicitada de grado 3	5/1803	0,3 (0,1; 0,6)	2/952	0,2 (0,0; 0,8)
AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección	165/1803	9,2 (7,9; 10,6)	172/952	18,1 (15,7; 20,7)
AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección de grado 3	5/1803	0,3 (0,1; 0,6)	1/952	0,1 (0,0; 0,6)
AE sistémico no grave, no solicitado	1434/1803	79,5 (77,6; 81,4)	740/952	77,7 (75,0; 80,3)
AE sistémico no grave, no solicitado de grado 3	11/1803	0,6 (0,3; 1,1)	2/952	0,2 (0,0; 0,8)
AR sistémica no grave, no solicitada	5/1803	0,3 (0,1; 0,6)	7/952	0,7 (0,3; 1,5)
AR sistémica no grave, no solicitada de grado 3	0/1803	0,0 (0,0; 0,2)	1/952	0,1 (0,0; 0,6)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 404.

n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

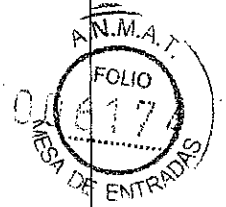
M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

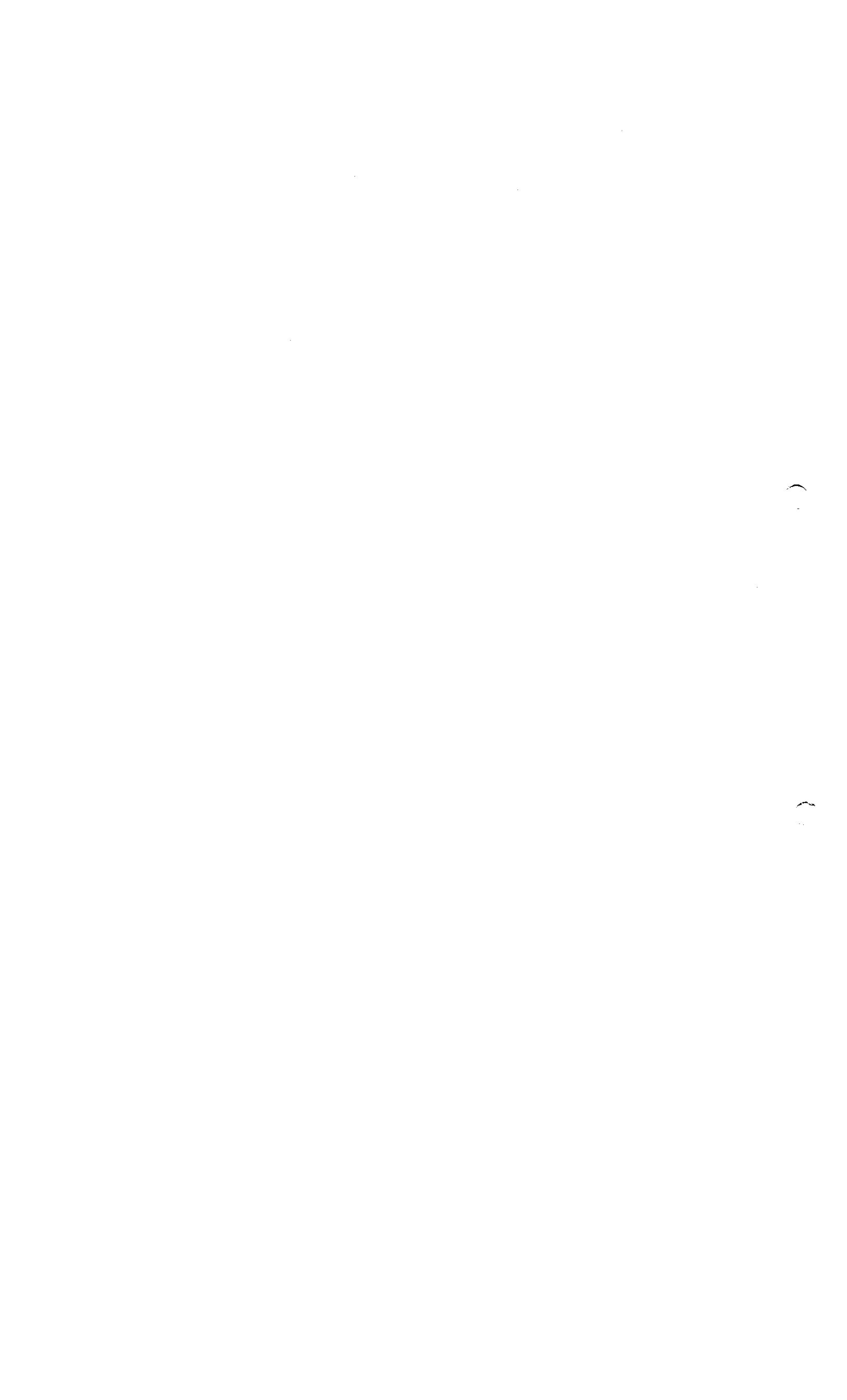
* 28 días para A3L15.

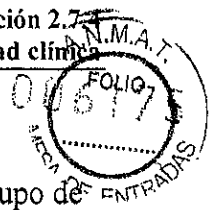
† A3L04, A3L15.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







Para los datos que se presentan a continuación, los resultados de Hexaxim son de un subgrupo de datos de Hexaxim de los estudios A3L04 y A3L15 únicamente. Los AE no solicitados fueron recopilados durante 28 días y durante 30 días después de cada inyección de Hexaxim en los estudios A3L15 y A3L04, respectivamente.

AE inmediatos no solicitados

Hubo 2 (0,1 %) sujetos que recibieron Hexaxim y presentaron AE inmediatos no solicitados. Ninguno de los AE inmediatos no solicitados fue una AR, y ninguno fue de grado 3 (ambos ocurrieron tras la dosis 3; consulte la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 404). No ocurrieron AE inmediatos en el grupo que recibió Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV después de cualquier vacunación primaria. Estos AE inmediatos no solicitados se describen en la sección 2.1.2.1.

AE no solicitados

Consulte los datos después de la inyección 1, 2 y 3 para AE no solicitados en el plazo de 30 días en las tablas originales citadas en 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 404.

De los AE no solicitados observados, la mayoría fueron no graves para ambos grupos. Los AE no graves no solicitados se informaron con frecuencia similar en los sujetos que recibieron Hexaxim (80,7 %) y en los que recibieron Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV (79,8 %). La mayoría de los sujetos presentaron AE sistémicos no graves no solicitados (79,5% y 77,7% de los sujetos que recibieron Hexaxim y vacuna de control, respectivamente). Entre los grupos, la frecuencia fue similar después de la inyección 1, 2 y 3. Los AE no graves no solicitados de grado 3 se informaron en raras ocasiones (0,9 % y 0,3 % para los sujetos que recibieron Hexaxim y Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV, respectivamente) con una frecuencia similar entre los grupos y dentro de ellos después de la inyección 1, 2 y 3.

De estos, las frecuencias de AR no graves no solicitadas llegaron casi a duplicarse para quienes recibieron Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV: 9,4 % y 18,4 % de los sujetos presentaron AR no solicitadas entre aquellos que recibieron Hexaxim y Tritanrix-HepB/Hib+OPV o CombAct-Hib+Engerix B+OPV, respectivamente. Esta tendencia se observó después de la inyección 1, 2 y 3. La mayoría de las AR no graves no solicitadas fueron AR en el lugar de la inyección (9,2% y 18,1% para los grupos de Hexaxim y de la vacuna de control, respectivamente) pero no AR sistémicas (0,3 % y 0,7% para los grupos de Hexaxim y de la vacuna de control, respectivamente). Las AR no graves no solicitadas de grado 3 se informaron en raras ocasiones (0,3 % y 0,2 % para los sujetos que recibieron Hexaxim y Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV, respectivamente) con una frecuencia similar entre los grupos y dentro de ellos después de la inyección 1, 2 y 3.

En la tabla 2.40 se presenta un resumen de los AE no solicitados después de cada vacunación primaria para Hexaxim y Pentaxim + Engerix B.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

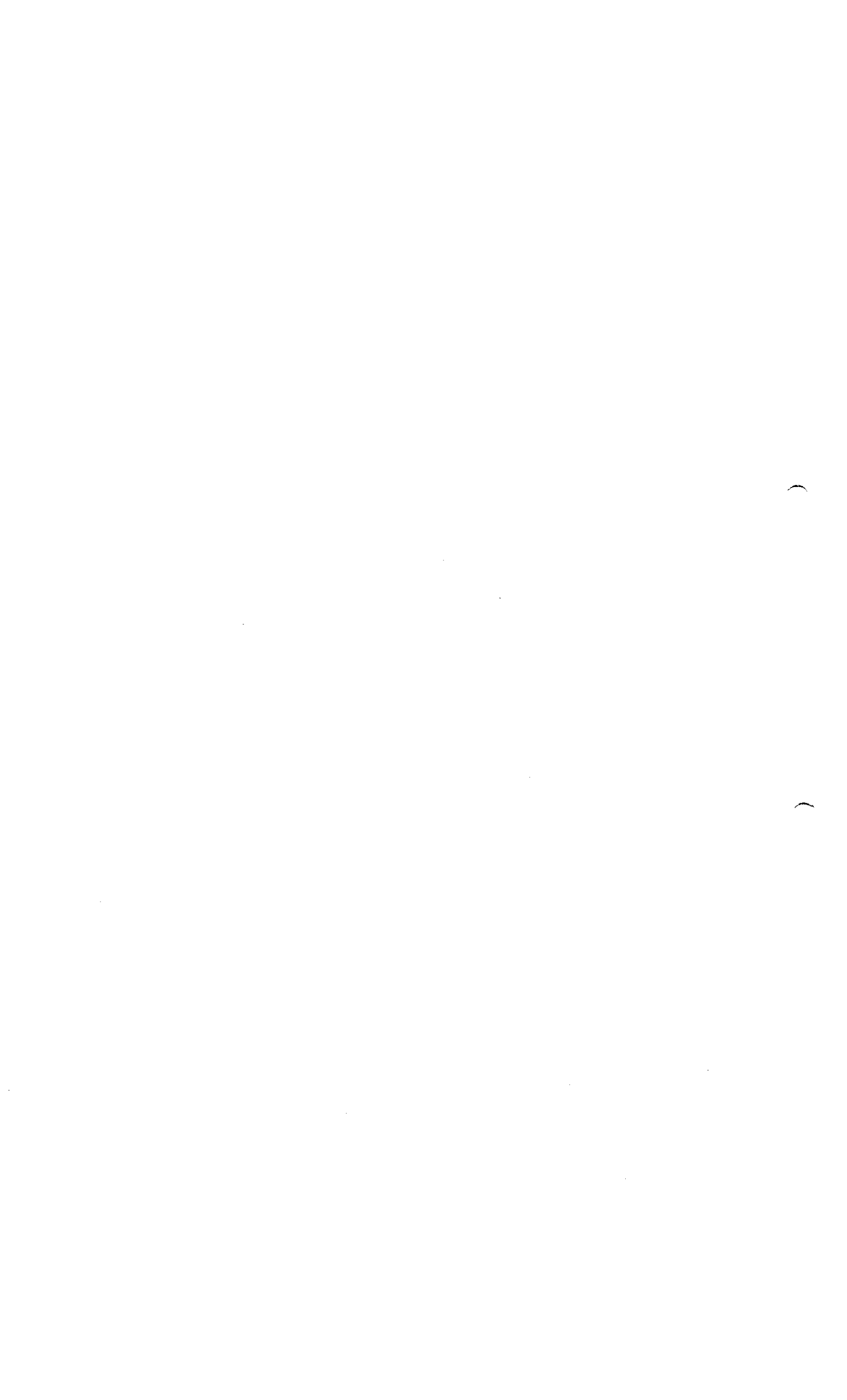


Tabla 2.40: Resumen de AE no solicitados dentro de los 30 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Pentaxim + Engerix B; conjunto de análisis de seguridad

	Hexaxim* (N=467)			Pentaxim+Engerix B* (N=467)		
	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)
Sujetos que experimentaron al menos un/una:						
AE inmediata no solicitada	0/467	0,0	(0,0; 0,8)	0/467	0,0	(0,0; 0,8)
AR inmediata no solicitada	0/467	0,0	(0,0; 0,8)	0/467	0,0	(0,0; 0,8)
AE no solicitado	162/467	34,7	(30,4; 39,2)	189/467	40,5	(36,0; 45,1)
AR no solicitada	12/467	2,6	(1,3; 4,4)	14/467	3,0	(1,6; 5,0)
AE no grave, no solicitado	154/467	33,0	(28,7; 37,4)	183/467	39,2	(34,7; 43,8)
AE no grave, no solicitado de grado 3	4/467	0,9	(0,2; 2,2)	1/467	0,2	(0,0; 1,2)
AR no grave, no solicitada	12/467	2,6	(1,3; 4,4)	14/467	3,0	(1,6; 5,0)
AR no grave no solicitada de grado 3	2/467	0,4	(0,1; 1,5)	0/467	0,0	(0,0; 0,8)
AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección	6/467	1,3	(0,5; 2,8)	7/467	1,5	(0,6; 3,1)
AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección de grado 3	1/467	0,2	(0,0; 1,2)	0/467	0,0	(0,0; 0,8)
AE sistémico no grave, no solicitado	151/467	32,3	(28,1; 36,8)	179/467	38,3	(33,9; 42,9)
AE sistémico no grave, no solicitado de grado 3	3/467	0,6	(0,1; 1,9)	1/467	0,2	(0,0; 1,2)
AR sistémica no grave, no solicitada	6/467	1,3	(0,5; 2,8)	7/467	1,5	(0,6; 3,1)
AR sistémica no grave, no solicitada de grado 3	1/467	0,2	(0,0; 1,2)	0/467	0,0	(0,0; 0,8)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 403.

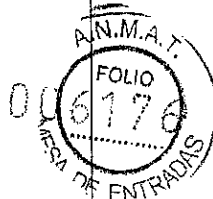
n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

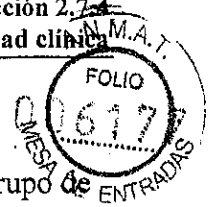
M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

* A3L02, A3L10.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Para los datos que se presentan a continuación, los resultados de Hexaxim son de un subgrupo de datos de Hexaxim de los estudios A3L02 y A3L10 únicamente.

AE inmediatos no solicitados

No ocurrieron AE inmediatos en los grupos que recibieron Hexaxim o Pentaxim + Engerix B después de cualquier vacunación primaria.

AE no solicitados

Consulte los datos después de la inyección 1, 2 y 3 para AE no solicitados dentro de los 30 días en las tablas originales citadas en 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 374 y tabla 403.

De los AE no solicitados observados, la mayoría fueron no graves para ambos grupos. Los AE no graves no solicitados se informaron con frecuencia similar en los sujetos que recibieron Hexaxim (33,0 %) y en los que recibieron Pentaxim + Engerix B (39,2 %). La mayoría de los sujetos presentaron AE sistémicos no graves no solicitados (32,3% y 38,3% de los sujetos que recibieron Hexaxim y vacuna de control, respectivamente). Dentro de cada grupo, la frecuencia de los AE no graves no solicitados que se informaron después de cada inyección tendió a ser más alta que la de la inyección anterior. Entre los grupos, la frecuencia fue similar después de la inyección 1, 2 y 3. La frecuencia de los AE no graves no solicitados de grado 3 fue baja y similar en los que recibieron Hexaxim y en los que recibieron Pentaxim + Engerix B (0,9 % y 0,2 %, respectivamente). Entre los grupos y dentro de ellos, la frecuencia fue similar después de la inyección 1, 2 y 3.

De estos, la frecuencia de AR no graves no solicitadas fue similar: 12 (2,6 %) y 14 (3,0 %) sujetos que recibieron Hexaxim y Pentaxim + Engerix B, respectivamente. Esta tendencia se observó después de la inyección 1, 2 y 3. La frecuencia de AR no graves no solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas fue igual (1,3 % y 1,5% de los sujetos para los grupos de Hexaxim y de la vacuna de control, respectivamente). La frecuencia de AR no graves no solicitadas de grado 3 fue baja; se informaron AR de grado 3 para el 0,4 % de los sujetos que recibieron Hexaxim y para ninguno de los sujetos que recibieron la vacuna de control.

En la tabla 2.41 se presenta un resumen de los AE no solicitados después de cada vacunación primaria para Hexaxim e Infanrix hexa.

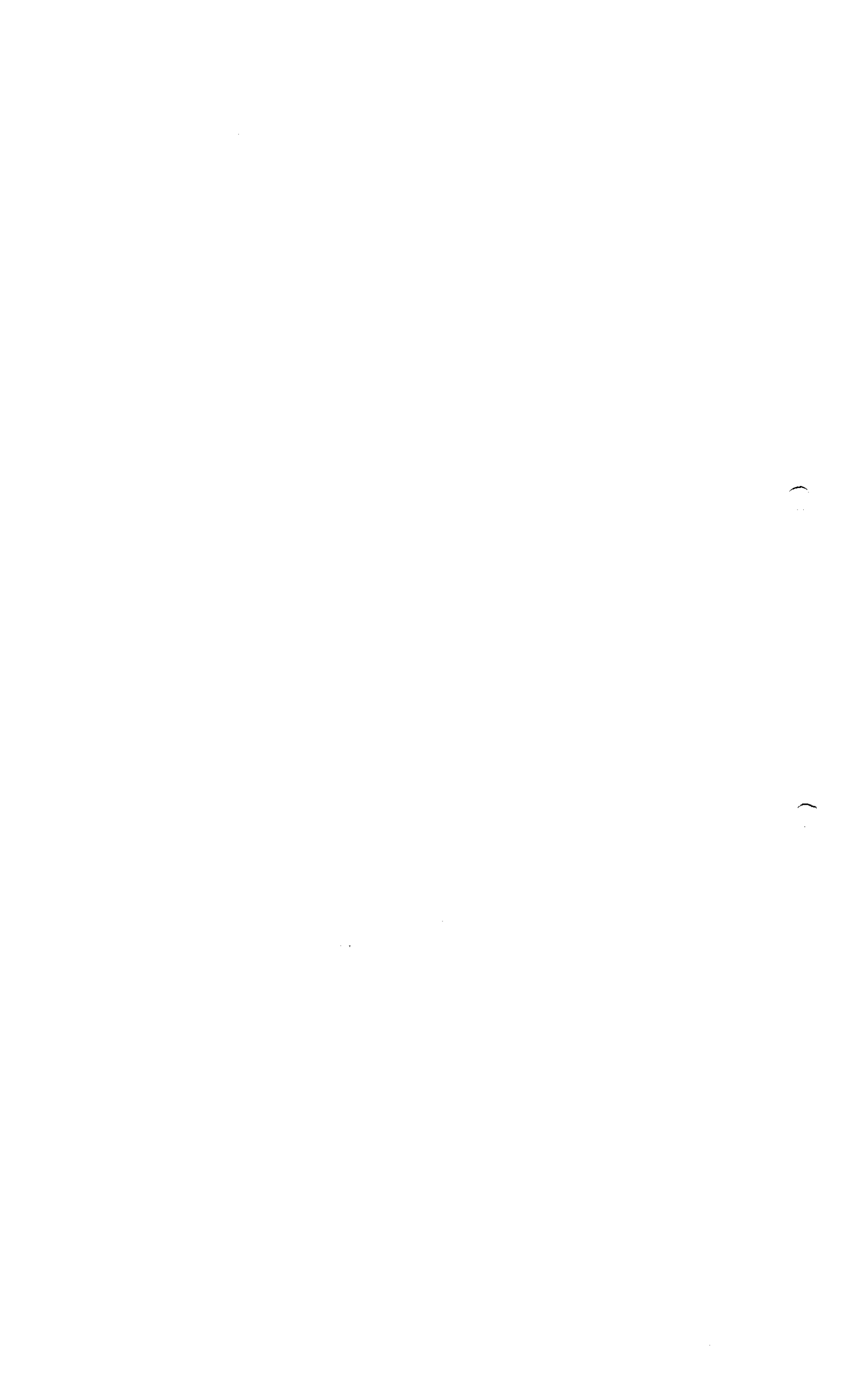


Tabla 2.41: Resumen de AE no solicitados dentro de los 30 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria, Hexaxim vs. Infanrix hexa; conjunto de análisis de seguridad

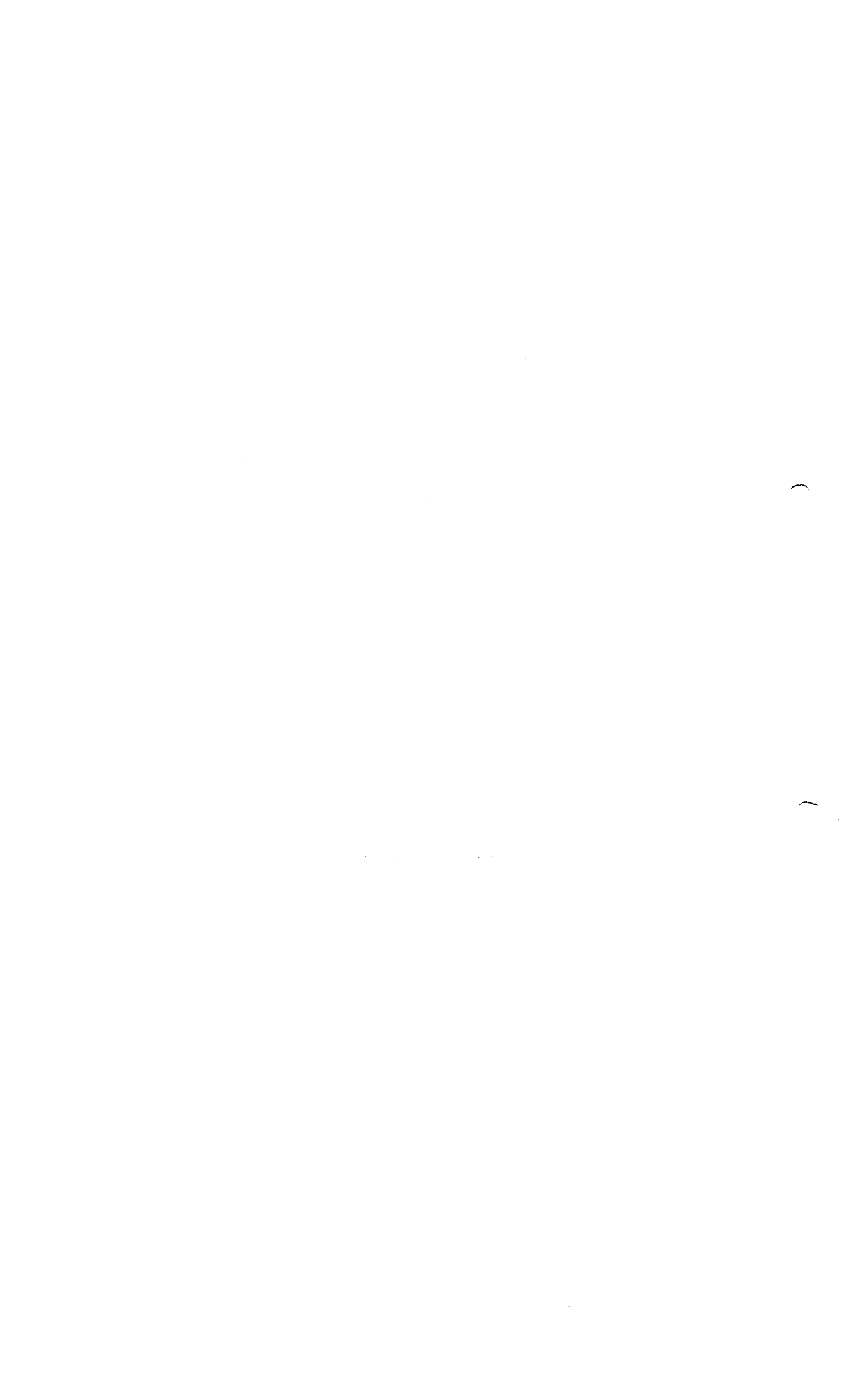
	Hexaxim* (N=1360)			Infanrix hexa* (N=504)		
	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)
Sujetos que experimentaron al menos un/una:						
AE inmediato no solicitado	0/1360	0,0	(0,0; 0,3)	0/504	0,0	(0,0; 0,7)
AR inmediata no solicitada	0/1360	0,0	(0,0; 0,3)	0/504	0,0	(0,0; 0,7)
AE no solicitado	705/1360	51,8	(49,1; 54,5)	312/504	61,9	(57,5; 66,2)
AR no solicitada	37/1360	2,7	(1,9; 3,7)	15/504	3,0	(1,7; 4,9)
AE no grave, no solicitado	701/1360	51,5	(48,9; 54,2)	310/504	61,5	(57,1; 65,8)
AE no grave, no solicitado de grado 3	46/1360	3,4	(2,5; 4,5)	6/504	1,2	(0,4; 2,6)
AR no grave, no solicitada	37/1360	2,7	(1,9; 3,7)	15/504	3,0	(1,7; 4,9)
AR no grave no solicitada de grado 3	3/1360	0,2	(0,0; 0,6)	0/504	0,0	(0,0; 0,7)
AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección	33/1360	2,4	(1,7; 3,4)	14/504	2,8	(1,5; 4,6)
AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección de grado 3	3/1360	0,2	(0,0; 0,6)	0/504	0,0	(0,0; 0,7)
AE sistémico no grave, no solicitado	693/1360	51,0	(48,3; 53,6)	309/504	61,3	(56,9; 65,6)
AE sistémico no grave, no solicitado de grado 3	44/1360	3,2	(2,4; 4,3)	6/504	1,2	(0,4; 2,6)
AR sistémica no grave, no solicitada	4/1360	0,3	(0,1; 0,8)	1/504	0,2	(0,0; 1,1)
AR sistémica no grave, no solicitada de grado 3	0/1360	0,0	(0,0; 0,3)	0/504	0,0	(0,0; 0,7)

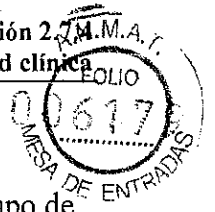
Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 402.
n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.
M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.
A3L11, A3L12, A3L17.

DIRECTORIA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







Para los datos que se presentan a continuación, los resultados de Hexaxim son de un subgrupo de datos de Hexaxim de los estudios A3L11, A3L12 y A3L17 únicamente.

AE inmediatos no solicitados

No ocurrieron AE inmediatos en los grupos que recibieron Hexaxim o Infanrix hexa después de cualquier vacunación primaria.

AE no solicitados

Consulte los datos después de la inyección 1, 2 y 3 para AE no solicitados dentro de los 30 días en las tablas originales citadas en 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 373 y tabla 402.

De los AE no solicitados observados, la mayoría fueron no graves para ambos grupos. Los AE no graves no solicitados se informaron con menor frecuencia en los sujetos que recibieron Hexaxim (51,5 %) que en los que recibieron Infanrix hexa (61,5 %). La mayoría de los sujetos presentaron AE sistémicos no graves no solicitados que siguieron la misma tendencia (51,0% y 61,3% de los sujetos que recibieron Hexaxim y vacuna de control, respectivamente).

Dentro de cada grupo, la frecuencia de AE no graves no solicitados que se informaron después de cada inyección aumentó con respecto a la de la inyección anterior. Entre los grupos, la frecuencia fue más baja después de la inyección 1, 2 y 3 en los que recibieron Hexaxim que en los que recibieron Infanrix hexa. Sin embargo, la frecuencia de AE no graves no solicitados de grado 3 fue similar en los que recibieron Hexaxim y en los que recibieron Infanrix hexa (3,4 % y 1,2 %, respectivamente). Entre los grupos y dentro de ellos, la frecuencia de AE no graves no solicitados de grado 3 fue similar después de la inyección 1, 2 y 3.

La frecuencia de las AR no graves no solicitadas fue similar: 2,7 % y 3,0 % de los sujetos presentaron AR no graves entre aquellos que recibieron Hexaxim e Infanrix hexa, respectivamente. Entre grupos, la frecuencia de AR no graves no solicitadas fue también similar después de la inyección 1, 2 ó 3. Las AR no graves no solicitadas fueron AR en el lugar de la inyección (2,4 % y 2,8 % de los sujetos para los grupos de Hexaxim y de la vacuna de control, respectivamente). Se observaron AR sistémicas no graves no solicitadas para el 0,3 % y el 0,2 % de los sujetos para los grupos de Hexaxim y de la vacuna de control, respectivamente. Las AR no graves no solicitadas de grado 3 fueron raras; todas (0,2 % de los sujetos) se informaron en el grupo de Hexaxim. Los sujetos del grupo de control no informaron ninguna AR.

2.1.4.1.2.1.2 Objetivo 1

A continuación se presentan los datos agrupados del grupo de Hexaxim para todos los estudios (A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15 y A3L17).

Los AE no graves no solicitados informados dentro de los 30 días siguientes a cualquier primovacunación con Hexaxim se presentan en la tabla 2.42.

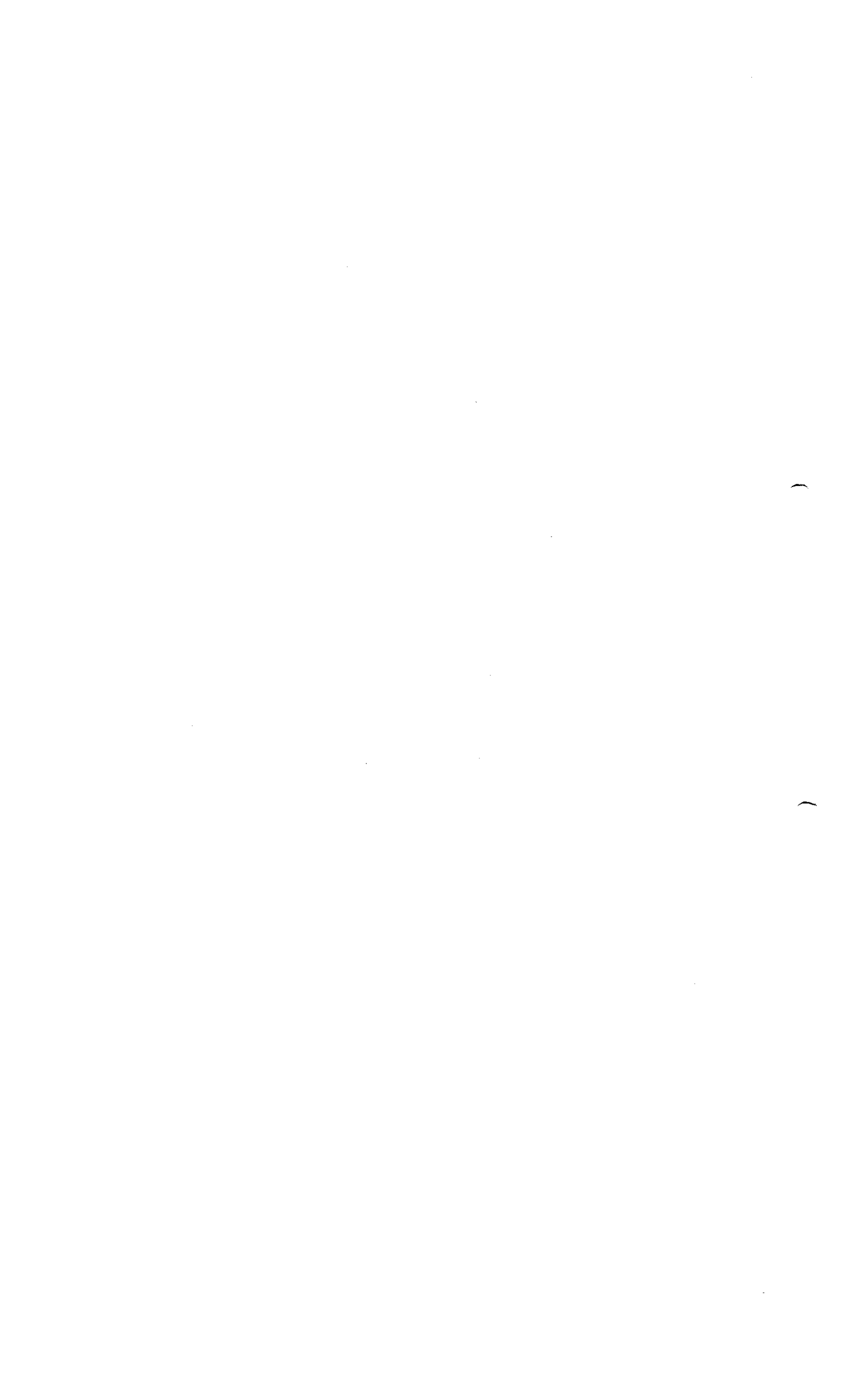


Tabla 2.42 Resumen de AE no solicitados dentro de los 30 días* siguientes a cualquier primovacuna con Hexaxim; conjunto de análisis de seguridad

	Hexaxim* (N= 3630)			n AE
	n/M	%	(IC del 95 %)	
Sujetos que experimentaron al menos un/una:				
AE inmediato no solicitado	2/3630	0,1	(0,0; 0,2)	2
AE inmediato no grave, no solicitado de grado 3	0/3630	0,0	(0,0; 0,1)	0
AR inmediata no solicitada	0/3630	0,0	(0,0; 0,1)	0
AE no solicitado	2331/3630	64,2	(62,6; 65,8)	6085
AR no solicitada	219/3630	6,0	(5,3; 6,9)	249
AE no grave, no solicitado	2310/3630	63,6	(62,0; 65,2)	6005
AE no grave, no solicitado de grado 3	66/3630	1,8	(1,4; 2,3)	84
AR no grave, no solicitada	218/3630	6,0	(5,3; 6,8)	248
AR no grave no solicitada de grado 3	10/3630	0,3	(0,1; 0,5)	12
AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección	204/3630	5,6	(4,9; 6,4)	232
AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección de grado 3	9/3630	0,2	(0,1; 0,5)	11
AE sistémico no grave, no solicitado	2278/3630	62,8	(61,2; 64,3)	5773
AE sistémico no grave, no solicitado de grado 3	58/3630	1,6	(1,2; 2,1)	73
AR sistémica no grave, no solicitada	15/3630	0,4	(0,2; 0,7)	16
AR sistémica no grave, no solicitada de grado 3	1/3630	< 0,1	(0,0; 0,2)	1

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 129.
n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

n/AE: número de AE.

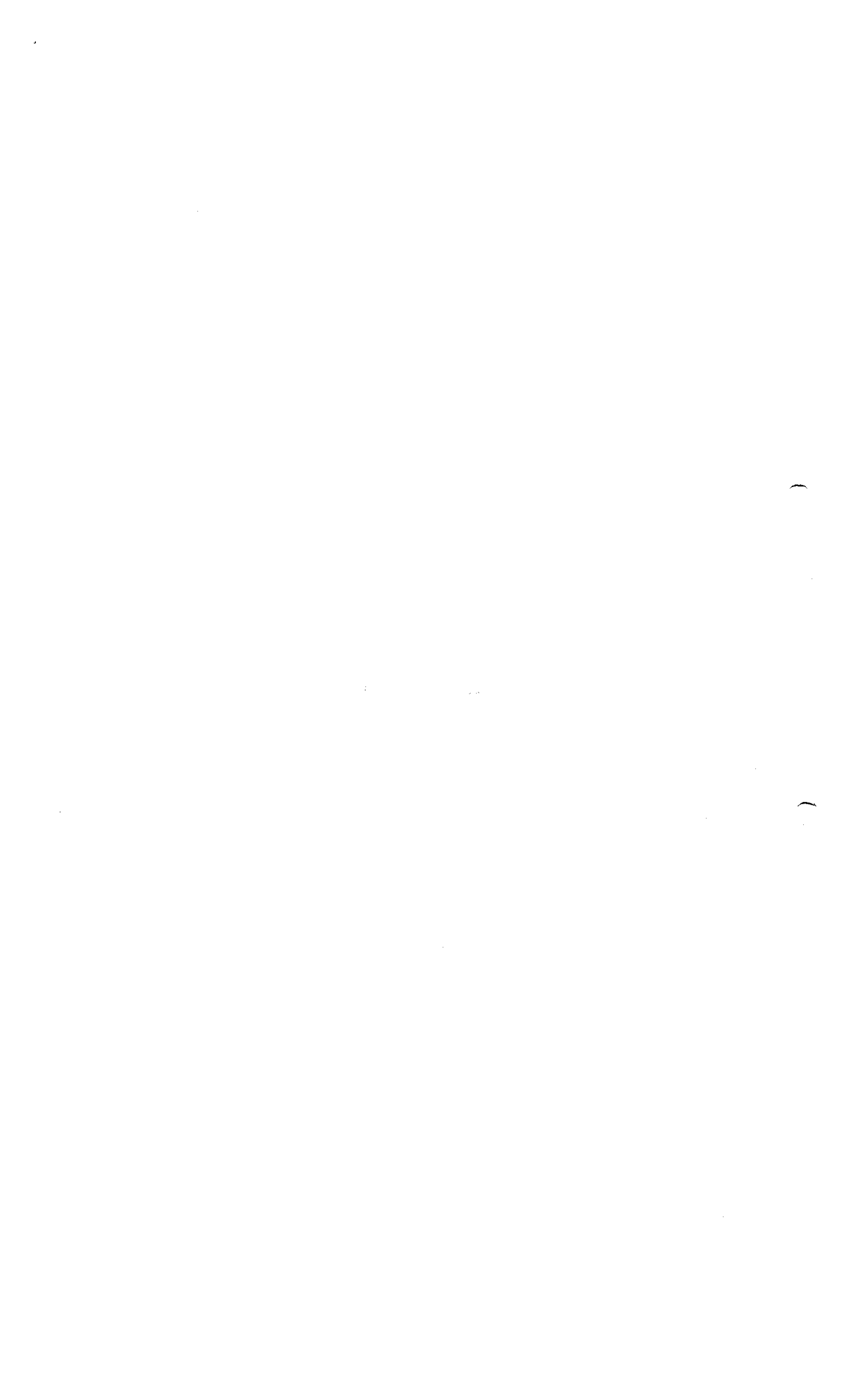
* 28 días para A3L15.

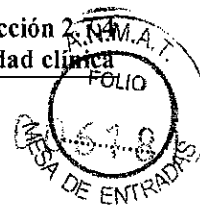
† A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15, A3L17.

JOXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







AE inmediatos no solicitados

Se informaron AE inmediatos no solicitados para 2 (0,1 %) sujetos que recibieron Hexaxim como primovacunación. De estos, ninguno fue de grado 3. No se informó ninguna AR inmediata no solicitada. Consulte la sección 2.1.2.1 para obtener datos de estos AE inmediatos no solicitados.

AE no solicitados

Consulte los datos después de la inyección 1, 2 y 3 para AE no solicitados en el plazo de 30 días en las tablas originales citadas en 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 129.

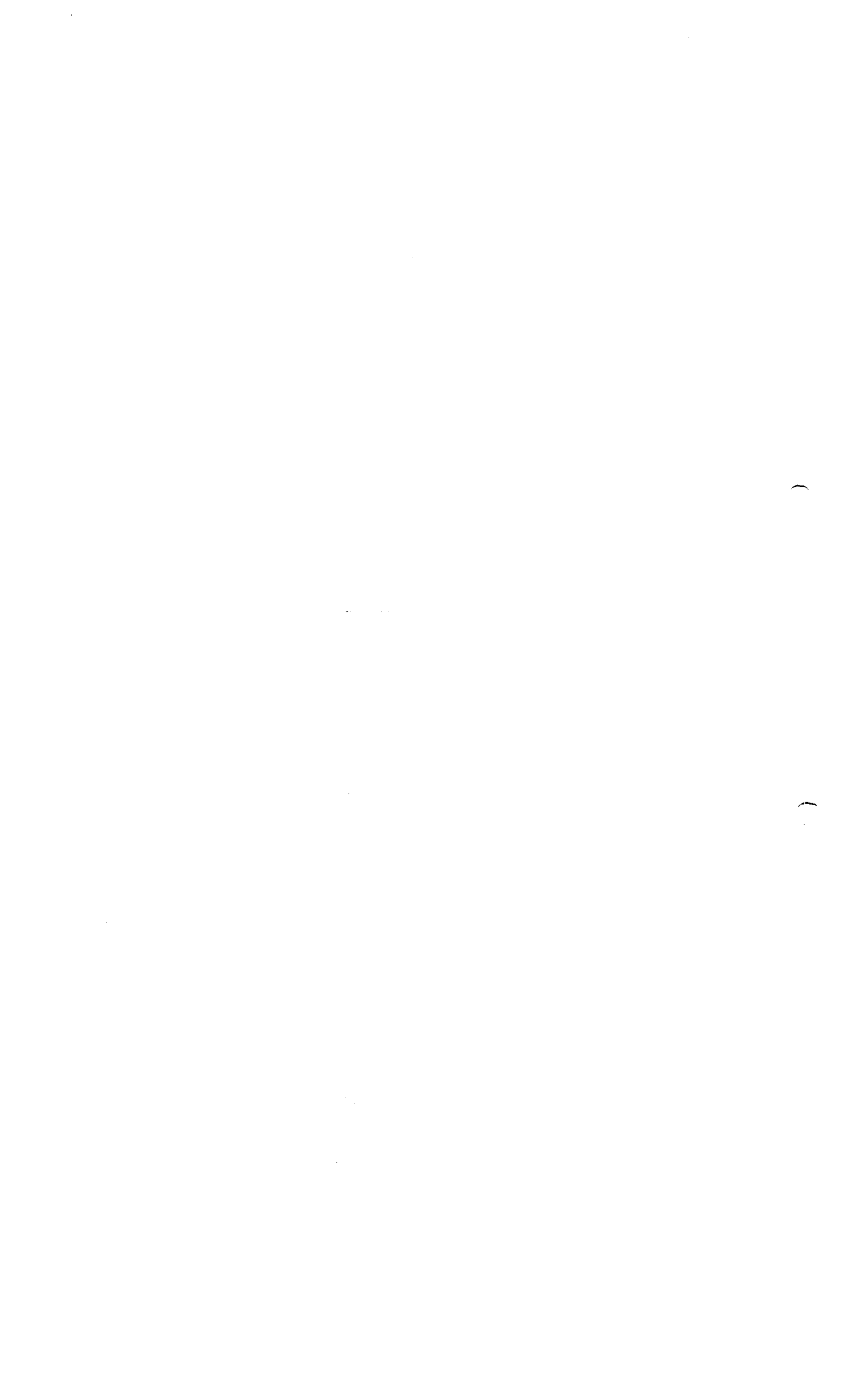
De los 3630 sujetos del SafAS, 2331 (64,2 %) informaron al menos un AE no solicitado y la mayoría fueron no graves (2310 [63,6 %] sujetos con 6005 informes de AE no graves no solicitados). La mayoría de los sujetos presentaron eventos de naturaleza sistémica (2278 sujetos [62,8 %]). La frecuencia de AE no solicitados informados aumentó después de cada inyección (33,4 % a 41,3 % de los sujetos). Los AE no graves no solicitados siguieron la misma tendencia. De estos, hubo pocos AE no graves no solicitados de grado 3, se informaron para 66 (1,8 %) sujetos después de cualquier inyección, la mayoría de los cuales fueron AE sistémicos (58 sujetos [1,6 %]). El número de sujetos con estos AE de grado 3 después de cada inyección fue similar y varió entre el 0,4 % y el 0,9 %.

Entre los AE no graves no solicitados, 248 de ellos se consideraron AR en 218 (6,0 %) sujetos. Hubo pocas AR no graves informadas como de grado 3 (12 AR en 10 [0,3 %] sujetos) y los resultados después de cada inyección fueron similares (vea 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 129). De estas, 9 sujetos presentaron AR de grado 3 en el lugar de la inyección y 1 sujeto presentó una AR sistémica de grado 3.

Para más información, vea la sección 2.1.4.2 para obtener una lista de todas las AR no graves no solicitadas y la sección 2.1.5 para conocer los AE no solicitados más frecuentes.

2.1.4.1.2.2 Refuerzo

En la tabla 2.43 se presentan los AE no graves no solicitados informados dentro de los 30 días siguientes al refuerzo de Hexaxim, en función de si los sujetos habían sido primovacunados con Hexaxim o con una vacuna de control.



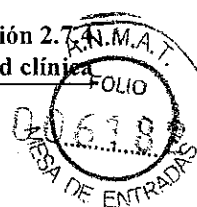


Tabla 2.43: Resumen de AE no solicitados dentro de los 30 días* siguientes al refuerzo de Hexaxim por tipo de vacuna recibida para la serie primaria; conjunto de análisis de seguridad

	Sujetos primovacunados con Hexaxim y que también la recibieron como refuerzo† (N=1243)			Sujetos primovacunados con una vacuna de control y que recibieron Hexaxim como refuerzo‡ (N=265)		
	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)
Sujetos que experimentaron al menos un/una:						
AE inmediato no solicitado	0/1243	0,0	(0,0; 0,3)	0/265	0,0	(0,0; 1,4)
AE inmediato no solicitado, no grave de grado 3	0/1243	0,0	(0,0; 0,3)	0/265	0,0	(0,0; 1,4)
AR inmediata no solicitada	0/1243	0,0	(0,0; 0,3)	0/265	0,0	(0,0; 1,4)
AR inmediata no grave, no solicitada de grado 3	0/1243	0,0	(0,0; 0,3)	0/265	0,0	(0,0; 1,4)
AE no solicitado	275/1243	22,1	(19,8; 24,5)	47/265	17,7	(13,3; 22,9)
AR no solicitada	15/1243	1,2	(0,7; 2,0)	4/265	1,5	(0,4; 3,8)
AE no grave, no solicitado	272/1243	21,9	(19,6; 24,3)	47/265	17,7	(13,3; 22,9)
AE no grave, no solicitado de grado 3	13/1243	1,0	(0,6; 1,8)	4/265	1,5	(0,4; 3,8)
AR no grave, no solicitada	15/1243	1,2	(0,7; 2,0)	4/265	1,5	(0,4; 3,8)
AR no grave no solicitada de grado 3	1/1243	0,1	(0,0; 0,4)	0/265	0,0	(0,0; 1,4)
AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección	14/1243	1,1	(0,6; 1,9)	3/265	1,1	(0,2; 3,3)
AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección de grado 3	1/1243	0,1	(0,0; 0,4)	0/265	0,0	(0,0; 1,4)
AE sistémico no grave, no solicitado	264/1243	21,2	(19,0; 23,6)	45/265	17,0	(12,7; 22,1)
AE sistémico no grave, no solicitado de grado 3	12/1243	1,0	(0,5; 1,7)	4/265	1,5	(0,4; 3,8)
AR sistémica no grave, no solicitada	1/1243	0,1	(0,0; 0,4)	1/265	0,4	(0,0; 2,1)
AR sistémica no grave, no solicitada de grado 3	0/1243	0,0	(0,0; 0,3)	0/265	0,0	(0,0; 1,4)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 405.

n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

n AE: número de AE.

* 28 días para A3L15.

† A3L15, A3L21, A3L22.

‡ A3L01, A3L21, A3L22.

AE inmediatos no solicitados

No ocurrieron AE inmediatos después del refuerzo con Hexaxim cuando el sujeto fue primovacunado con Hexaxim o con la vacuna de control.

AE no solicitados

De los AE no solicitados observados, la mayoría fueron no graves para ambos grupos. Después del refuerzo, hubo un porcentaje similar de sujetos que informaron AE no graves no solicitados



tras ser primovacunados con Hexaxim o con una vacuna de control (21,9 % y 17,7 % de los sujetos, respectivamente). De estos, hubo pocos AE no graves no solicitados de grado 3, se informaron para el 1,0% de los sujetos primovacunados con Hexaxim y para el 1,5% de los sujetos primovacunados con una vacuna de control. La mayoría de los sujetos presentaron igualmente AE sistémicos no graves no solicitados (21,2 % y 17,0 % de los sujetos que fueron primovacunados con Hexaxim o con la vacuna de control, respectivamente).

De los AE no solicitados observados, un 1,2 % y un 1,5 % de los sujetos presentaron AR no graves no solicitadas, con una frecuencia similar en ambos grupos. De estas, la mayoría fueron AR no solicitadas en el lugar de la inyección, se informaron para el 1,1 % de los sujetos que fueron primovacunados con Hexaxim o con la vacuna de control en cada grupo. Las AR no graves no solicitadas de grado 3 fueron raras, se informaron para el 0,1 % de los sujetos que fueron primovacunados con Hexaxim (una AR no solicitada en el lugar de la inyección). No se informaron otras AR no graves de grado 3.

En la tabla 2.44 se presentan los AE no graves no solicitados informados dentro de los 30 días siguientes al refuerzo de Hexaxim, para todos los sujetos, independientemente de la vacuna recibida en la serie primaria.

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

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	Hexaxim† (N= 1511)			
	n	%	(IC del 95 %)	n AE
AE inmediato no solicitado	0	0,0	(0,0; 0,2)	0
AE no solicitado	322	21,3	(19,3; 23,5)	531
AR no solicitada	19	1,3	(0,8; 2,0)	20
AE no grave, no solicitado	319	21,1	(19,1; 23,3)	528
AE no grave, no solicitado de grado 3	17	1,1	(0,7; 1,8)	27
AR no grave, no solicitada	19	1,3	(0,8; 2,0)	20
AR no grave no solicitada de grado 3	1	0,1	(0,0; 0,4)	1
AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección	17	1,1	(0,7; 1,8)	18
AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección de grado 3	1	0,1	(0,0; 0,4)	1
AE sistémico no grave, no solicitado	309	20,5	(18,4; 22,6)	510
AE sistémico no grave, no solicitado de grado 3	16	1,1	(0,6; 1,7)	26
AR sistémica no grave, no solicitada	2	0,1	(0,0; 0,5)	2
AR sistémica no grave, no solicitada de grado 3	0	0,0	(0,0; 0,2)	0

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 130.

n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

n AE: número de AE.

* 28 días para A3L15.

† A3L01, A3L15, A3L21, A3L22.

AE inmediatos no solicitados

No ocurrieron AE inmediatos después de una vacunación de refuerzo con Hexaxim.

LUXANA MONTENILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



AE no solicitados

Después del refuerzo de Hexaxim, hubo 319 (21,1 %) sujetos con 528 informes de AE no graves no solicitados Ninguno de estos fue inmediato. De estos, hubo pocos AE no graves no solicitados de grado 3, se informaron para 17 (1,1%) sujetos. Entre los AE no graves no solicitados, 20 de ellos se consideraron AR en 19 (1,3%) sujetos. La mayoría de las AR informadas fueron AR en el lugar de la inyección (para 17 [1,1 %] sujetos). Se informó una AR no grave no solicitada de grado 3 en el lugar de la inyección para 1 (0,1 %) sujeto. No se informaron otras AR de grado 3.

En general, la frecuencia de AE no graves no solicitados fue más baja después de un refuerzo (21,1 %) que después de cualquier vacunación primaria (63,6 %). La frecuencia de AE no graves no solicitados después de una inyección primaria fue también más elevada que después de un refuerzo tras la inyección 1, 2 y 3 (33,4 %, 37,8 % y 41,3 %). Las AR no graves no solicitadas también fueron más elevadas después de una inyección primaria (6,0 %). No obstante, los resultados después de la inyección 1, 2 y 3 de la serie primaria (2,1 % a 2,4 %) fueron comparables con la frecuencia de AR no graves no solicitadas informadas después de un refuerzo. La frecuencia de AE no graves no solicitados de grado 3 fue similar después de cualquier inyección primaria (1,8 %) y de refuerzo (1,1 %). Los resultados referidos a la vacunación primaria con Hexaxim se encuentran en 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 129.

Consulte los detalles adicionales en la sección 2.1.4.2 para obtener una lista de todas las AR no graves no solicitadas y la sección 2.1.5 para conocer los AE no solicitados más frecuentes.

2.1.4.2 Reacciones adversas no graves, no solicitadas

2.1.4.2.1 AR informadas dentro de los 7 días siguientes

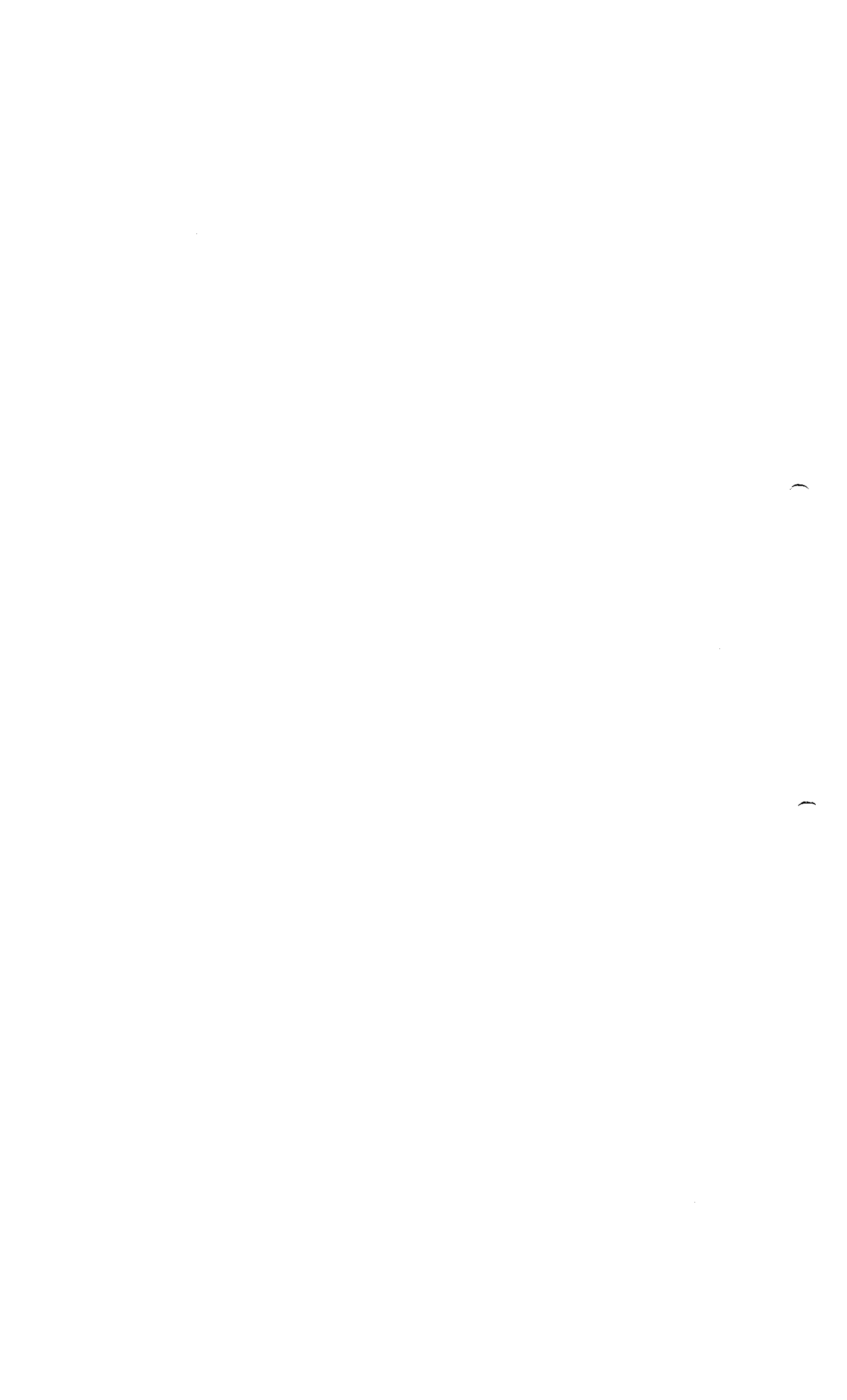
En esta sección se presentan las AR no graves no solicitadas que se informaron dentro de los 7 días siguientes a la vacunación, presentadas por clase de órganos y sistemas (SOC) y PT. Los datos se presentan para sujetos del SafAS para Hexaxim y los controles de la serie primaria (objetivo 3), para Hexaxim de la serie primaria (objetivo 1) y para el refuerzo (objetivo 3 seguido del objetivo 1).

2.1.4.2.1.1 Serie primaria

2.1.4.2.1.1.1 Objetivo 3

Los subgrupos de Hexaxim y sus correspondientes grupos de control (esto es, el control utilizado en los mismos estudios clínicos que el subgrupo de Hexaxim) se presentan del siguiente modo:

- Hexaxim y las vacunas de control Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV, de los estudios A3L04 y A3L15 (tabla 2.45).
- Hexaxim y las vacunas de control Pentaxim + Engerix B, de los estudios A3L02 y A3L10 (tabla 2.46).
- Hexaxim y la vacuna de control Infanrix hexa, de los estudios A3L11, A3L12 y A3L17 (tabla 2.47).



En la tabla 2.45 se presenta un resumen de las AR no graves no solicitadas que se informaron dentro de los 7 días siguientes a cualquier dosis primaria de Hexaxim o de Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV.

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

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	Hexaxim* (N=1803)				Tritanrix-HepB/Hib o CombAct-Hib+Engerix B+OPV* (N=952)			
	n	%	(IC del 95 %)	n AR	n	%	(IC del 95 %)	n AR
AR no grave, no solicitada	166	9,2	(7,9; 10,6)	188	171	18,0	(15,6; 20,6)	225
Trastornos gastrointestinales	2	0,1	(0,0; 0,4)	2	2	0,2	(0,0; 0,8)	2
Diarrea	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	2	0,2	(0,0; 0,8)	2
Heces con moco	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0	0,0	(0,0; 0,4)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	161	8,9	(7,7; 10,3)	182	168	17,6	(15,3; 20,2)	217
Dermatitis en el lugar de la inyección	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	1	0,1	(0,0; 0,6)	1
Hematoma en el lugar de la inyección	36	2,0	(1,4; 2,8)	37	34	3,6	(2,5; 5,0)	40
Hemorragia en el lugar de la inyección	38	2,1	(1,5; 2,9)	39	62	6,5	(5,0; 8,3)	64
Induración en el lugar de la inyección	11	0,6	(0,3; 1,1)	12	18	1,9	(1,1; 3,0)	19
Masa en el lugar de la inyección	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	4	0,4	(0,1; 1,1)	4
Nódulo en el lugar de la inyección	80	4,4	(3,5; 5,5)	90	75	7,9	(6,2; 9,8)	87
Edema en el lugar de la inyección	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	1	0,1	(0,0; 0,6)	1
Sarpullido en el lugar de la inyección	2	0,1	(0,0; 0,4)	2	1	0,1	(0,0; 0,6)	1
Complicaciones por procedimientos, lesiones y envenenamiento	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	1	0,1	(0,0; 0,6)	1
Picadura de artrópodo	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	1	0,1	(0,0; 0,6)	1
Trastornos psiquiátricos	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0	0,0	(0,0; 0,4)	0
Insomnio	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0	0,0	(0,0; 0,4)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	2	0,1	(0,0; 0,4)	2	1	0,1	(0,0; 0,6)	1
Tos	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0	0,0	(0,0; 0,4)	0
Congestión nasal	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	1	0,1	(0,0; 0,6)	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	4	0,4	(0,1; 1,1)	4
Sarpullido	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	1	0,1	(0,0; 0,6)	1
Sarpullido generalizado	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	2	0,2	(0,0; 0,8)	2
Inflamación de la cara	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	1	0,1	(0,0; 0,6)	1

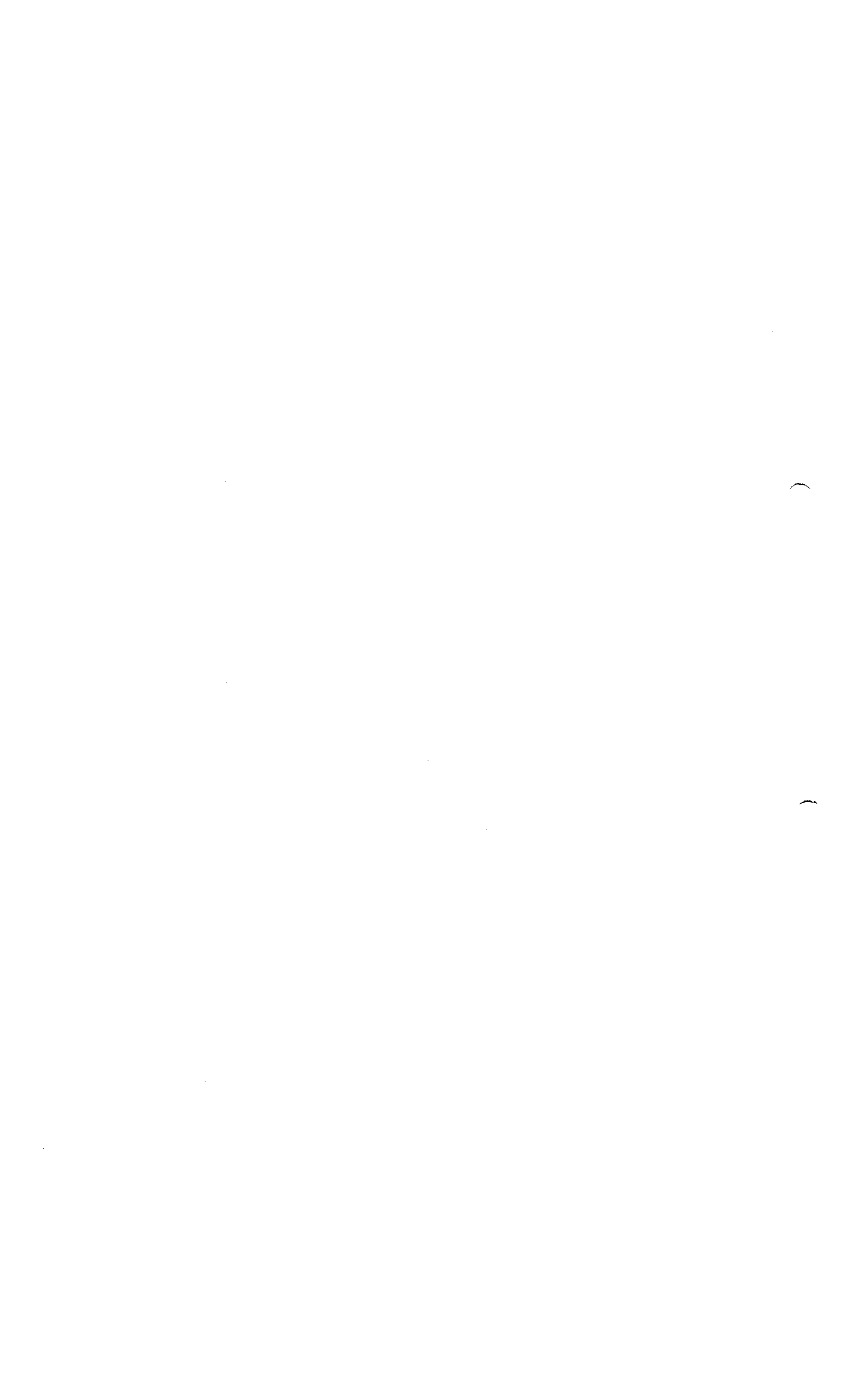
Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 424.

n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

n AR: número de AR.

* A3L04, A3L15.

En general la frecuencia de cualquier AR no grave no solicitada fue más elevada en el grupo de la vacuna de control (Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV, 18,0 %) que





en el grupo que recibió Hexaxim (9,2 %). Las AR no graves no solicitadas que se informaron con más frecuencia dentro de los 7 días para ambos grupos se encuadraron en la SOC de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, con un 8,9 % y un 17,6 % de los sujetos que recibieron Hexaxim o vacuna de control, respectivamente. De estas, las que se informaron con más frecuencia fueron nódulo en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección (informadas para un porcentaje más elevado de los sujetos que recibieron la vacuna de control [7,9 % y 6,5 %] en comparación con Hexaxim [4,4 % y 2,1 %, respectivamente]). Se informó hematoma en el lugar de la inyección para un porcentaje similar de los sujetos que recibieron Hexaxim o control (2,0 % y 3,6 %, respectivamente). La induración en el lugar de la inyección informada tendió a ser más baja para los sujetos que recibieron Hexaxim que control (0,6 % y 1,9 %, respectivamente). Otras AR fueron poco frecuentes, se informaron con una frecuencia de $\leq 0,1$ % en el grupo de Hexaxim y $\leq 0,4$ % en el grupo de la vacuna de control en las SOC de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos gastrointestinales, lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos, trastornos psiquiátricos y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, para AR como sarpullido generalizado, sarpullido, hinchazón facial, diarrea, picadura de artrópodo, insomnio, tos y congestión nasal.

En la tabla 2.46 se presentan las AR no graves no solicitadas que se informaron dentro de los 7 días siguientes a cualquier vacunación primaria con Hexaxim y a cualquier inyección de Pentaxim + Engerix B.

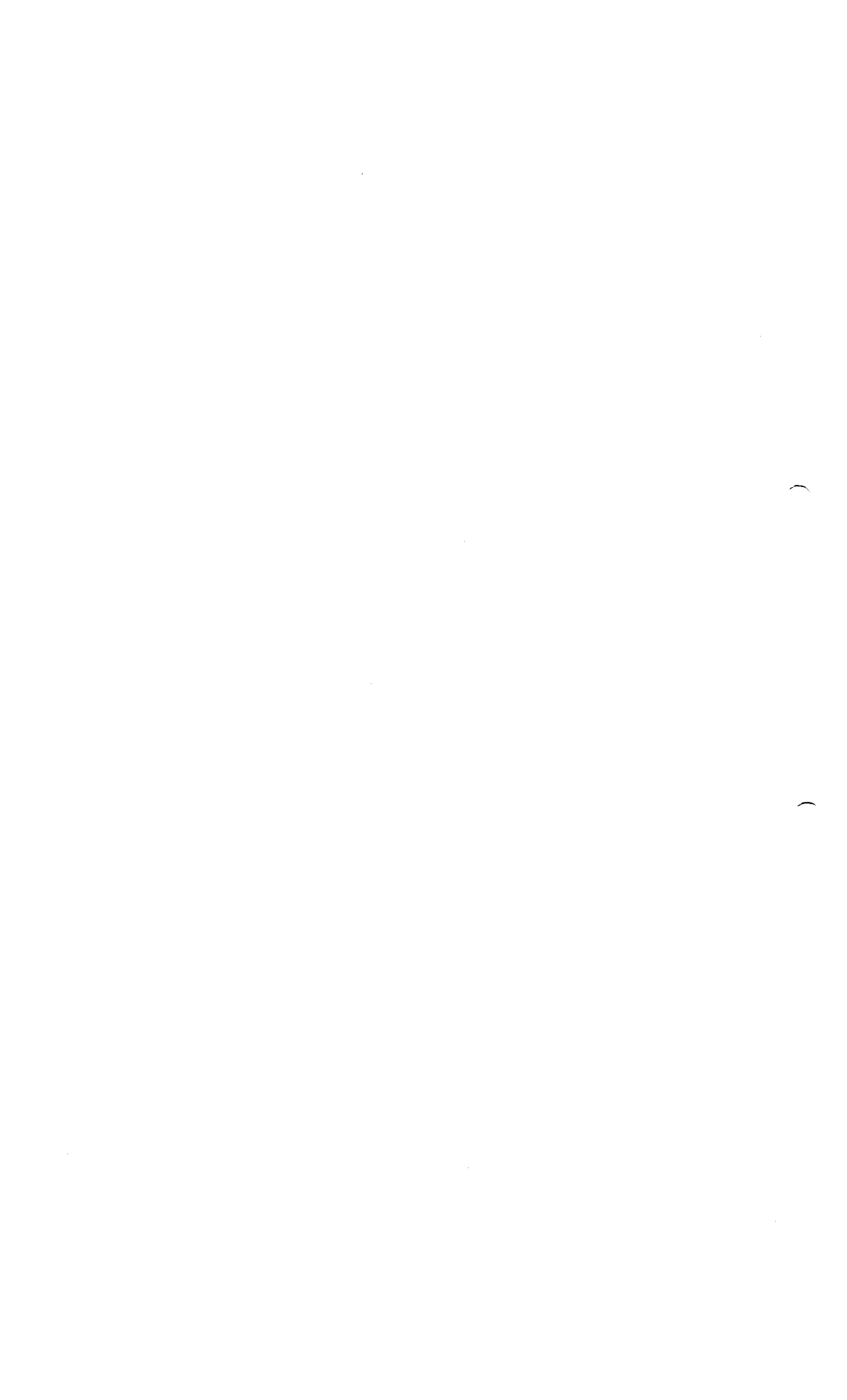




Tabla 2.46: AR no graves no solicitadas dentro de los 7 días siguientes a cualquier vacunación primaria, por SOC y PT, Hexaxim vs. Pentaxim + Engerix B; conjunto de análisis de seguridad

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	Hexaxim* (N=467)			Pentaxim+Engerix B* (N=467)				
	n	%	(IC del 95 %)	n AR	n	%	(IC del 95 %)	n AR
AR no grave, no solicitada	12	2,6	(1,3; 4,4)	13	12	2,6	(1,3; 4,4)	13
Trastornos gastrointestinales	3	0,6	(0,1; 1,9)	3	6	1,3	(0,5; 2,8)	7
Dolor abdominal	2	0,4	(0,1; 1,5)	2	4	0,9	(0,2; 2,2)	5
Estreñimiento	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	1	0,2	(0,0; 1,2)	1
Diarrea	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	1	0,2	(0,0; 1,2)	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	5	1,1	(0,3; 2,5)	5	6	1,3	(0,5; 2,8)	6
Hematoma en el lugar de la inyección	3	0,6	(0,1; 1,9)	3	5	1,1	(0,3; 2,5)	5
Urticaria en el lugar de la inyección	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Lugar de la inyección caliente	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	1	0,2	(0,0; 1,2)	1
Edema periférico	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Infecciones e infestaciones	2	0,4	(0,1; 1,5)	2	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Gastroenteritis	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Rinitis	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2	0,4	(0,1; 1,5)	2	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Eritema	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Hiperhidrosis	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Trastornos vasculares	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Vasculitis	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 423.

n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

n AR: número de AR.

* A3L02, A3L10.

En general, la frecuencia de cualquier AR no grave no solicitada fue la misma (2,6 %) en el grupo de Hexaxim y en el grupo de la vacuna de control (Pentaxim + Engerix B). Para ambos grupos, las AR informadas con más frecuencia se encuadraron en la SOC de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, con frecuencias similares del 1,1 % y del 1,3 %, respectivamente. De estas, el evento informado con más frecuencia fue el hematoma en el lugar de la inyección (0,6 % y 1,1 % en el grupo de Hexaxim y en el grupo de la vacuna de control, respectivamente). En la SOC de trastornos gastrointestinales se informó dolor abdominal en el 0,4 % y en el 0,9 %, respectivamente. Se informaron otras AR con una frecuencia de ≤ 0,2 % en ambos grupos, que incluyeron informes en las SOC de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo e infecciones e infestaciones, para AR como eritema, hiperhidrosis, gastroenteritis y rinitis.

El sujeto 001-00424 del estudio A3L02 presentó una AR no grave no solicitada de grado 2 que el investigador describió como vasculitis, que pudo ser un evento de interés médico tras la administración de una vacuna. El evento fue clasificado inicialmente como vasculitis, pero

