

posteriormente el investigador lo reclasificó como una reacción inflamatoria aguda debido a la falta de datos concluyentes para respaldar un diagnóstico de vasculitis. Esta reclasificación tuvo lugar después de que la base de datos hubiera sido bloqueada y se hubieran preparado las tablas. Por tanto, estos eventos continúan informándose como vasculitis en la sección 9 y en el anexo 15 del CSR (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, en el estudio A3L02). Sensación de calor en lugar de la inyección, llanto anormal y petequia eran síntomas que no se habían informado antes con una vasculitis y por tanto los datos presentados para los eventos adversos no solicitados y para el llanto anormal después de la segunda vacunación no están completos. En el anexo 18 del CSR se ofrece una carta de aclaración del investigador. Para información más detallada, consulte la sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, sección 5.4.2 del estudio A3L02.

En la tabla 2.47 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 Infanrix hexa.



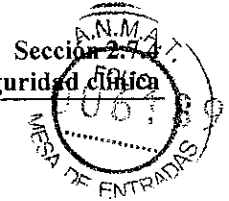


Tabla 2.47: AR no graves no solicitadas dentro de los 7 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria, por SOC y PT, Hexaxim vs. Infanrix hexa; conjunto de análisis de seguridad

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	Hexaxim* (N=1360)				Infanrix hexa* (N=504)			
	n	%	(IC del 95 %)	n AR	n	%	(IC del 95 %)	n AR
AR no grave, no solicitada	36	2,6	(1,9; 3,6)	42	14	2,8	(1,5; 4,6)	15
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	32	2,4	(1,6; 3,3)	37	13	2,6	(1,4; 4,4)	14
Hematoma en el lugar de la inyección	21	1,5	(1,0; 2,4)	24	3	0,6	(0,1; 1,7)	3
Hemorragia en el lugar de la inyección	8	0,6	(0,3; 1,2)	9	4	0,8	(0,2; 2,0)	4
Induración en el lugar de la inyección	2	0,1	(0,0; 0,5)	2	3	0,6	(0,1; 1,7)	3
Nódulo en el lugar de la inyección	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	4	0,8	(0,2; 2,0)	4
Vesículas en el lugar de la inyección	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	0,0	(0,0; 0,7)	0
Sensación de calor en el lugar de la inyección	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	0,0	(0,0; 0,7)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	4	0,3	(0,1; 0,8)	5	1	0,2	(0,0; 1,1)	1
Sarpullido	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	0,0	(0,0; 0,7)	0
Sarpullido generalizado	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	1	0,2	(0,0; 1,1)	1
Sarpullido maculopapuloso	3	0,2	(0,0; 0,6)	4	0	0,0	(0,0; 0,7)	0

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 422.

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

n AR: número de AR.

* A3L11, A3L12, A3L17.

En general, la frecuencia de cualquier AR no grave no solicitada fue similar en el grupo de Hexaxim (2,6 %) y en el grupo de la vacuna de control (Infanrix hexa, 2,8 %). Para ambos grupos, las AR no graves no solicitadas informadas con más frecuencia se encuadraron en la SOC de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, con frecuencias similares del 2,4 % y del 2,6 %, de los sujetos que recibieron Hexaxim o la vacuna de control, respectivamente. En esta SOC, los eventos informados con más frecuencia fueron hematoma en el lugar de la inyección en el grupo de Hexaxim (1,5 %) y hemorragia en el lugar de la inyección y nódulo en el lugar de la inyección en el grupo de la vacuna de control (0,8 %). Se informaron otras AR con una frecuencia de $\leq 0,3$ % en el grupo de Hexaxim y de $\leq 0,2$ % en el grupo de la vacuna de control, en la SOC de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, para AR como sarpullido generalizado y sarpullido maculopapuloso.

2.1.4.2.1.1.2 Objetivo 1

En la tabla 2.48 se presentan las AR no graves no solicitadas que se informaron dentro de los 7 días en los datos agrupados para el grupo de Hexaxim en cualquier estudio (A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15 y A3L17).

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

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	Hexaxim* (N= 3630)			
	n	%	(IC del 95 %)	n AR
AR no grave, no solicitada	214	5,9	(5,2; 6,7)	243
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	198	5,5	(4,7; 6,2)	224
Nódulo en el lugar de la inyección	80	2,2	(1,8; 2,7)	90
Hematoma en el lugar de la inyección	60	1,7	(1,3; 2,1)	64
Hemorragia en el lugar de la inyección	46	1,3	(0,9; 1,7)	48
Induración en el lugar de la inyección	13	0,4	(0,2; 0,6)	14
Sarpullido en el lugar de la inyección	2	0,1	(0,0; 0,2)	2
Dermatitis en el lugar de la inyección	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Masa en el lugar de la inyección	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Urticaria en el lugar de la inyección	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Vesículas en el lugar de la inyección	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Sensación de calor en el lugar de la inyección	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Edema periférico	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	7	0,2	(0,1; 0,4)	8
Sarpullido maculopapuloso	3	0,1	(0,0; 0,2)	4
Eritema	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Hiperhidrosis	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Sarpullido	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Sarpullido generalizado	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Trastornos gastrointestinales	5	0,1	(0,0; 0,3)	5
Dolor abdominal	2	0,1	(0,0; 0,2)	2
Estreñimiento	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Diarrea	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Heces con moco	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Infecciones e infestaciones	2	0,1	(0,0; 0,2)	2
Gastroenteritis	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Rinitis	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	2	0,1	(0,0; 0,2)	2
Tos	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Congestión nasal	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Trastornos psiquiátricos	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Insomnio	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Trastornos vasculares	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Vasculitis	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1

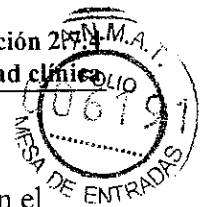
Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 177.

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

n AR: número de AR.

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

Hubo un 5,9 % de sujetos que habían informado AR no graves no solicitadas. Las AR no graves no solicitadas que se informaron con más frecuencia se encuadraron en la SOC de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, con 198 (5,5 %) sujetos que informaron



224 AR. De estas, las reacciones que se informaron con mayor frecuencia fueron nódulo en el lugar de la inyección (informado para el 2,2 % de los sujetos), hematoma en el lugar de la inyección (1,7 %) y hemorragia en el lugar de la inyección (1,3 %). Hubo otros informes de AR encuadradas en las SOC de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (0,2 %), trastornos gastrointestinales (0,1 %), infecciones e infestaciones (0,1 %) y trastornos torácicos y mediastínicos ($\leq 0,1$ %), que incluyeron AR de dolor abdominal, gastroenteritis, rinitis, tos y congestión nasal. Solo el 0,1 % de estas AR fueron de grado 3, produciéndose induración en el lugar de la inyección, sarpullido en el lugar de la inyección, edema periférico, estreñimiento y eritema de grado 3 en 1 sujeto cada uno (vea 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 183).

2.1.4.2.1.2 Refuerzo

2.1.4.2.1.2.1 Objetivo 3

En la tabla 2.49 se presentan las AR no graves no solicitadas informadas dentro de los 7 días siguientes a una vacunación de refuerzo de Hexaxim, en función de si los sujetos habían sido primovacunados con Hexaxim o con una vacuna de control.

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

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	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	%	(IC del 95 %)	n AR	n	%	(IC del 95 %)	n AR
AR no grave, no solicitada	13	1,0	(0,6; 1,8)	14	4	1,5	(0,4; 3,8)	4
Trastornos gastrointestinales	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	1	0,4	(0,0; 2,1)	1
Dolor abdominal	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	1	0,4	(0,0; 2,1)	1
Diarrea	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	0,0	(0,0; 1,4)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	12	1,0	(0,5; 1,7)	13	3	1,1	(0,2; 3,3)	3
Hematoma en el lugar de la inyección	8	0,6	(0,3; 1,3)	8	2	0,8	(0,1; 2,7)	2
Hemorragia en el lugar de la inyección	3	0,2	(0,0; 0,7)	3	0	0,0	(0,0; 1,4)	0
Prurito en el lugar de la inyección	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	1	0,4	(0,0; 2,1)	1
Sarpullido en el lugar de la inyección	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	0,0	(0,0; 1,4)	0
Urticaria en el lugar de la inyección	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	0,0	(0,0; 1,4)	0

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 425.

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

n AR: número de AR.

* A3L15, A3L21, A3L22.

† A3L01, A3L21, A3L22.

El porcentaje de AR no graves no solicitadas para los sujetos primovacunados con una vacuna de control es similar al de los primovacunados con Hexaxim. Las AR no graves no solicitadas que se informaron con más frecuencia para los sujetos primovacunados con Hexaxim o con una vacuna de control se encuadraron en la SOC de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, con 12 (1,0 %) y 3 (1,1 %) sujetos que informaron AR, respectivamente. De estas, las AR que se informaron con más frecuencia para los sujetos primovacunados con Hexaxim fueron hematoma en el lugar de la inyección (informado para el 0,6 % de los sujetos) y hemorragia en el lugar de la inyección (se informó en el 0,2 % de los sujetos). Todas las demás AR se informaron para $\leq 0,1$ % de los sujetos primovacunados con Hexaxim (sarpullido en el lugar de la inyección, urticaria en el lugar de la inyección y diarrea). Las AR no graves no solicitadas que se informaron para sujetos primovacunados con una vacuna de control fueron hematoma en el lugar de la inyección (0,8 % de los sujetos), prurito en el lugar de la inyección (0,4 % de los sujetos) y dolor abdominal (0,4 % de los sujetos).

2.1.4.2.1.2.2 Objetivo 1

En la tabla 2.50 se presentan las AR no graves no solicitadas que se informaron dentro de los 7 días siguientes al refuerzo de Hexaxim, para todos los sujetos, independientemente de la vacuna utilizada durante la serie primaria.

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

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	Hexaxim* (N= 1511)			
	n	%	(IC del 95 %)	n AR
AR no grave, no solicitada	17	1,1	(0,7; 1,8)	18
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	15	1,0	(0,6; 1,6)	16
Hematoma en el lugar de la inyección	10	0,7	(0,3; 1,2)	10
Hemorragia en el lugar de la inyección	3	0,2	(0,0; 0,6)	3
Prurito en el lugar de la inyección	1	0,1	(0,0; 0,4)	1
Sarpullido en el lugar de la inyección	1	0,1	(0,0; 0,4)	1
Urticaria en el lugar de la inyección	1	0,1	(0,0; 0,4)	1
Trastornos gastrointestinales	2	0,1	(0,0; 0,5)	2
Dolor abdominal	1	0,1	(0,0; 0,4)	1
Diarrea	1	0,1	(0,0; 0,4)	1

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 178.

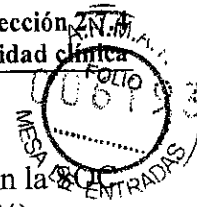
n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

n AR: número de AR.

* A3L01, A3L15, A3L21, A3L22.

En general, se informaron AR no graves no solicitadas con menos frecuencia después del refuerzo (1,1 % de los sujetos) que después de ninguna vacunación primaria con Hexaxim (5,9 %).





Las AR no graves no solicitadas que se informaron con más frecuencia se encuadraron en la de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, con 15 sujetos (1,0 %) que informaron 16 AR. De estas, las más frecuentes fueron hematoma en el lugar de la inyección (se informó para el 0,7 % de los sujetos) y hemorragia en el lugar de la inyección (0,2 %). Todas las demás AR (sarpullido en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, urticaria en el lugar de la inyección, diarrea y dolor abdominal) se informaron para $\leq 0,1$ % de los sujetos.

2.1.4.2.2 AR informadas dentro de los 30 días siguientes

La mayoría de las AR no graves no solicitadas se informaron dentro de los 7 días siguientes y se han presentado anteriormente. En esta sección se presentan las AR no graves no solicitadas que se informaron después de 7 días pero dentro de los 30 días siguientes a la vacunación 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 y objetivo 1).

A continuación solo se presentan los sujetos adicionales que informaron al menos 1 AR no grave no solicitada, ya que la mayoría de las AR no graves no solicitadas se informaron dentro de los 7 días siguientes. No obstante, como los sujetos que informaron AR no graves no solicitadas dentro de los 7 días siguientes pueden haber informado una AR adicional después de 7 días y dentro de los 30 días siguientes a una vacunación, el número total de sujetos puede ser menor que el número de sujetos individuales. Por tanto, a continuación solamente se presentan las AR individuales no graves no solicitadas informadas, seguidas del número de sujetos para los que se informaron las AR.

2.1.4.2.2.1 Serie primaria

2.1.4.2.2.1.1 Objetivo 3

En esta sección, se presentan los subgrupos de Hexaxim y sus correspondientes grupos de control (el control utilizado en los mismos estudios clínicos que el subgrupo de Hexaxim). El número de sujetos con AR no graves no solicitadas que se informaron dentro de los 30 días siguientes se presenta en:

- 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 432 para los datos subagrupados de Hexaxim y para los datos de Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV de los estudios A3L04 y A3L15.
- 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 431 para los datos subagrupados de Hexaxim y para los datos de Pentaxim + Engerix B de los estudios A3L02 y A3L01.
- 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 430 para los datos subagrupados de Hexaxim y para los datos de Infanrix hexa de los estudios A3L11, A3L12 y A3L17.

La frecuencia de cualquier AR no grave no solicitada fue más baja en el grupo de Hexaxim que en el grupo de Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV (9,4 % y 18,4 %, respectivamente). En el grupo de Hexaxim, todas las AR no graves no solicitadas se informaron dentro de los 7 días siguientes excepto hemorragia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección y nódulo en el lugar de la inyección, que fueron informadas por 1 sujeto





cada uno. Hubo 10 sujetos adicionales que informaron AR no graves no solicitadas en el grupo de control: hematoma en el lugar de la inyección (2 sujetos), hemorragia en el lugar de la inyección (1 sujeto), induración en el lugar de la inyección (3 sujetos), nódulo en el lugar de la inyección (2 sujetos) reacción en el lugar de la inyección (1 sujeto) y nasofaringitis (1 sujeto).

La frecuencia de cualquier AR no grave no solicitada fue similar en el grupo de Hexaxim y en el grupo de Pentaxim + Engerix B (2,6 % y 3,0 % de los sujetos, respectivamente). En el grupo de Hexaxim, todas las AR no graves no solicitadas se informaron dentro de los 7 días siguientes. En el grupo de control, todas las AR no graves no solicitadas se informaron dentro de los 7 días siguientes excepto la diarrea y el eritema en el lugar de la inyección, que fueron informados por 1 sujeto cada uno.

En general, la frecuencia de cualquier AR no grave no solicitada fue similar en el grupo de Hexaxim y en el grupo de Infanrix hexa (2,7 % y 3,0 % de los sujetos, respectivamente). Todas las AR no graves no solicitadas se informaron dentro de los 7 días siguientes excepto el dolor en el lugar de la inyección en el grupo de Hexaxim y el nódulo en el lugar de la inyección en el grupo de control, que fueron informados por 1 sujeto cada uno.

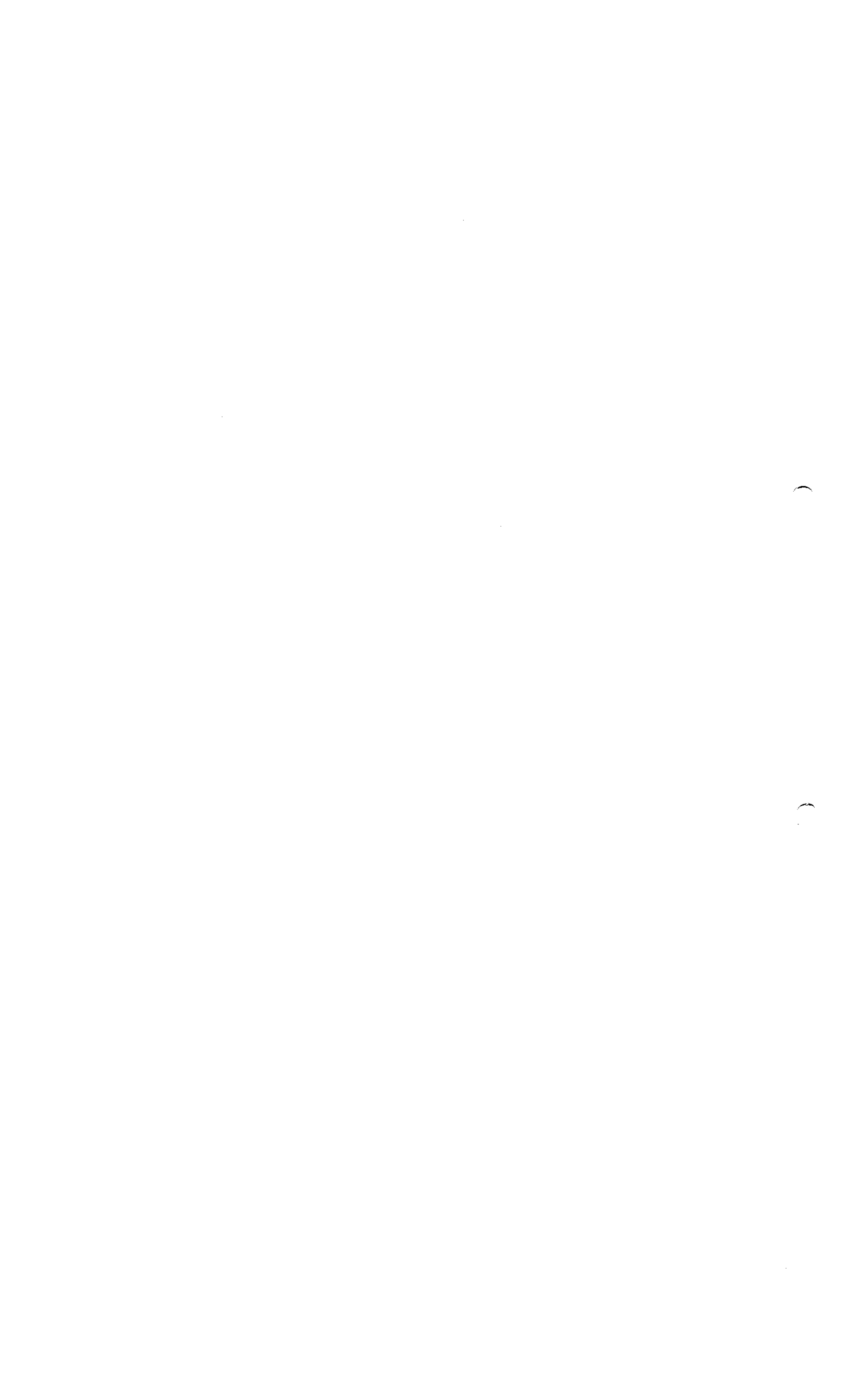
2.1.4.2.2.1.2 Objetivo 1

En esta sección, se presentan las AR no graves no solicitadas que se informaron dentro de los 30 días siguientes a cualquier inyección primaria de Hexaxim para los datos agrupados de Hexaxim de los estudios A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15 y A3L17. El número de sujetos con AR no graves no solicitadas que se informaron dentro de los 30 días siguientes se presenta en 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 201. En general, todas las AR no graves no solicitadas fueron informadas por 218 (6,0 %) sujetos. Todas las AR no graves no solicitadas se informaron dentro de los 7 días siguientes a cualquier inyección de Hexaxim, salvo nódulo en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, sarpullido en el lugar de la inyección y dolor en el lugar de la inyección, que fueron informados por 1 sujeto cada uno.

2.1.4.2.2.2 Refuerzo

2.1.4.2.2.2.1 Objetivo 3

En 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 433, se presentan las AR no graves no solicitadas que se informaron dentro de los 30 días siguientes a un refuerzo con Hexaxim por vacuna primaria recibida (Hexaxim o control). En general, todas las AR no graves no solicitadas después del refuerzo con Hexaxim fueron informadas por 15 (1,2 %) sujetos que fueron primovacunados con Hexaxim y por 4 (1,5 %) sujetos que fueron primovacunados con una vacuna de control. Todas las AR no graves no solicitadas se informaron dentro de los 7 días siguientes al refuerzo con Hexaxim, excepto hematoma en el lugar de la inyección e hinchazón en el lugar de la inyección, que fueron informados por 1 sujeto cada uno que fueron primovacunados con Hexaxim (de los estudios A3L15, A3L21 y A3L22). Los sujetos que fueron primovacunados con una vacuna de control (de los estudios A3L01, A3L21 y A3L22) informaron todas las AR no graves no solicitadas dentro de los 7 días siguientes a la administración de un refuerzo de Hexaxim.





2.1.4.2.2.2 Objetivo 1

En 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 202, se presentan las AR no graves no solicitadas que se informaron dentro de los 30 días siguientes a un refuerzo con Hexaxim, independientemente de la vacuna primaria recibida (estudios A3L01, A3L15, A3L21 y A3L22). En general, todas las AR no graves no solicitadas tras el refuerzo de Hexaxim fueron informadas por 19 (1,3 %) sujetos. Todas las AR no graves no solicitadas se informaron dentro de los 7 días siguientes al refuerzo con Hexaxim, excepto el hematoma en el lugar de la inyección y la hinchazón en el lugar de la inyección, que fueron informados por 1 sujeto cada uno.

En general, se informaron AR no graves no solicitadas dentro de los 30 días siguientes con menos frecuencia después de un refuerzo con Hexaxim (1,3 %) que después de ninguna vacunación primaria con Hexaxim (6,0 %). La AR no solicitada que se informó con más frecuencia después de una primovacuna fue el nódulo en el lugar de la inyección (2,2 %), mientras que tras un refuerzo fue hematoma en el lugar de la inyección (0,7 %).

2.1.5 Eventos adversos frecuentes

En esta sección se describen los AE con una frecuencia mayor o igual al 1 %, incluyendo los AE frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) y los AE muy frecuentes ($\geq 10\%$). Los AE no solicitados frecuentes y muy frecuentes son los AE que se informaron con más frecuencia entre todos los sujetos que recibieron una serie primaria con Hexaxim o con vacuna de control.

Aquí no se presentan los PT informados con una frecuencia inferior al 1,0 %. En 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 138, se analizaron los eventos adversos frecuentes por SOC y por tanto los PT que aparecen en cada SOC común pueden hallarse con una frecuencia inferior al 1,0 %. Por tanto, a continuación no se presentan el número y el porcentaje de sujetos para cada SOC porque existiría una discrepancia en los PT presentados, ya que los que ocurrieron con una frecuencia $< 1,0\%$ han sido eliminados de la tabla siguiente.

2.1.5.1.1 AE frecuentes dentro de los 7 días siguientes

En esta sección se presentan los AE frecuentes y muy frecuentes que se informaron dentro de los 7 días siguientes a cualquier vacunación de Hexaxim o de control por SOC y PT para sujetos del SafAS. Los datos se presentan agrupados para la serie primaria de Hexaxim y subagrupados para la vacuna de control, y agrupados para el refuerzo.

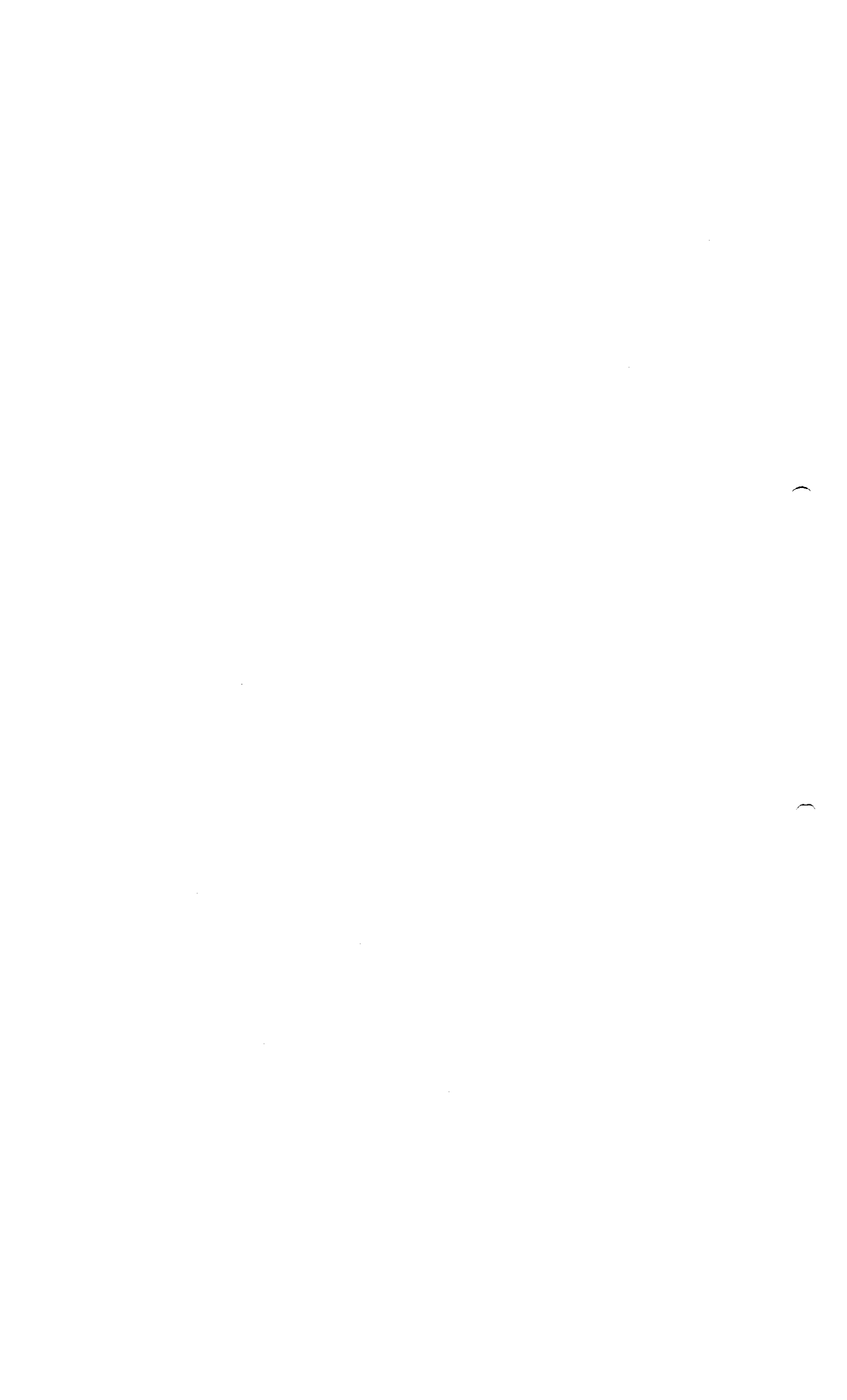
2.1.5.1.1.1 Serie primaria

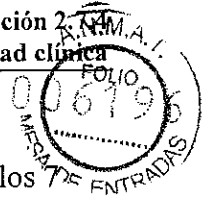
Los datos para cada grupo de control se presentan en conjuntos agrupados del siguiente modo:

- Hexaxim de los todos los estudios (A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15 y A3L17).
- Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV de los estudios A3L04 y A3L15.
- Pentaxim + Engerix B de los estudios A3L02 y A3L10.
- Infanrix hexa de los estudios A3L11, A3L12 y A3L17.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECCIÓN TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





En la tabla 2.51 se presentan los AE no solicitados frecuentes y muy frecuentes dentro de los días siguientes a cualquier primovacuna de Hexaxim o de la vacuna de control.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



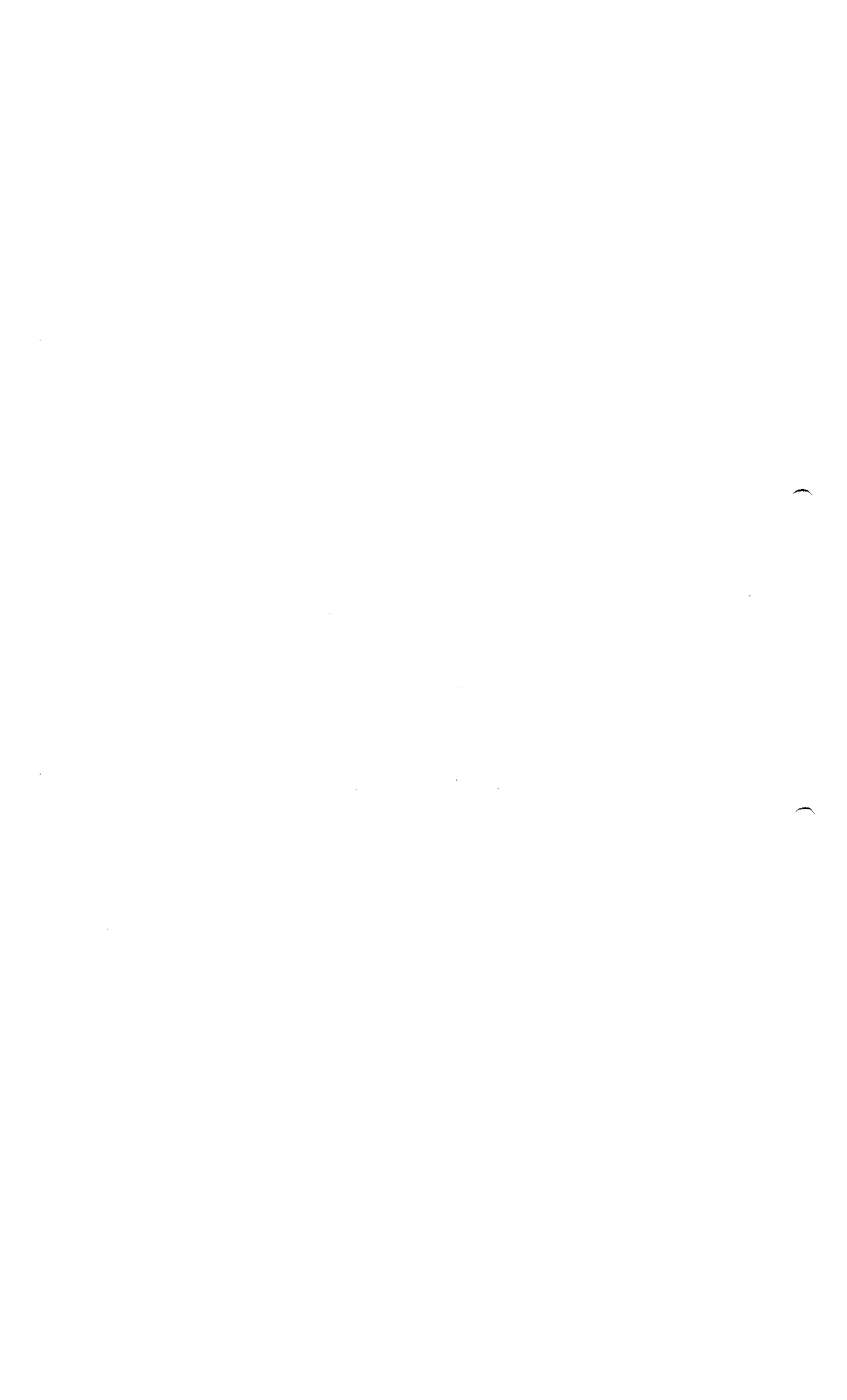
sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Tabla 2.51: AE no solicitados, frecuentes y muy frecuentes (frecuencia global ≥ 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

	Hexaxim§ (N= 3630)		Tritanrix-HepB/Hib o CombAct-Hib+Engerix B+OPV* (N= 952)		Pentaxim+Engerix B† (N= 467)		Infanrix hexa‡ (N= 504)	
	n	% (IC del 95 %)	n	% (IC del 95 %)	n	% (IC del 95 %)	n	% (IC del 95 %)
Sujetos que experimentaron al menos un/una:								
AE no solicitado frecuente y muy frecuente								
<i>Trastornos oculares</i>								
Conjuntivitis	NC	NC	10	1,1 (0,5; 1,9)	5	1,1 (0,3; 2,5)	6	1,2 (0,4; 2,6)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>								
Distensión abdominal	184	5,1 (4,4; 5,8)	NC	NC	NC	NC	7	1,4 (0,6; 2,8)
Dolor abdominal	172	4,7 (4,1; 5,5)	63	6,6 (5,1; 8,4)	14	3,0 (1,6; 5,0)	41	8,1 (5,9; 10,9)
Estreñimiento	NC	NC	NC	NC	NC	NC	5	1,0 (0,3; 2,3)
Diarrea	44	1,2 (0,9; 1,6)	73	7,7 (6,1; 9,5)	NC	NC	19	3,8 (2,3; 5,8)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>								
Hemorragia en el lugar de la inyección	46	1,3 (0,9; 1,7)	62	6,5 (5,0; 8,3)	NC	NC	NC	NC
Hematoma en el lugar de la inyección	60	1,7 (1,3; 2,1)	34	3,6 (2,5; 5,0)	5	1,1 (0,3; 2,5)	NC	NC
Induración en el lugar de la inyección	NC	NC	18	1,9 (1,1; 3,0)	NC	NC	NC	NC
Nódulo en el lugar de la inyección	80	2,2 (1,8; 2,7)	75	7,9 (6,2; 9,8)	NC	NC	NC	NC
<i>Infecciones e infestaciones</i>								
Bronquiolitis	NC	NC	NC	NC	11	2,4 (1,2; 4,2)	NC	NC
Bronquitis	36	1,0 (0,7; 1,4)	NC	NC	10	2,1 (1,0; 3,9)	NC	NC
Gastroenteritis	59	1,6 (1,2; 2,1)	28	2,9 (2,0; 4,2)	NC	NC	NC	NC
Nasofaringitis	341	9,4 (8,5; 10,4)	121	12,7 (10,7; 15,0)	NC	NC	44	8,7 (6,4; 11,5)

OXANA MONTEALBA
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur
352 - Hexaxim

	Hexaxim§ (N= 3630)			Tritanrix-HepB/Hib o CombAct-Hib+Engerix B+OPV* (N= 952)			Pentaxim+Engerix B† (N= 467)			Infanrix hexa‡ (N= 504)		
	n	%	(IC del 95 %)	n	%	(IC del 95 %)	n	%	(IC del 95 %)	n	%	(IC del 95 %)
Sujetos que experimentaron al menos un/una:												
Faringitis	160	4,4	(3,8; 5,1)	49	5,1	(3,8; 6,7)	NC	NC	NC	10	2,0	(1,0; 3,6)
Rinitis	58	1,6	(1,2; 2,1)	21	2,2	(1,4; 3,4)	11	2,4	(1,2; 4,2)	NC	NC	NC
Infección de las vías respiratorias superiores	63	1,7	(1,3; 2,2)	13	1,4	(0,7; 2,3)	NC	NC	NC	15	3,0	(1,7; 4,9)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediantínicos</i>												
Broncoespasmo	48	1,3	(1,0; 1,7)	19	2,0	(1,2; 3,1)	NC	NC	NC	9	1,8	(0,8; 3,4)
Tos	106	2,9	(2,4; 3,5)	20	2,1	(1,3; 3,2)	NC	NC	NC	17	3,4	(2,0; 5,3)
Congestión nasal	70	1,9	(1,5; 2,4)	27	2,8	(1,9; 4,1)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Rinitis alérgica	NC	NC	NC	12	1,3	(0,7; 2,2)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>												
Dermatitis del pañal	91	2,5	(2,0; 3,1)	25	2,6	(1,7; 3,9)	NC	NC	NC	3	0,6	(0,1; 1,7)
Sarpullido	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	3	0,6	(0,1; 1,7)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 106, tabla 390, tabla 391 y tabla 392.

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

* A3L04, A3L15.

† A3L02, A3L10.

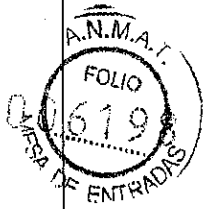
‡ A3L11, A3L12, A3L17.

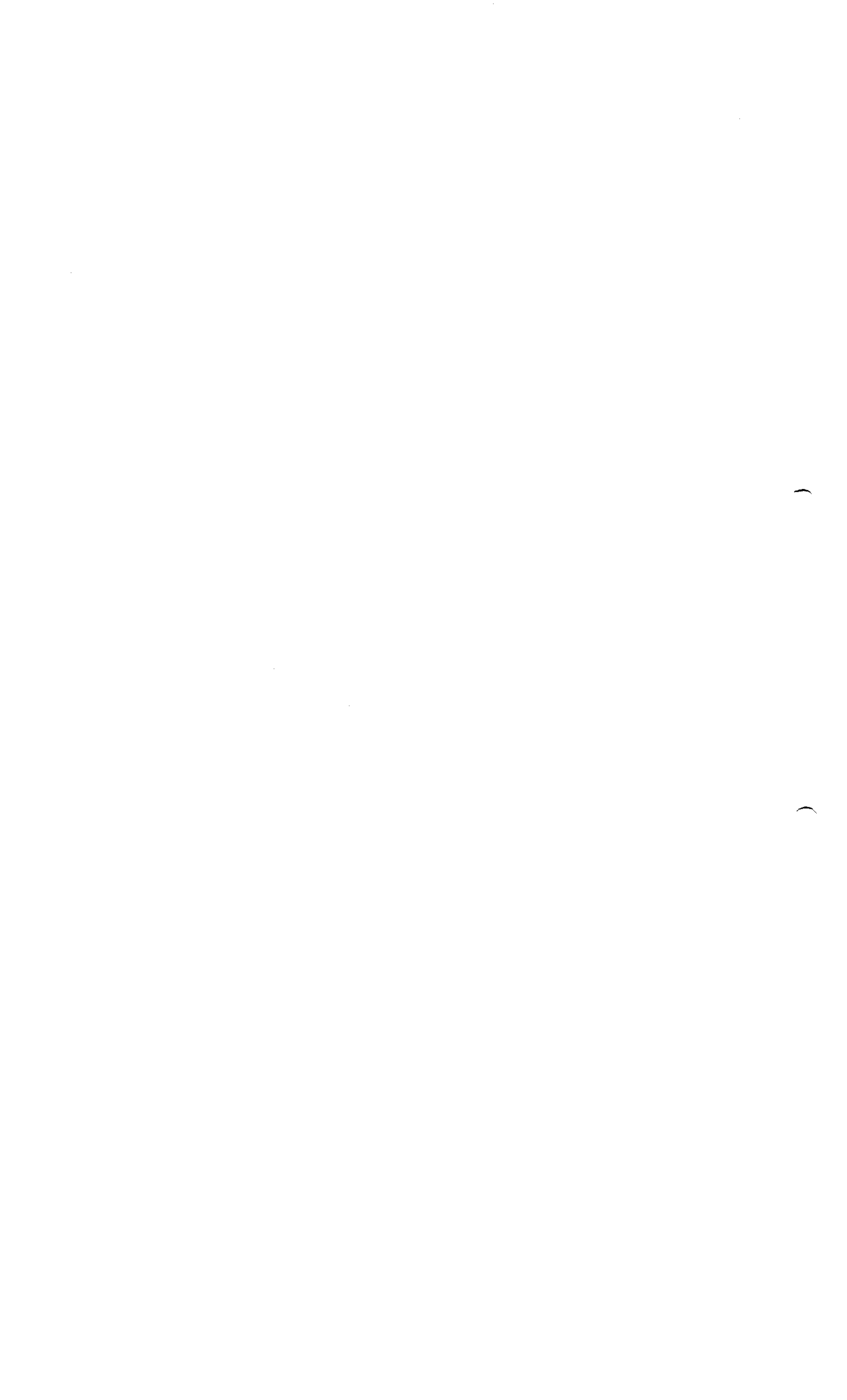
§ A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15, A3L17.

NC: evento poco común en este grupo.

DOXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







Hexaxim

Los AE que se informaron con más frecuencia dentro de los 7 días siguientes a cualquier inyección primaria de Hexaxim se encuadraron en la SOC de infecciones e infestaciones. Dentro de esta SOC, los PT de nasofaringitis, faringitis, infección de las vías respiratorias superiores, gastroenteritis, rinitis y bronquitis fueron los más frecuentes. También fueron frecuentes los trastornos gastrointestinales, concretamente diarrea, dolor abdominal y estreñimiento, que informaron entre el 1,2 % y el 5,1 % de los sujetos. Se informó tos, congestión nasal y broncoespasmo (trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos) para el 2,9 %, 1,9 % y 1,3 % de los sujetos, respectivamente; se informó nódulo en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección (trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración) para el 2,2 %, 1,7 % y 1,3 % de los sujetos, respectivamente; se informó dermatitis del pañal (trastornos de la piel y del tejido subcutáneo) para el 2,5 % de los sujetos.

Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV

Los AE que se informaron con más frecuencia dentro de los 7 días siguientes a cualquier inyección primaria de Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV se encuadraron en la SOC de infecciones e infestaciones. De estos, los más informados de esta SOC fueron nasofaringitis, faringitis, gastroenteritis, rinitis e infección de las vías respiratorias superiores (que informaron entre el 1,4 % y el 12,7 % de los sujetos). Los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración y los trastornos gastrointestinales fueron también frecuentes, concretamente nódulo en el lugar de la inyección, hemorragia y hematoma, diarrea y dolor abdominal. También se informó con frecuencia congestión nasal, tos, broncoespasmo, dermatitis del pañal, rinitis alérgica y conjuntivitis (1,1 % al 2,8 % de los sujetos). En conjunto, la frecuencia de AE frecuentes y muy frecuentes fue máxima en este grupo de control en comparación con Hexaxim, así como con cualquier otro grupo de control.

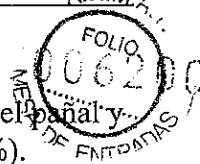
Pentaxim + Engerix B

Los AE más frecuentes dentro de los 7 días siguientes a cualquier inyección primaria de Pentaxim + Engerix B se encuadraron en la SOC de infecciones e infestaciones. Dentro de esta SOC, los PT que se informaron más frecuentemente fueron bronquiolitis, rinitis y bronquitis, por el 2,1 % al 2,4 % de los sujetos. Los trastornos gastrointestinales fueron también frecuentes, concretamente dolor abdominal. También se informó con frecuencia hematoma en el lugar de la inyección y conjuntivitis.

Infanrix hexa

Los AE que se informaron con más frecuencia dentro de los 7 días siguientes a cualquier inyección primaria de Infanrix hexa se encuadraron en la SOC de infecciones e infestaciones. De estos, los más informados de esta SOC fueron nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores y faringitis (que informaron entre el 2,0 % y el 8,7 % de los sujetos). Los AE frecuentes en la SOC de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos fueron tos y broncoespasmo, que fueron informados por el 3,4 % y el 1,8 % de los sujetos, respectivamente. Los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración y los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fueron también frecuentes, concretamente hemorragia y nódulo en el lugar





de la inyección, y en la SOC de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, dermatitis del pañal y sarpullido (0,6 % cada uno). Se informó también conjuntivitis (trastornos oculares, 1,2 %).

2.1.5.1.1.2 Refuerzo

En la tabla 2.52 se presentan los AE no solicitados frecuentes y muy frecuentes que se informaron dentro de los 7 días siguientes a una dosis de refuerzo, independientemente de si el sujeto había sido primovacunado con Hexaxim o con una vacuna de control.

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

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	Hexaxim* (N= 1511)			
	n	%	(IC del 95 %)	n AE
AE no solicitado frecuente y muy frecuente				
<i>Infecciones e infestaciones</i>				
Nasofaringitis	29	1,9	(1,3; 2,7)	29
Infección de las vías respiratorias superiores	19	1,3	(0,8; 2,0)	19
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
Tos	22	1,5	(0,9; 2,2)	22

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 107.

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

n AE: número de AE.

* A3L01, A3L15, A3L21, A3L22.

Los AE que se informaron con más frecuencia dentro de los 7 días siguientes se encuadraron en la SOC de infecciones e infestaciones. De estos, los más informados de esta SOC fueron nasofaringitis e infección de las vías respiratorias superiores (que informaron entre el 1,3 % y el 1,9 % de los sujetos). En general hubo menos sujetos que informaron AE frecuentes después de un refuerzo que los que se informaron tras cualquier dosis primaria de Hexaxim. De los AE frecuentes que se informaron tras el refuerzo, los PT eran comparables a los que se informaron tras cualquier dosis de la serie primaria.

2.1.5.1.2 AE frecuentes dentro de los 30 días siguientes

En esta sección se presentan los AE frecuentes y muy frecuentes informados dentro de los 30 días siguientes a una vacunación de Hexaxim por SOC y PT para sujetos del SafAS para Hexaxim de la serie primaria y para el refuerzo (objetivo 1).

2.1.5.1.2.1 Serie primaria

Los datos de los sujetos que recibieron Hexaxim se agrupan para todos los estudios primarios (A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15 ps y A3L17).

En la tabla 2.53 se presentan los AE no solicitados frecuentes y muy frecuentes que se informaron dentro de los 30 días siguientes a cualquier primovacunación con Hexaxim.

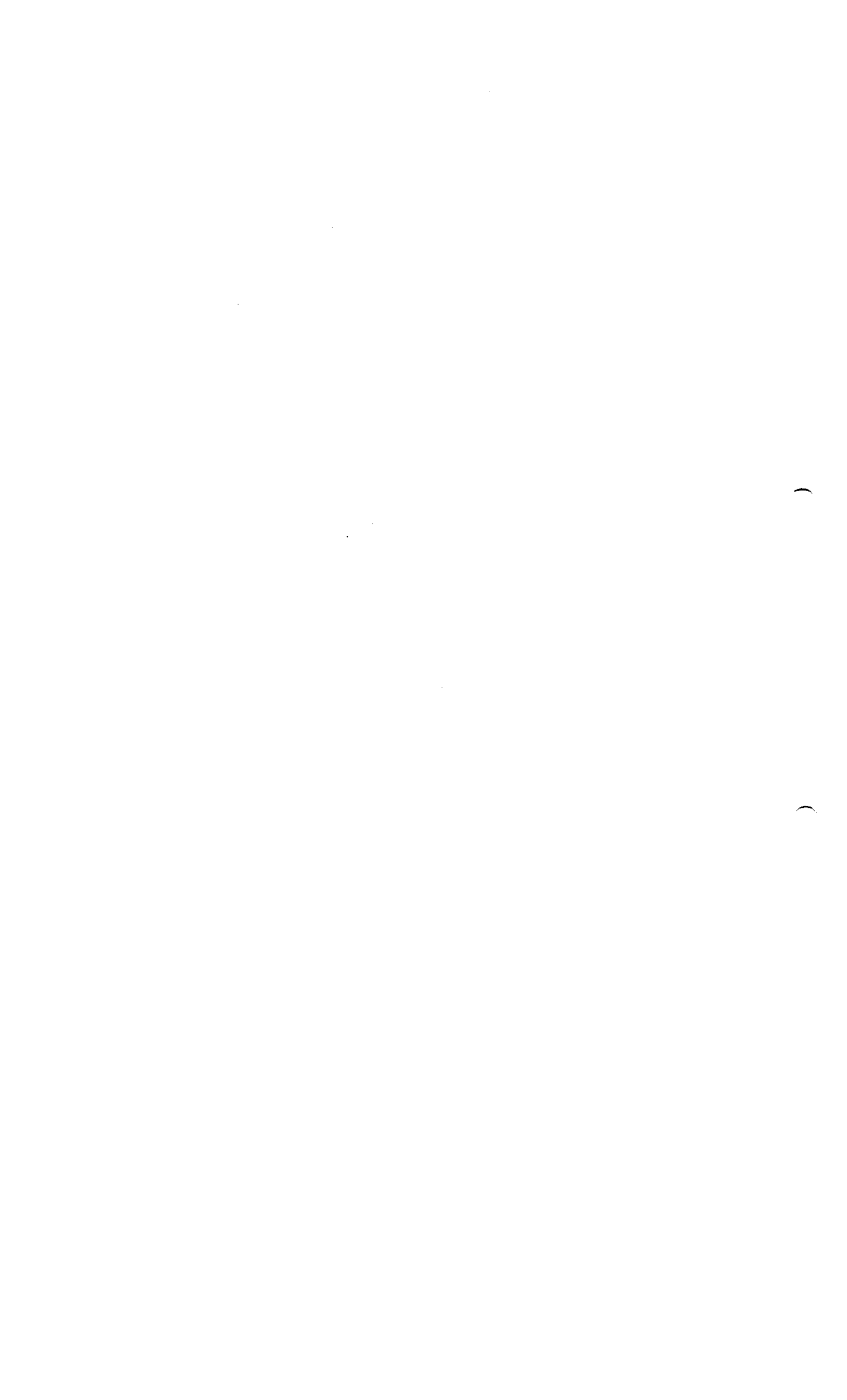


Tabla 2.53: AE no solicitados, frecuentes y muy frecuentes (frecuencia global $\geq 1\%$) dentro de los 30 días* siguientes a cualquier primovacuna con Hexaxim, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad

Sujetos que experimentaron al menos un/una: AE no solicitado frecuente y muy frecuente	Hexaxim† (N= 3630)			
	n	%	(IC del 95 %)	n AE
<i>Infecciones e infestaciones</i>				
Nasofaringitis	977	26,9	(25,5; 28,4)	1308
Faringitis	524	14,4	(13,3; 15,6)	619
Infección de las vías respiratorias superiores	251	6,9	(6,1; 7,8)	296
Rinitis	205	5,6	(4,9; 6,4)	224
Gastroenteritis	155	4,3	(3,6; 5,0)	166
Bronquitis	94	2,6	(2,1; 3,2)	100
Bronquiolitis	68	1,9	(1,5; 2,4)	72
Candidiasis oral	57	1,6	(1,2; 2,0)	58
Gripe	52	1,4	(1,1; 1,9)	60
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Diarrea	360	9,9	(9,0; 10,9)	419
Dolor abdominal	218	6,0	(5,3; 6,8)	303
Estreñimiento	75	2,1	(1,6; 2,6)	76
Reflujo gastroesofágico	44	1,2	(0,9; 1,6)	45
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
Tos	230	6,3	(5,6; 7,2)	262
Broncoespasmo	177	4,9	(4,2; 5,6)	209
Congestión nasal	106	2,9	(2,4; 3,5)	111
Rinitis alérgica	76	2,1	(1,7; 2,6)	86
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
Pirexia	208	5,7	(5,0; 6,5)	225
Nódulo en el lugar de la inyección	81	2,2	(1,8; 2,8)	91
Hematoma en el lugar de la inyección	61	1,7	(1,3; 2,2)	65
Hemorragia en el lugar de la inyección	47	1,3	(1,0; 1,7)	49
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
Dermatitis del pañal	203	5,6	(4,9; 6,4)	220
Dermatitis	54	1,5	(1,1; 1,9)	56
Sarpullido	39	1,1	(0,8; 1,5)	42
<i>Trastornos oculares</i>				
Conjuntivitis	74	2,0	(1,6; 2,6)	77

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 138.

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.

Los AE que se informaron con más frecuencia dentro de los 30 días siguientes se encuadraron en la SOC de infecciones e infestaciones. De estos, los más informados de esta SOC fueron nasofaringitis, faringitis, infección de las vías respiratorias superiores, rinitis, gastroenteritis, bronquitis, bronquiolitis, candidiasis y gripe (que informaron entre el 1,4 % y el 26,9 % de los sujetos). También fueron frecuentes los trastornos gastrointestinales, concretamente diarrea, dolor abdominal, estreñimiento y esofagitis por reflujo gastroesofágico (que informaron entre el 1,2 % y el 9,9 % de los sujetos). También fueron frecuentes la tos, el broncoespasmo, la congestión nasal y la rinitis alérgica en la SOC de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, así como la





pirexia, las reacciones en el lugar de la inyección (nódulo, hematoma y hemorragia, 1,3 % al 5,7 %, trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración), la dermatitis del pañal, dermatitis (1,1 % al 5,6 %, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo) y la conjuntivitis (2,0 %, trastornos oculares).

No se han presentado en este documento las SOC y los PT informados con una frecuencia inferior al 1,0 %. La tabla completa se encuentra en 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 138.

2.1.5.1.2.2 Refuerzo

En la tabla 2.54 se presentan los AE no solicitados frecuentes y muy frecuentes que se informaron dentro de los 30 días siguientes a una vacunación de refuerzo con Hexaxim.

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

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	Hexaxim† (N= 1511)			
	n	%	(IC del 95 %)	n AE
AE no solicitado frecuente y muy frecuente				
<i>Infecciones e infestaciones</i>				
Infección de las vías respiratorias superiores	61	4,0	(3,1; 5,2)	63
Nasofaringitis	55	3,6	(2,8; 4,7)	56
Faringitis	30	2,0	(1,3; 2,8)	32
Rinitis	26	1,7	(1,1; 2,5)	27
Gastroenteritis	25	1,7	(1,1; 2,4)	26
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
Pirexia	46	3,0	(2,2; 4,0)	46
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
Tos	63	4,2	(3,2; 5,3)	64
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Diarrea	32	2,1	(1,5; 3,0)	32
Vómito	20	1,3	(0,8; 2,0)	20

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 139.

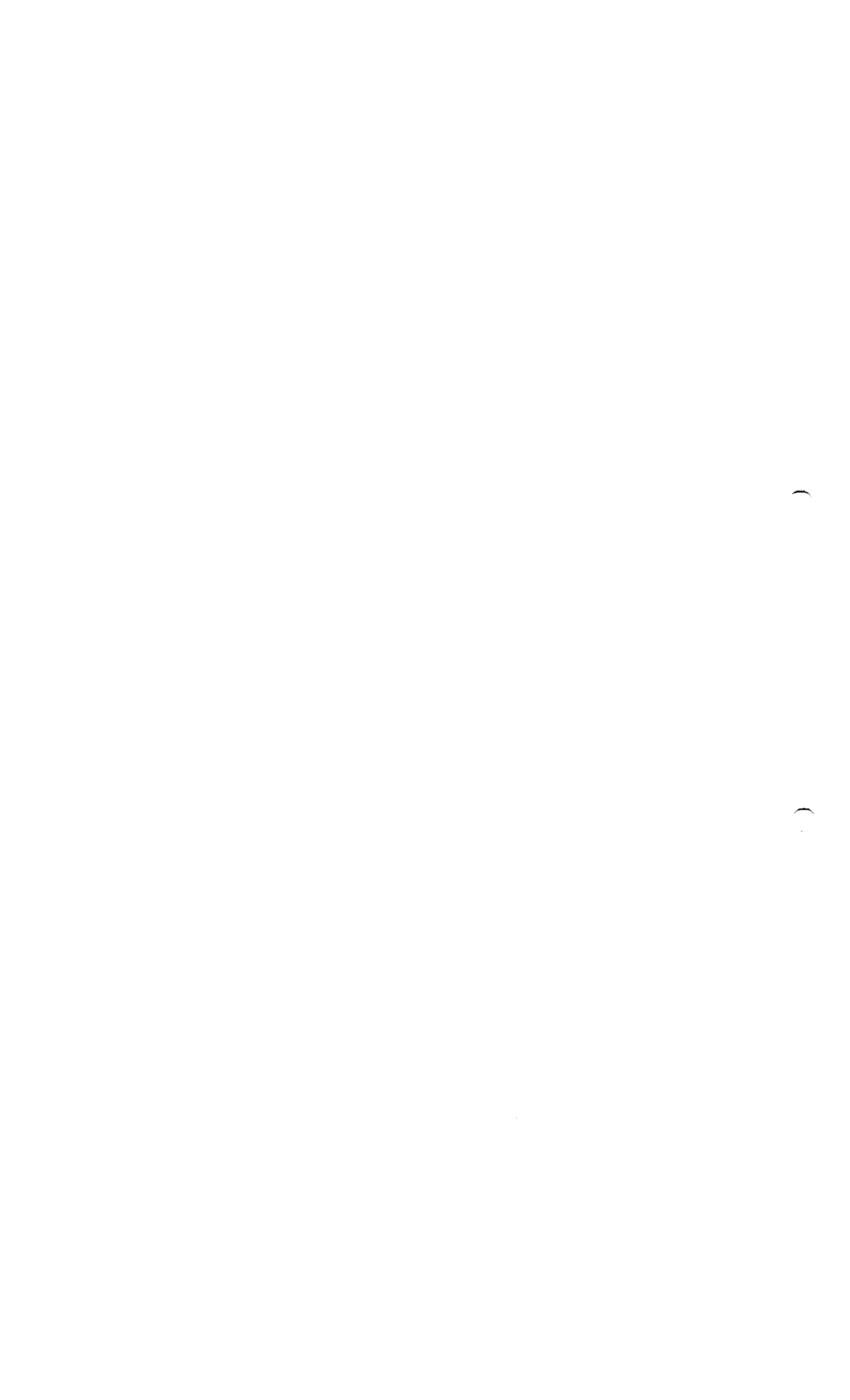
n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

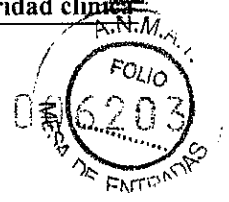
n AE: número de AE.

* 28 días para A3L15.

† A3L01, A3L15, A3L21, A3L22.

Los AE que se informaron con más frecuencia dentro de los 30 días siguientes a un refuerzo se encuadraron en la SOC de infecciones e infestaciones. De estos, los más informados fueron infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, faringitis, rinitis y gastroenteritis (que informaron entre el 1,7 % y el 4,0 % de los sujetos). Los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración y los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos fueron también frecuentes, concretamente pirexia y tos (informados por el 3,0 % y el 4,2 % de los sujetos,





respectivamente). La diarrea y el vómito (2,1 % y 1,3 %, respectivamente, trastornos gastrointestinales) también fueron frecuentes.

En general hubo menos sujetos que informaron AE frecuentes después de un refuerzo que los que se informaron tras cualquier dosis primaria de Hexaxim. De los AE frecuentes que se informaron tras el refuerzo, los PT eran comparables a los que se informaron tras cualquier dosis de la serie primaria.

No se han presentado en la tabla las SOC y los PT informados con una frecuencia inferior al 1,0 %. Consulte la tabla completa en la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 139.

2.1.6 Fallecimientos

En la tabla 2.55 se presenta el número de muertes ocurridas tras cualquier inyección de la vacuna primaria y de refuerzo con Hexaxim o con vacuna de control.

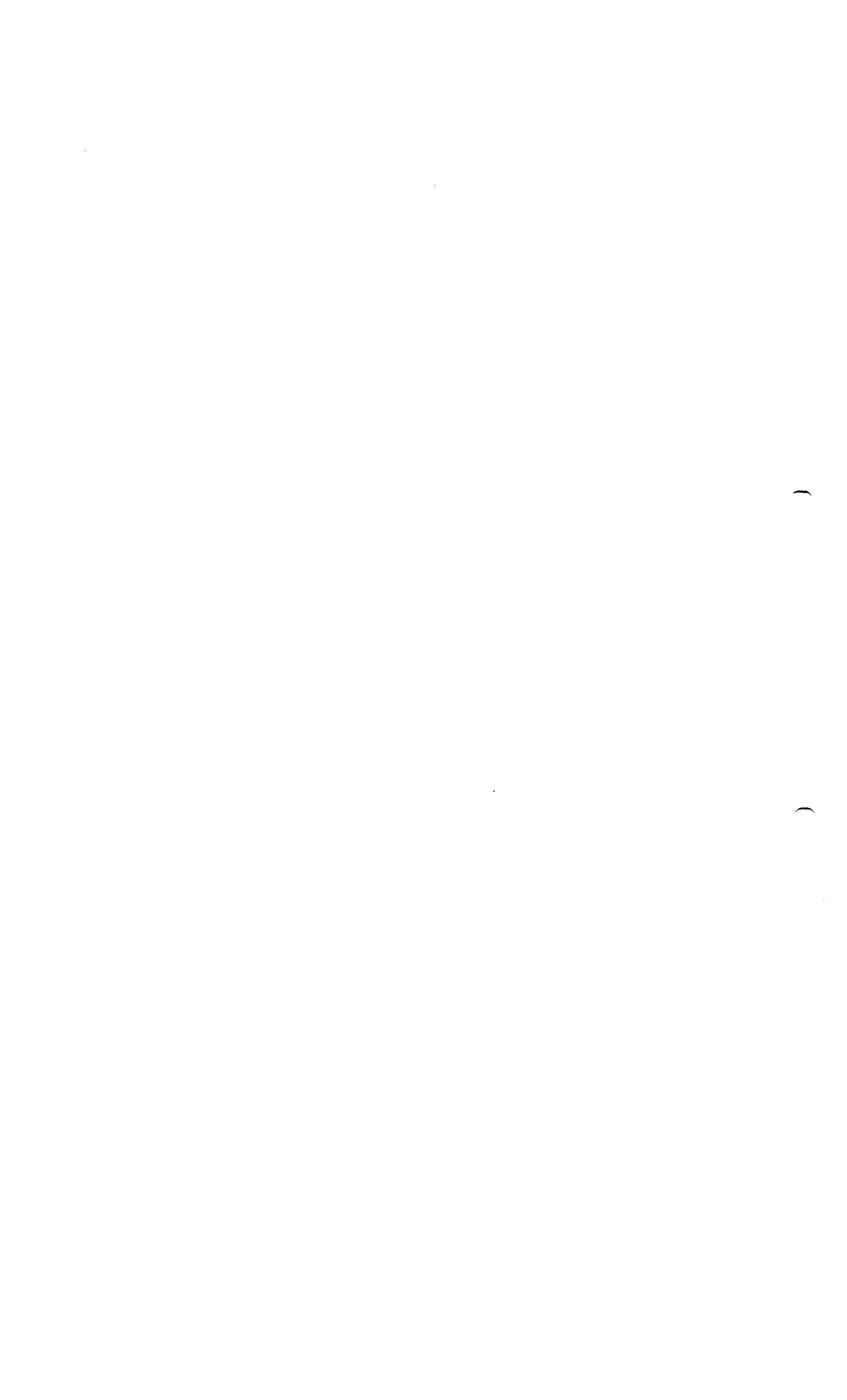




Tabla 2.55: Número de muertes tras cualquier vacuna primaria o de refuerzo; conjunto de análisis de seguridad

<i>Serie primaria</i>	Hexaxim* (N=3630)		
	n/M	%	(IC del 95 %)
Muertes sin período de seguimiento de 6 meses***	3/3630	0,1	(0,0; 0,2)
Muertes con período de seguimiento de 6 meses	9/3630	0,2	(0,1; 0,5)
	Infanrix hexa1† (N=504)		
Muertes sin período de seguimiento de 6 meses	0/504	0,0	(0,0; 0,7)
Muertes con período de seguimiento de 6 meses	0/504	0,0	(0,0; 0,7)
	Pentaxim+Engerix B‡ (N=467)		
Muertes sin período de seguimiento de 6 meses	0/467	0,0	(0,0; 0,8)
Muertes con período de seguimiento de 6 meses	0/467	0,0	(0,0; 0,8)
	Tritanrix-HepB/Hib+OPV o CombAct-Hib+Engerix B+OPV§ (N=952)		
Muertes sin período de seguimiento de 6 meses	1/952	0,1	(0,0; 0,6)
Muertes con período de seguimiento de 6 meses	1/952	0,1	(0,0; 0,6)
	Hexaxim** (N = 1511)		
	n/M	%	(IC del 95 %)
Muertes sin período de seguimiento de 6 meses	0/1511	0,0	(0,0; 0,2)
Muertes con período de seguimiento de 6 meses	0/1511	0,0	(0,0; 0,2)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 14, tabla 15, tabla 373, tabla 374 y tabla 375.

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

† A3L11, A3L12, A3L17.

‡ A3L02, A3L10.

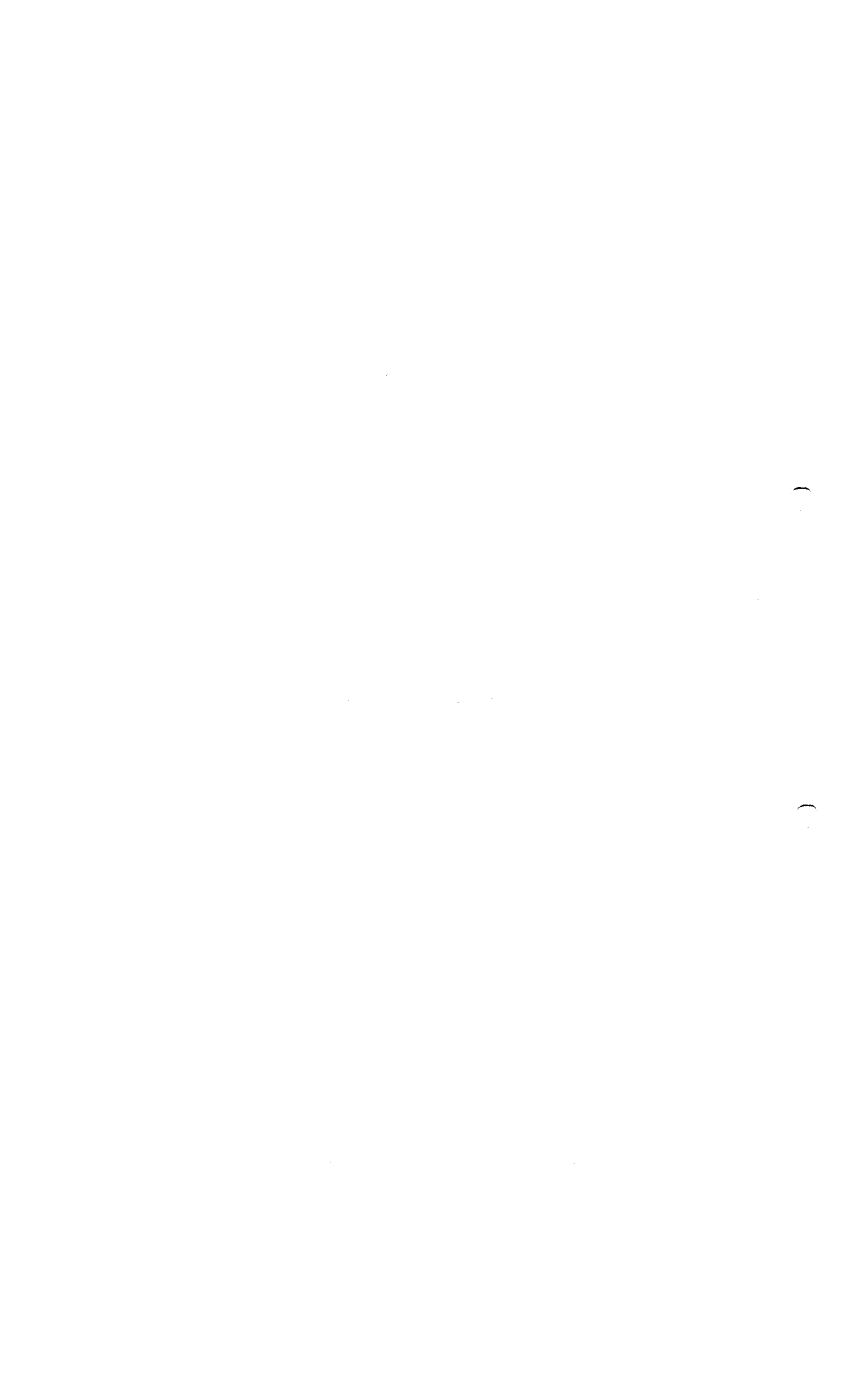
§ A3L04, A3L15

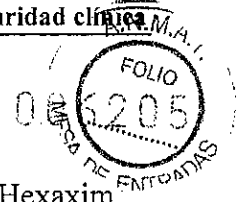
** A3L01, A3L15, A3L21, A3L22.

*** Muertes informadas dentro de los 30 siguientes a cualquier dosis.

Se informó un total de 13 muertes en los estudios terminados después de la serie primaria: 11 casos tras Hexaxim^a, 1 muerte tras Tritanrix-HepB/Hib y 1 sujeto murió a los 4 días de vida, tras haber recibido BCG al nacer y sin haber recibido ninguna vacuna del estudio. Este sujeto que recibió BCG al nacer fue aleatorizado al grupo de Hexaxim (pero no llegó a recibir la vacuna). Ni el investigador ni el patrocinador consideraron que estas muertes estuvieran relacionadas con la vacuna del estudio.

^a 3/4 muertes ocurridas ≥ 30 días después de la dosis 1; 1 muerte ocurrida 26 días después de la dosis 2; 2/6 muertes ocurridas ≥ 30 días después de la dosis 3; no ocurrió ninguna muerte después de una dosis de refuerzo (consulte la tabla 2.56).





No hubo ninguna muerte tras la administración de una dosis de refuerzo de Hexaxim.
En la tabla 2.56 se presenta un resumen de los SAE mortales en sujetos que recibieron Hexaxim.

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

Estudio	Identificación del paciente	Dosis	Tiempo de inicio	Causa de la muerte (PT o literal)
A3L04	001-00126	1	23 días	Hemorragia gástrica
	001-00191	3	15 días	Laringotraqueítis
	001-00207	1	60 días	Bronconeumonía
	001-00700	3	87 días	Quiste coledociano
		3	120 días	Neumonía nosocomial
	002-01333	1	58 días	Síndrome de obstrucción bronquial
A3L11	003-00161	1	53 días	Asfixia por sofocación
A3L15	001-00228	3	213 días	Infección por VIH
		3	217 días	Infección de las vías respiratorias
	002-00072	3	1 mes*	Bronquitis
	002-00099	3	350 días	Gastroenteritis
	002-00136	3	298 días	Neumonía
	002-S0024	2	26 días	Neumonía

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, lista 11.

* Se desconoce la fecha exacta de la muerte, la información disponible era "aproximadamente 1 mes" después de la última vacunación.

** La muerte ocurrió después del período de seguimiento de 6 meses de la serie primaria, y se tuvo conocimiento de ella al iniciar la serie de refuerzo.

A continuación se presenta una breve descripción de cada caso de muerte según se describe en 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, lista 9: SAE mortales. Para información más detallada, consulte cada caso listado en la sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, anexo 19, estudios A3L04, A3L11 y A3L15.

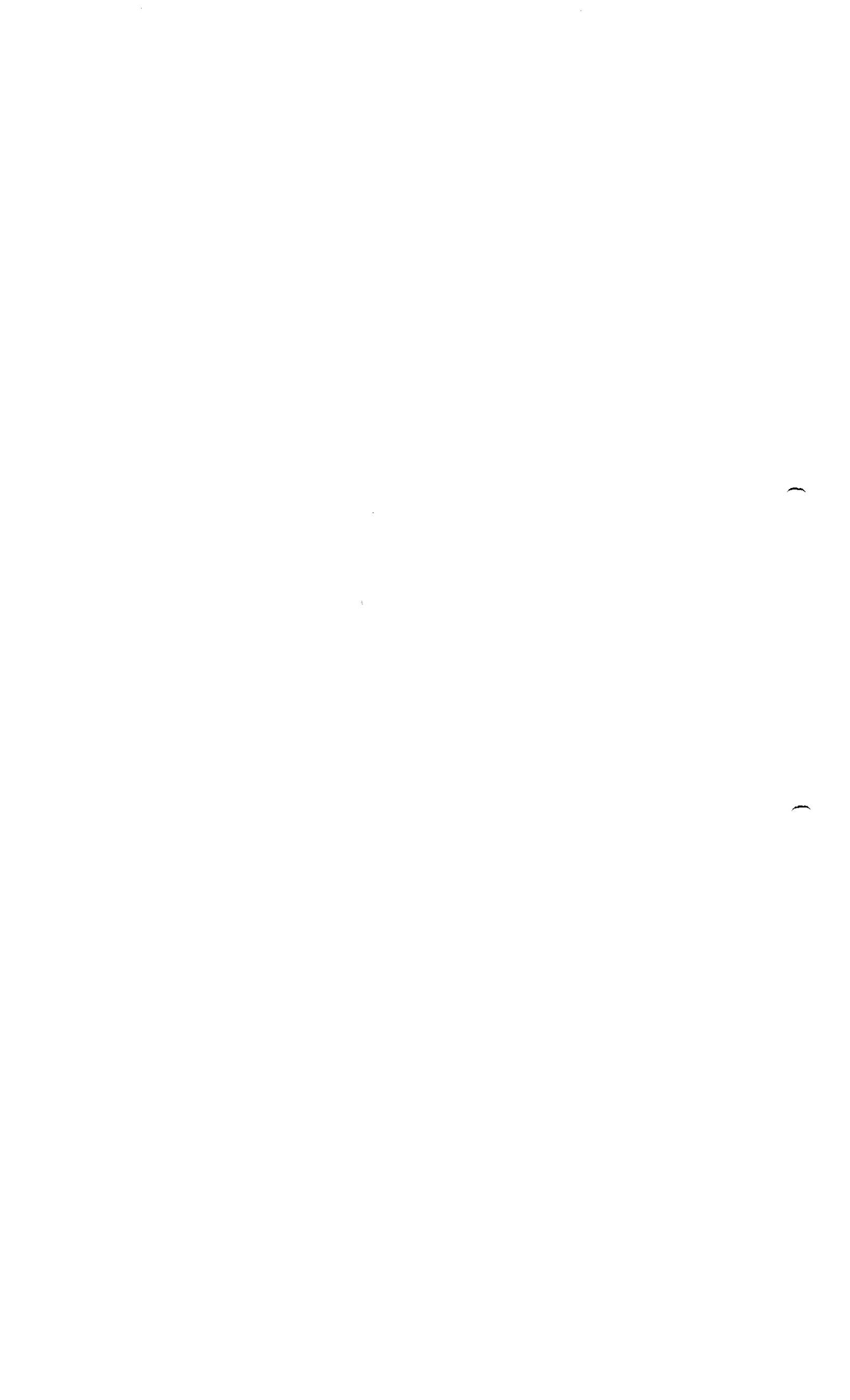
Estudio A3L04

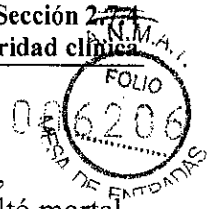
Sujeto 001-00126, una niña del estudio A3L04 que recibió Hexaxim + placebo de OPV, experimentó hemorragia gástrica superior 23 días después de la inyección 1 que resultó mortal.

Sujeto 001-00191, una niña del estudio A3L04 que recibió Hexaxim + placebo de OPV, experimentó laringotraqueítis 15 días después de la inyección 3 que resultó mortal.

Sujeto 001-00207, una niña del estudio A3L04 que recibió Hexaxim + placebo de OPV, experimentó bronconeumonía 60 días después de la inyección 1 que resultó mortal.

Sujeto 001-00700, una niña del estudio A3L04 que recibió Hexaxim + placebo de OPV, experimentó una intervención de quiste coledociano 87 días después de la inyección 3, que se complicó posteriormente con una neumonía nosocomial que resultó mortal 120 días después de la inyección.





Sujeto 002-01333, una niña del estudio A3L04 que recibió Hexaxim + placebo de OPV, experimentó síndrome bronquial obstructivo 58 días después de la inyección 1 que resultó mortal.

Estudio A3L11

Sujeto 003-00161, una niña del estudio A3L11 que recibió Hexaxim, experimentó asfixia por sofocación 53 días después de la inyección 1 que resultó mortal.

Estudio A3L15

Sujeto 001-00228, un niño del estudio A3L15 que recibió Hexaxim, se le diagnosticó infección por VIH complicada con una infección de las vías respiratorias unos 217 días después de la inyección 3 que resultó mortal.

Sujeto 002-00072, un niño del estudio A3L15 que recibió Hexaxim, experimentó bronquitis aproximadamente 1 mes después de la inyección 3 que resultó mortal.

Sujeto 002-00099, una niña del estudio A3L15 que recibió Hexaxim, experimentó gastroenteritis 350 días después de la inyección 3 (entre el final de A3L15 ps y el principio de A3L15 bo) que resultó mortal.

Sujeto 002-00136, un niño del estudio A3L15 que recibió Hexaxim, experimentó neumonía 298 días después de la inyección 3 (entre el final de A3L15 ps y el principio de A3L15 bo) que resultó mortal.

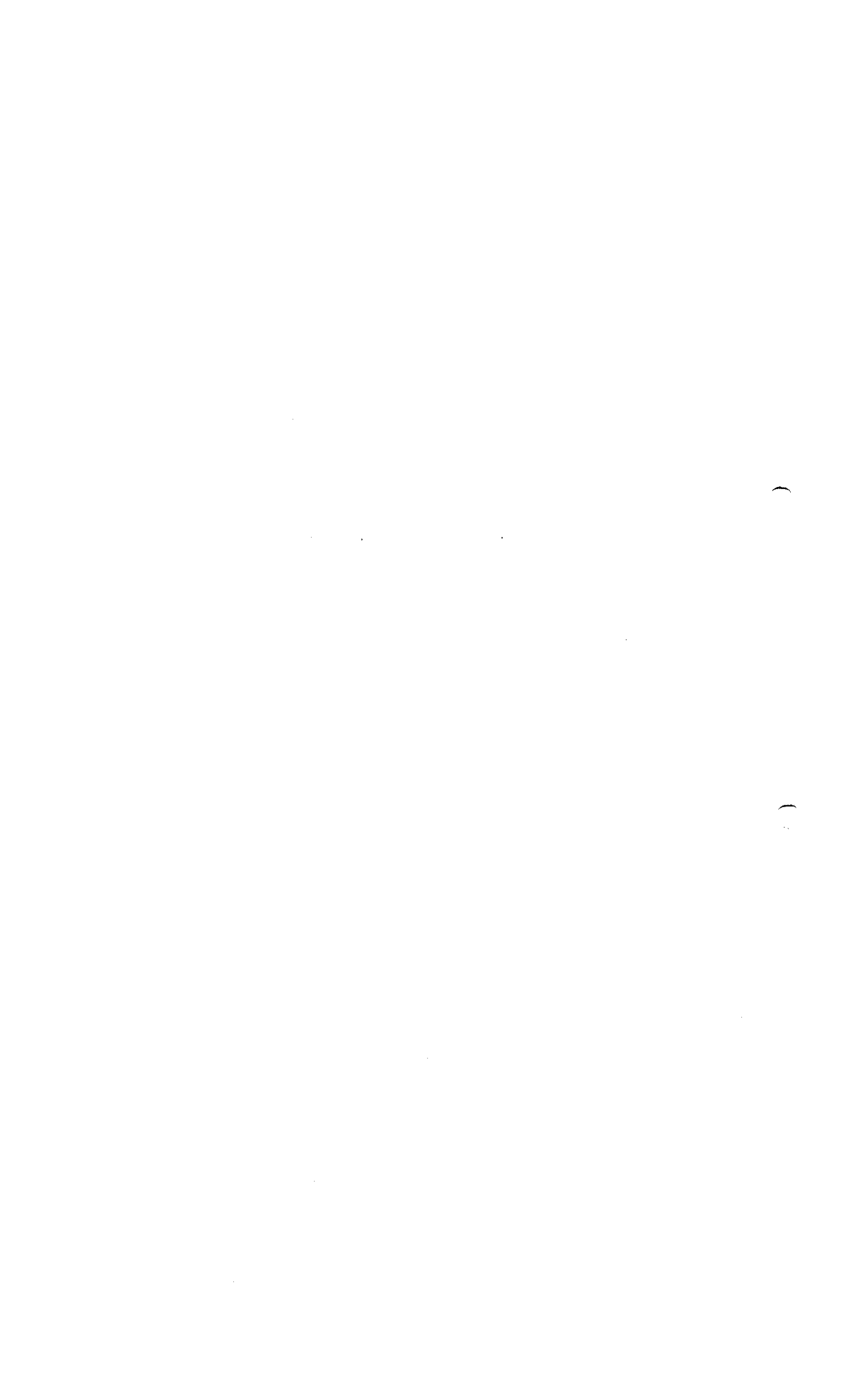
Sujeto 002-S0024, una niña del estudio A3L04 que recibió Hexaxim + Engerix B al nacer, experimentó neumonía 26 días después de la inyección 2 que resultó mortal.

Grupo de control del estudio A3L04 (no incluido en la tabla de Hexaxim anterior)

Sujeto 001-00741, un niño del estudio A3L04 que recibió Tritanrix-HepB/Hib + OPV, experimentó obstrucción de las vías respiratorias unas 2 semanas después de la inyección 2 que resultó mortal.

2.1.7 Otros eventos adversos graves

En esta sección se presentan todos los SAE que ocurrieron tras la administración de Hexaxim o de la vacuna de control, incluyendo las muertes. En la tabla 2.57 se presenta el número de sujetos que experimentaron al menos un SAE o SAE relacionado a lo largo de todos los estudios, por criterio de gravedad. En la tabla 2.58 se enumera el número de SAE tras cualquier vacunación primaria o de refuerzo.



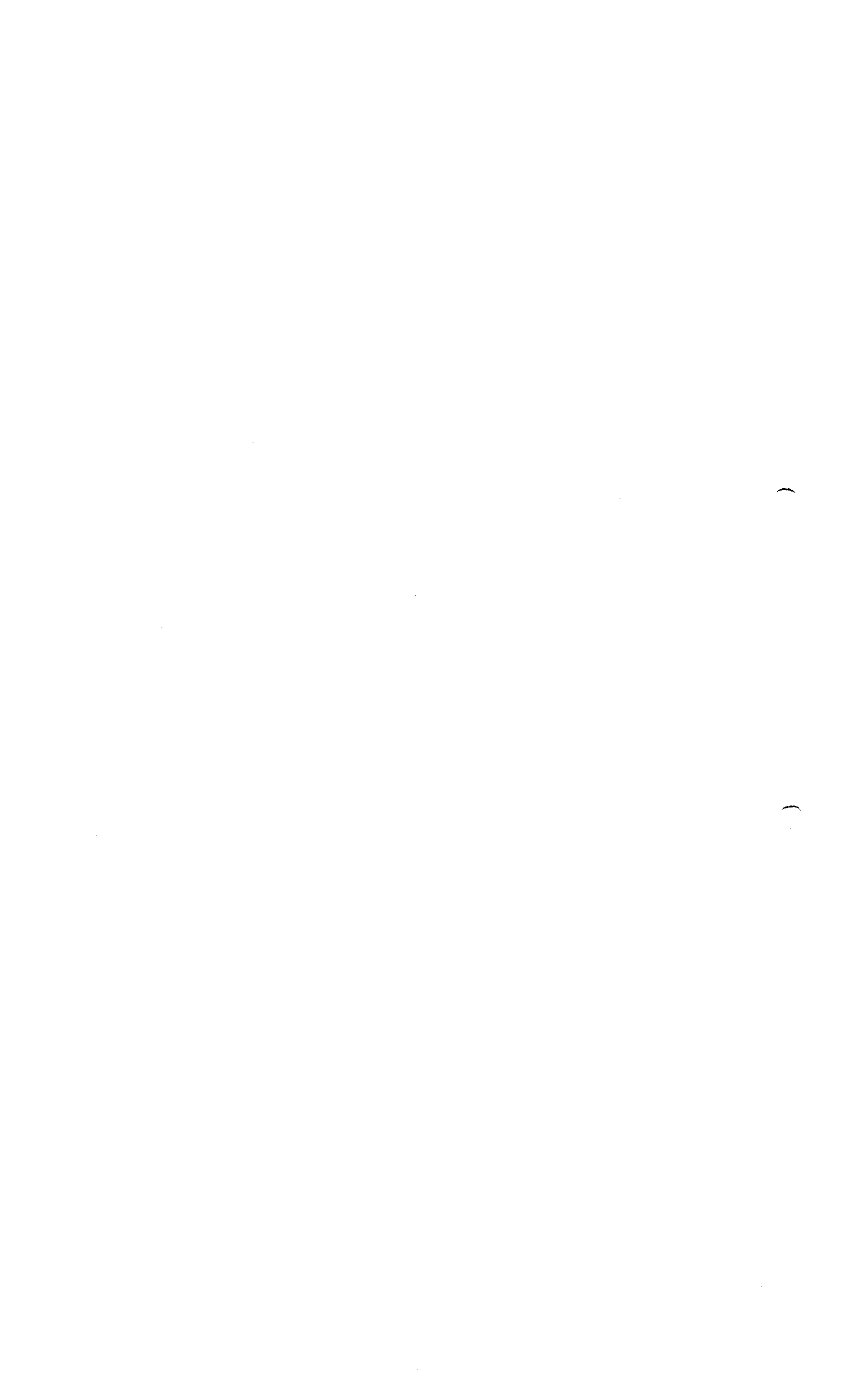




Tabla 2.58: Número de SAE tras cualquier primovacuna con Hexaxim y control o cualquier vacunación de refuerzo con Hexaxim; conjunto de análisis de seguridad

<i>Serie primaria</i>	Hexaxim* (N = 3630)		
Sujetos que experimentaron al menos un/una:	n/M	%	(IC del 95 %)
SAE sin período de seguimiento de 6 meses	70/3630	1,9	(1,5; 2,4)
SAE con período de seguimiento de 6 meses	186/3630	5,1	(4,7; 6,2)
	Infanrix hexa† (N=504)		
SAE sin período de seguimiento de 6 meses	13/504	2,6	(1,4; 4,4)
SAE con período de seguimiento de 6 meses	22/504	4,4	(2,8; 6,5)
	Pentaxim+Engerix B‡ (N=467)		
SAE sin período de seguimiento de 6 meses	19/467	4,1	(2,5; 6,3)
SAE con período de seguimiento de 6 meses	25/467	5,4	(3,5; 7,8)
	Tritanrix-HepB/Hib o CombAct-Hib+Engerix B+OPV§ (N=952)		
SAE sin período de seguimiento de 6 meses	24/952	2,5	(1,6; 3,7)
SAE con período de seguimiento de 6 meses	59/952	6,2	(5,1; 8,4)
	Hexaxim** (N = 1511)		
<i>Refuerzo</i>	n/M	%	(IC del 95 %)
Sujetos que experimentaron al menos un/una:			
SAE sin período de seguimiento de 6 meses	3/1511	0,2	(0,0; 0,6)
SAE con período de seguimiento de 6 meses	18/1511	1,2	(0,7; 1,9)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 14, tabla 15, tabla 373, tabla 374 y tabla 375.

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

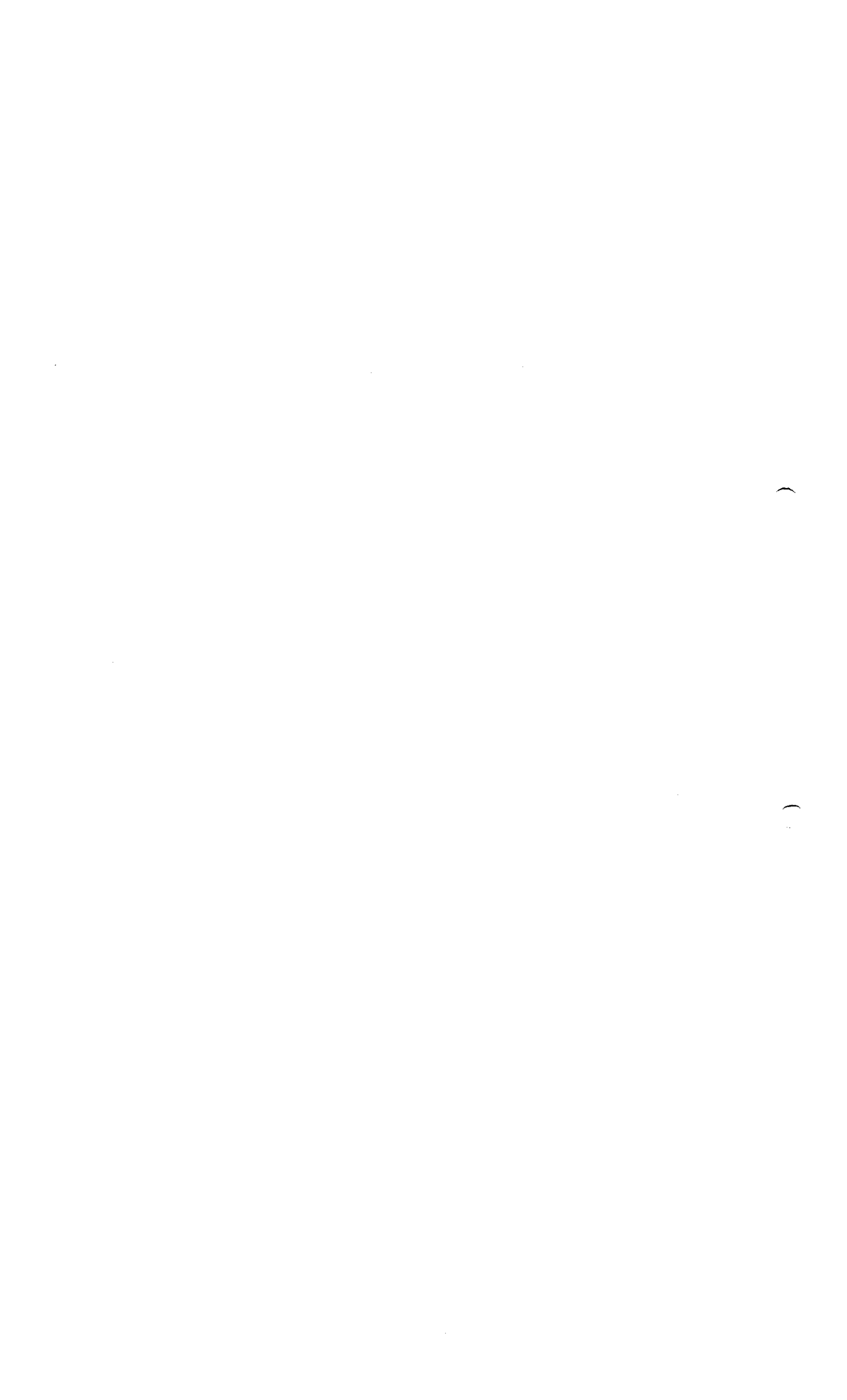
† A3L11, A3L12, A3L17.

‡ A3L02, A3L10.

§ A3L04, A3L15

** A3L01, A3L15, A3L21, A3L22.

En general, entre los 11 estudios terminados (se excluye el A3L16 donde no se utilizó Hexaxim), 186 de los 3630 sujetos (5,1 %) que recibieron la vacuna Hexaxim informaron al menos 1 SAE a lo largo de los estudios durante la serie primaria. Ocurrieron SAE a lo largo de los estudios con una frecuencia similar en los grupos de control (4,4 % al 6,2 %). Las frecuencias de SAE que ocurrieron dentro de los 30 días siguientes a una inyección primaria fueron similares entre los grupos de control (2,5 %, 4,1 % y 2,6 % para los sujetos que recibieron Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV, Pentaxim + Engerix B e Infanrix hexa, respectivamente), pero tendieron a ser menores para el grupo de Hexaxim (1,9 %), en particular cuando se compara Hexaxim con Pentaxim + Engerix B. Hubo 1 SAE tras una vacunación primaria con Hexaxim y 1 SAE tras una vacunación primaria con Infanrix hexa que se consideró relacionado (vea la tabla 2.59). La frecuencia de SAE tras una dosis de refuerzo de Hexaxim fue más baja que tras cualquier primovacuna; tanto durante el período de seguimiento de 6 meses (1,2 %) como en los 30 días siguientes a la vacunación (0,2 %).





Resultado

Todos los sujetos con SAE que habían recibido Pentaxim + Engerix B, Infanrix hexa o Hexaxim en estos estudios (A3L02, A3L10, A3L11, A3L12 y A3L17) se recuperaron sin secuelas (vea 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 442 y tabla 443).

En los subgrupos correspondientes de Hexaxim para estos estudios (A3L04 y A3L15), 3 (0,2 %) sujetos se recuperaron con secuelas (del estudio A3L04: el sujeto 002-00130 sufrió una hemorragia subaracnoidea; del estudio A3L15: el sujeto 001-00263 padecía cardiopatía congénita y el sujeto 001-00341 sufrió una infección de las vías urinarias) y 3 (0,2 %) sujetos sufrieron SAE en curso (del estudio A3L04: el sujeto 002-01338 padecía epilepsia; del estudio A3L15: el sujeto 001-00341 padecía insuficiencia renal, el sujeto 001-00341 padecía hidronefrosis).

Vea 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 444 y 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, anexo 16 para los estudios A3L04 y A3L15.

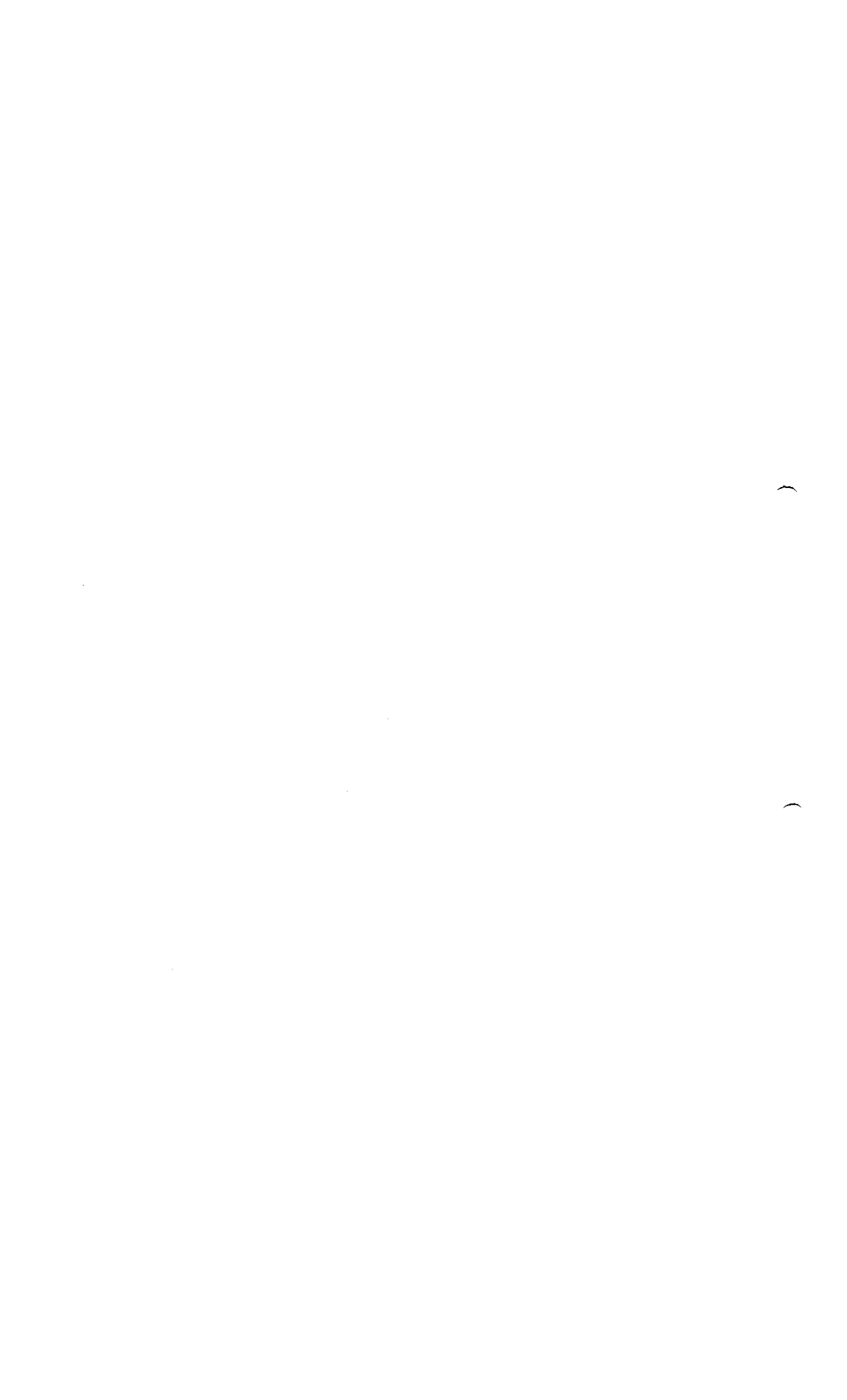
En el refuerzo, todos los sujetos que sufrieron SAE se recuperaron sin secuelas (vea 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 445).

A continuación, se describen los SAE con más detalle.

2.1.7.1 Serie primaria

SAE dentro de un período de 7 días

En la tabla 2.59 se presentan todos los SAE y SAE relacionados que se informaron dentro de los 7 días siguientes a cualquier vacunación primaria de Hexaxim, por SOC y PT.



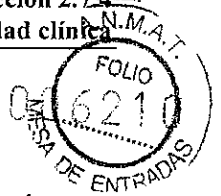


Tabla 2.59: Todos los SAE y SAE relacionados dentro de los 7 días siguientes a cualquier primovacunación con Hexaxim, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	Hexaxim* (N=3630)							
	Todos los SAE				SAE relacionados			
	n	%	(IC del 95 %)	n SAE	n	%	(IC del 95 %)	n SAE
SAE	22	0,6	(0,4; 0,9)	25	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Infecciones e infestaciones	14	0,4	(0,2; 0,6)	15	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Bronquiolitis	5	0,1	(0,0; 0,3)	5	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Gastroenteritis	3	0,1	(0,0; 0,2)	3	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Bronconeumonía	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Gastroenteritis por rotavirus	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Faringitis	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Neumonía	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Neumonía viral	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Infección de las vías respiratorias superiores	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Infección de las vías urinarias	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	3	0,1	(0,0; 0,2)	3	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Hiperreactividad bronquial	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Obstrucción bronquial	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Aspiración de cuerpos extraños	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos gastrointestinales	2	0,1	(0,0; 0,2)	2	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Diarrea	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Hernia inguinal, obstructiva	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Defecto del tabique ventricular	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Complicaciones por procedimientos, lesiones y envenenamiento	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Lesión de cabeza	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Intolerancia alimentaria	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos del sistema nervioso	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Episodio hipotónico hiporreactivo	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Trastornos renales y urinarios	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Hidronefrosis	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 213.

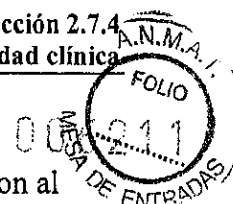
n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

n SAE: número de SAE.

Relacionado: el investigador informa que está relacionado. Si falta la relación, el SAE se considerará relacionado.

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





Dentro de los 7 días siguientes a la administración de Hexaxim, 22 (0,6 %) sujetos tuvieron al menos 1 SAE. Los más frecuentes se encuadraron en la SOC de infecciones e infestaciones, que experimentaron 14 (0,4 %) sujetos, concretamente bronquiolitis y gastroenteritis.

En opinión del investigador, uno de los eventos estuvo relacionado con la vacuna: el sujeto 002-01241 del estudio A3L04, una niña de 7 semanas, presentó palidez, hipotonía, hiporreactividad y disnea 7 horas después de la primera dosis de Hexaxim y se le diagnosticó HHE. El evento duró 3 horas. El sujeto se recuperó espontáneamente y fue retirado del estudio. Los HHE siempre se consideran SAE.


El patrocinador (mas no el investigador) consideró que un SAE estaba relacionado. Al sujeto 006-00095 del estudio A3L11 se le diagnosticó epilepsia parcial un mes después de la tercera dosis de Infanrix hexa. Retrospectivamente la madre, que era epiléptica, informó al investigador que el lactante había presentado un breve episodio de convulsiones 1 día después de la administración de la 2ª dosis, que recidivó el mes siguiente. Este evento fue considerado no relacionado por el investigador y relacionado por el patrocinador (no presente en la lista).


SAE dentro de un período de 30 días

En la tabla 2.60 se presentan todos los SAE y SAE relacionados informados dentro de los 30 días siguientes a cualquier vacunación primaria de Hexaxim.

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

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	Hexaxim† (N=3630)							
	Todos los SAE				SAE relacionados			
	n	%	(IC del 95 %)	n SAE	n	%	(IC del 95 %)	n SAE
SAE	70	1,9	(1,5; 2,4)	80	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Infecciones e infestaciones	46	1,3	(0,9; 1,7)	53	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Bronquiolitis	17	0,5	(0,3; 0,7)	17	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Bronconeumonía	10	0,3	(0,1; 0,5)	10	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Gastroenteritis	9	0,2	(0,1; 0,5)	10	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Neumonía	5	0,1	(0,0; 0,3)	5	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Neumonía viral	3	0,1	(0,0; 0,2)	3	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Celulitis	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Gastroenteritis por rotavirus	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Neumonía lobular	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Celulitis periorbital	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Faringitis	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Traqueitis	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Infección de las vías respiratorias superiores	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Infección de las vías urinarias	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	6	0,2	(0,1; 0,4)	6	0	0,0	(0,0; 0,1)	0


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





	Hexaxim† (N=3630)							
	Todos los SAE			SAE relacionados				
Obstrucción bronquial	3	0,1	(0,0; 0,2)	3	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Apnea	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Hiperreactividad bronquial	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Aspiración de cuerpos extraños	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos gastrointestinales	5	0,1	(0,0; 0,3)	5	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Diarrea	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Hemorragia gástrica	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Reflujo gastroesofágico	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Hernia inguinal, obstructiva	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Invaginación intestinal	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Complicaciones por procedimientos, lesiones y envenenamiento	4	0,1	(0,0; 0,3)	4	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Lesión de cabeza	3	0,1	(0,0; 0,2)	3	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Fracturas múltiples	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos del sistema nervioso	4	0,1	(0,0; 0,3)	4	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Encefalitis	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Epilepsia	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Episodio hipotónico hiporreactivo	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1
Hemorragia subaracnoidea	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	3	0,1	(0,0; 0,2)	3	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Cardiopatía congénita	2	0,1	(0,0; 0,2)	2	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Defecto del tabique ventricular	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos cardíacos	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Estenosis de la válvula pulmonar	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Pirexia	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Intolerancia alimentaria	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos renales y urinarios	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	2	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Hidronefrosis	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Insuficiencia renal	1	< 0,1	(0,0; 0,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 231.

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

n SAE: número de SAE.

* 28 días para A3L15.

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

De los SAE que ocurrieron dentro de los 30 días siguientes a la vacunación con Hexaxim, ninguno fue relacionado aparte de los 2 SAE relacionados que ocurrieron dentro de los 7 días





siguientes (descritos después de la tabla 2.59). La mayoría de los SAE ocurrieron en la SOC de infecciones e infestaciones (1,3 % de los sujetos), con PT de bronquiolitis (0,5 %), bronconeumonía (0,3 %) y gastroenteritis (0,2 %). Todos los demás SAE que ocurrieron dentro de los 30 días siguientes presentaron un índice de $\leq 0,1$ % cada uno, y la mayoría ocurrieron solamente en 1 sujeto.

2.1.7.2 Refuerzo

SAE dentro de un período de 7 días

En la tabla 2.61 se presentan todos los SAE y SAE relacionados informados dentro de los 7 días siguientes a una vacunación de refuerzo.

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


	Hexaxim* (N=1511)							
	Todos los SAE				SAE relacionados			
Sujetos que experimentaron al menos un/una:	n	%	(IC del 95 %)	n SAE	n	%	(IC del 95 %)	n SAE
SAE	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	0,0	(0,0; 0,2)	0
Infecciones e infestaciones	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	0,0	(0,0; 0,2)	0
Gastroenteritis	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	0,0	(0,0; 0,2)	0

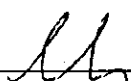
Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 214.
 n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.
 n SAE: número de SAE.
 Relacionado: el investigador informa que está relacionado. Si falta la relación, el SAE se considera relacionado.
 * A3L01, A3L15, A3L21, A3L22.

Hubo 1 SAE no relacionado que ocurrió después de la dosis de refuerzo de Hexaxim. El sujeto 001-S0438, un niño del estudio A3L15 bo, experimentó gastroenteritis aguda el D5 después del refuerzo. El sujeto se recuperó y el SAE se consideró no relacionado con la vacuna.

SAE dentro de un período de 30 días

En la tabla 2.62 se presentan todos los SAE y SAE relacionados informados dentro de los 30 días siguientes a la dosis de refuerzo.

 **ROXANA MONTEMILONE**
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

 **CHRISTIAN DOMINGUEZ**
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

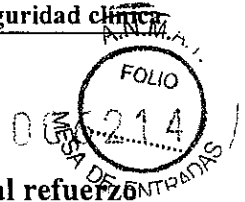


Tabla 2.62: Todos los SAE y SAE relacionados dentro de los 30 días* siguientes al refuerzo de Hexaxim, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad

	Hexaxim† (N=1511)							
	Todos los SAE				SAE relacionados			
Sujetos que experimentaron al menos un/una:	n	%	(IC del 95 %)	n SAE	n	%	(IC del 95 %)	n SAE
SAE	3	0,2	(0,0; 0,6)	3	0	0,0	(0,0; 0,2)	0
Infecciones e infestaciones	2	0,1	(0,0; 0,5)	2	0	0,0	(0,0; 0,2)	0
Disentería	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	0,0	(0,0; 0,2)	0
Gastroenteritis	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	0,0	(0,0; 0,2)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	0,0	(0,0; 0,2)	0
Desarrollo deficiente	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	0,0	(0,0; 0,2)	0

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 232.

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

n SAE: número de SAE.

Relacionado: el investigador informa que está relacionado. Si falta la relación, el SAE se considera relacionado.

* 28 días para A3L15.

† A3L01, A3L15, A3L21, A3L22.

Hubo 3 (0,2 %) sujetos que experimentaron un SAE dentro de los 30 días siguientes al refuerzo. El sujeto que experimentó gastroenteritis se describe después de la tabla 2.61. El sujeto 001-00057, una niña del estudio A3L15 bo, fue hospitalizado para revisión de un desarrollo deficiente de 5 meses de duración el D11 después del refuerzo. El sujeto 001-S0438, una niña del estudio A3L15 bo, experimentó disentería el D14 después del refuerzo.

Ambos sujetos se recuperaron y los SAE se consideraron no relacionados con la vacuna.

2.1.8 Otros eventos adversos significativos

2.1.8.1 AE que provocaron el retiro

En la tabla 2.63 se presenta el número de AE que provocaron el retiro después de cualquier primovacunación de Hexaxim o de la vacuna de control. Obsérvese que la N de cada vacuna administrada es diferente debido al número de sujetos de cada estudio.

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

	Hexaxim* (N = 3630)		Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV§ (N = 952)		Pentaxim + Engerix B† (N = 467)		Infanrix hexa‡ (N = 504)	
	n/M	% (IC del 95 %)	n/M	% (IC del 95 %)	n/M	% (IC del 95 %)	n/M	% (IC del 95 %)
AE que provoca la salida del estudio**	14/3630	0,4 (0,2; 0,6)	4/952	0,4 (0,1; 1,1)	0/467	0,0 (0,0; 0,8)	0/504	0,0 (0,0; 0,7)
Después de la inyección 1	14/3630	0,4 (0,2; 0,6)	4/952	0,4 (0,1; 1,1)	0/467	0,0 (0,0; 0,8)	0/504	0,0 (0,0; 0,7)
Después de la inyección 2	6/3481	0,2 (0,1; 0,4)	2/922	0,2 (0,0; 0,8)	0/459	0,0 (0,0; 0,8)	0/483	0,0 (0,0; 0,8)
Después de la inyección 3	1/3435	< 0,1 (0,0; 0,2)	0/908	0,0 (0,0; 0,4)	0/455	0,0 (0,0; 0,8)	0/478	0,0 (0,0; 0,8)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tablas 14, 375, 374 y 373.

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

† A3L11, A3L12, A3L17.

‡ A3L02, A3L10.

§ A3L04, A3L15

** Se identifica en el formulario de finalización como SAE u otro AE.

† 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.

JOXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Catorce (0,4 %) sujetos que recibieron Hexaxim y 4 (0,4 %) sujetos que recibieron Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV se retiraron debido a un AE. No se retiró ningún sujeto debido a un AE después de ninguna dosis primaria de Infanrix hexa o Pentaxim + Engerix B. De los sujetos que recibieron Hexaxim, 8 se retiraron después de la primera vacunación (6 sujetos estaban presentes todavía para la segunda vacunación); 5 se retiraron después de la segunda vacunación y 1 estaba presente para la tercera vacunación pero se retiró después de esa vacunación). De los sujetos que recibieron Hexaxim y se retiraron debido a un AE, 10 eran de los estudios A3L04 y A3L15.

Dos sujetos que recibieron Hexaxim en el estudio A3L04 se retiraron debido a AE no graves; el sujeto 002-0076 por fiebre y el sujeto 002-00633 por broncoespasmo. Seis sujetos se retiraron por SAE: cuatro de estos sujetos fallecieron (sujeto 001-00126, a raíz de un shock hipovolémico causado por hemorragia gastrointestinal superior; sujeto 001-00191, por laringotraqueítis; sujeto 001-00207, por bronconeumonía asociada con disnea y acidosis respiratoria; y sujeto 002-01333, por síndrome bronquial obstructivo) y, en otros dos casos, a raíz del SAE quedó contraindicado proseguir con la vacunación (el sujeto 002-01241 sufrió un episodio hipotónico hiporreactivo; y el sujeto 002-01338 tuvo epilepsia). (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, sección 6.3.3 del estudio A3L04).

Dos sujetos que recibieron Hexaxim en el estudio A3L15 se retiraron por SAE: el sujeto 001-00263 abandonó antes de la V03 por cardiopatía congénita no mortal (grupo 1) y el sujeto 002-S0024 murió por neumonía antes de la V04 (grupo 3; 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, sección 4.1 del estudio A3L15).

Dos sujetos que recibieron Hexaxim en el estudio A3L11 se retiraron por SAE: el sujeto 003-00161 abandonó debido a un SAE mortal no relacionado de asfixia y el sujeto 006-00101 abandonó debido a un SAE no mortal y no relacionado de convulsiones (que era una contraindicación para seguir adelante con la vacunación; 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, sección 4.1 del estudio A3L11).

Dos sujetos que recibieron Hexaxim en el estudio A3L12 se retiraron por SAE no graves: el sujeto 002-00041 por llanto inconsolable el día de la vacunación (visita 1 [V01]) y el sujeto 004-00026 por una dermatitis atópica antes de la V05 (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, sección 4.1 del estudio A3L12).

De los sujetos que recibieron Tritanrix-HepB/Hib + OPV, 2 se retiraron después de la primera vacunación y 2 se retiraron después de la segunda vacunación. Tres sujetos del grupo de Tritanrix-HepB/Hib + OPV se retiraron debido a un AE no grave: el sujeto 002-00129 y el sujeto 002-00455 por llanto inconsolable, y el sujeto 002-01204 por irritabilidad y urticaria. Un sujeto se retiró debido a un SAE: el sujeto 001-00741 murió por asfixia debido a una obstrucción de las vías respiratorias altas secundaria a inhalación (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, sección 6.3.3 del estudio A3L04).

En la tabla 2.64 se presenta el número de AE que provocaron el retiro después del refuerzo, en función de si los sujetos habían sido primovacunados con Hexaxim o con una vacuna de control.

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

Sujetos que experimentaron al menos un/una: AE que provoca la salida del estudio†	Sujetos primovacunados con Hexaxim y que también la recibieron como refuerzo* (N = 1273)		Sujetos primovacunados con una vacuna de control y que recibieron Hexaxim como refuerzo† (N = 265)		Hexaxim* (N= 1511)	
	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)
	0/1243	0.0	(0.0; 0.3)	0/265	0.0	(0.0; 1.4)
					n/M	(IC del 95 %)
					0/1511	(0.0; 0.2)
					%	%
					0.0	0.0

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 15, tabla 376.

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.

* A3L15, A3L21, A3L22.

† A3L01, A3L21, A3L22.

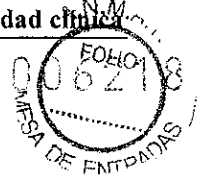
‡ Se identifica en el formulario de finalización como SAE u otro AE.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







Ningún sujeto fue retirado del estudio debido a un AE después de la dosis de refuerzo de Hexaxim.

2.1.8.2 Eventos adversos de interés especial

En esta sección se describen los AESI que se extrajeron de los datos de todos los estudios terminados de esta presentación. A continuación se presenta un panorama de todos los AESI, centrado en los AESI que ocurrieron ≤ 3 días después de la vacunación y en los eventos relacionados ocurridos > 3 días después de la vacunación. Estos análisis se llevaron a cabo para Hexaxim y para los controles después de cualquier vacunación primaria o de refuerzo. Para conocer la metodología de los AESI, vea la sección 1.1.6.4.2.

2.1.8.2.1 AESI con inicio ≤ 3 días

Los AESI y los eventos posiblemente relacionados con AESI que ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a cualquier vacunación de refuerzo 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 2.65).
- Hexaxim y las vacunas de control Pentaxim + Engerix B, de los estudios A3L02 y A3L10 (tabla 2.66).
- Hexaxim y la vacuna de control Infanrix hexa, de los estudios A3L11, A3L12 y A3L17 (tabla 2.67).
- Los datos de sujetos que recibieron Hexaxim como vacunación primaria o de refuerzo se agrupan y presentan en la tabla 2.68.
- Los datos de sujetos que recibieron una dosis de refuerzo de Hexaxim, presentados por la vacuna recibida durante la serie primaria, se presentan en la tabla 2.69.

2.1.8.2.1.1 Serie primaria

En la tabla 2.65 se presentan los AESI y los eventos posiblemente relacionados con AESI que ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a cualquier dosis primaria de Hexaxim o de las vacunas de control Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV.

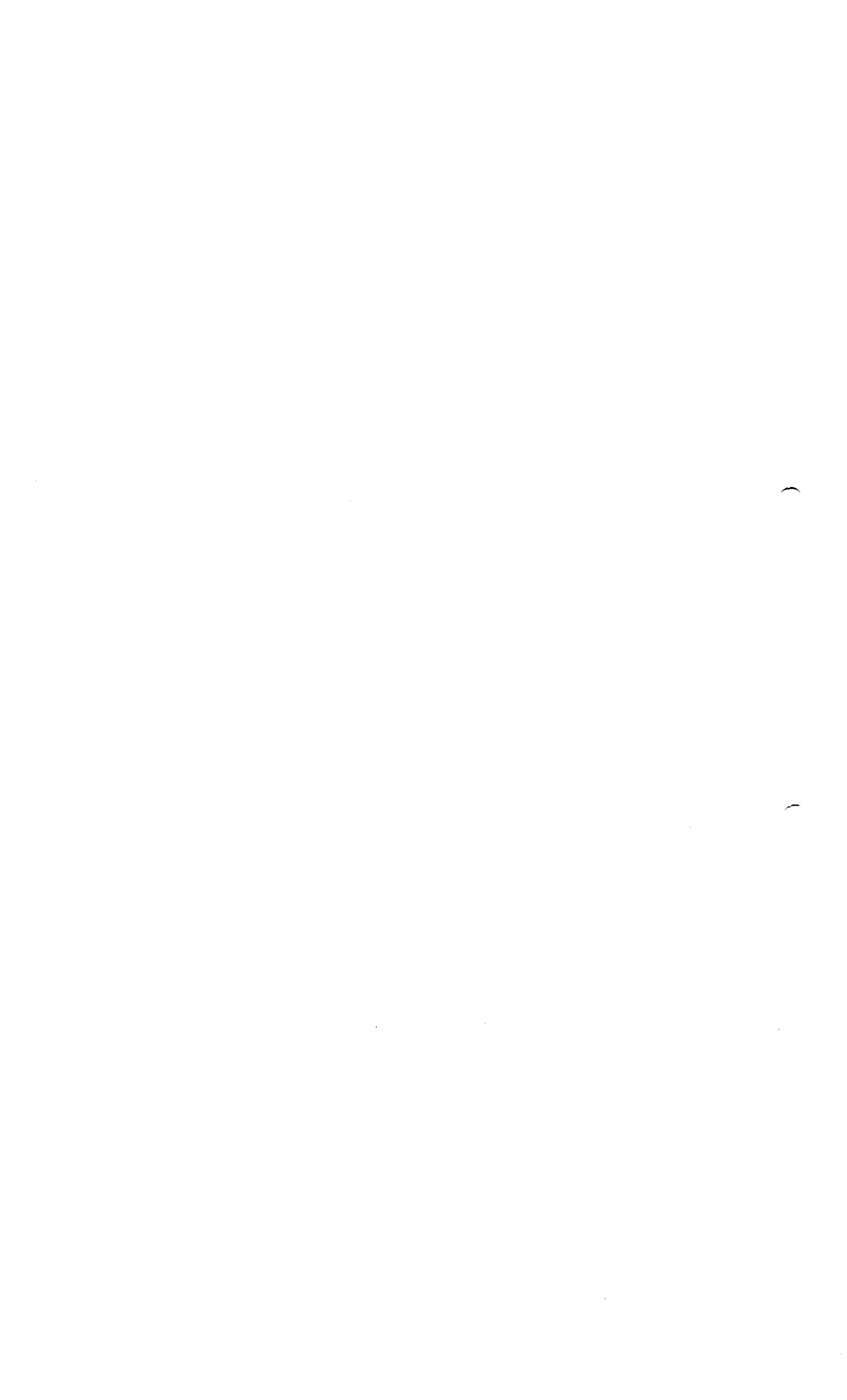
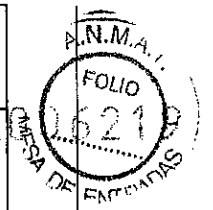


Tabla 2.65: AESI dentro de los 3 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna primaria, por SOC y PT, Hexaxim vs. Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV; conjunto de análisis de seguridad

Sujetos que experimentaron al menos una/un/a:	Hexaxim* (N=1803)						Tritanrix-HepB/Hib+OPV o CombAct-Hib+Engerix B+OPV* (N=952)								
	Todos los AESI			AESI relacionados			Todos los AESI			AESI relacionados					
	n	%	(IC del 95%)	n AESI	n	%	(IC del 95%)	n AESI	n	%	(IC del 95%)	n AESI	n	%	(IC del 95%)
AESI	56	3,1	(2,4; 4,0)	59	5	0,3	(0,1; 0,6)	5	26	2,7	(1,8; 4,0)	27	5	0,5	(0,2; 1,2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	29	1,6	(1,1; 2,3)	29	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	13	1,4	(0,7; 2,3)	13	4	0,4	(0,1; 1,1)
Dermatitis alérgica	10	0,6	(0,3; 1,0)	10	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	2	0,2	(0,0; 0,8)	2	0	0,0	(0,0; 0,4)
Sarpullido	8	0,4	(0,2; 0,9)	8	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	4	0,4	(0,1; 1,1)	4	1	0,1	(0,0; 0,6)
Dermatitis	7	0,4	(0,2; 0,8)	7	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	4	0,4	(0,1; 1,1)	4	0	0,0	(0,0; 0,4)
Sarpullido generalizado	3	0,2	(0,0; 0,5)	3	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	2	0,2	(0,0; 0,8)	2	2	0,2	(0,0; 0,8)
Urticaria	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	0	0,0	(0,0; 0,4)	0	0	0,0	(0,0; 0,4)
Inflamación de la cara	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	1	0,1	(0,0; 0,6)	1	1	0,1	(0,0; 0,6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	21	1,2	(0,7; 1,8)	21	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	11	1,2	(0,6; 2,1)	12	0	0,0	(0,0; 0,4)
Broncoespasmo	19	1,1	(0,6; 1,6)	19	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	8	0,8	(0,4; 1,6)	9	0	0,0	(0,0; 0,4)
Enfermedad respiratoria alérgica	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	0	0,0	(0,0; 0,4)	0	0	0,0	(0,0; 0,4)
Hiperreactividad bronquial	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	3	0,3	(0,1; 0,9)	3	0	0,0	(0,0; 0,4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	3	0,2	(0,0; 0,5)	3	3	0,2	(0,0; 0,5)	3	1	0,1	(0,0; 0,6)	1	1	0,1	(0,0; 0,6)
Sarpullido en el lugar de la inyección	2	0,1	(0,0; 0,4)	2	2	0,1	(0,0; 0,4)	2	1	0,1	(0,0; 0,6)	1	1	0,1	(0,0; 0,6)
Dermatitis en el lugar de la inyección	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0	0,0	(0,0; 0,4)	0	0	0,0	(0,0; 0,4)

TOXANA WUNTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.





Sujetos que experimentaron al menos un/una:	Hexaxim* (N=1803)						Tritanrix-HepB/Hib+OPV o CombAct-Hib+Engerix B+OPV* (N=952)					
	Todos los AESI			AESI relacionados			Todos los AESI			AESI relacionados		
	n	%	(IC del 95 %)	n AESI	%	(IC del 95 %)	n	%	(IC del 95 %)	n AESI	%	(IC del 95 %)
Trastornos del sistema inmunitario	3	0,2	(0,0; 0,5)	3	0,0	(0,0; 0,2)	0	0,0	(0,0; 0,2)	1	0,1	(0,0; 0,6)
Hipersensibilidad	3	0,2	(0,0; 0,5)	3	0,0	(0,0; 0,2)	0	0,0	(0,0; 0,2)	1	0,1	(0,0; 0,6)
Trastornos oculares	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0,0	(0,0; 0,2)	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	0,0	(0,0; 0,4)
Inflamación ocular	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0,0	(0,0; 0,2)	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	0,0	(0,0; 0,4)
Trastornos del sistema nervioso	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0,1	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,4)
Episodio hipotónico hiporreactivo	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0,1	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,4)
Trastornos psiquiátricos	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0,0	(0,0; 0,2)	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	0,0	(0,0; 0,4)
Espasmo del sollozo	1	0,1	(0,0; 0,3)	1	0,0	(0,0; 0,2)	0	0,0	(0,0; 0,2)	0	0,0	(0,0; 0,4)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 457.

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

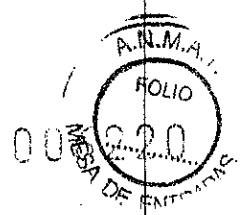
n AESI: número de AESI.

Relacionado: el investigador informa que está relacionado. Si falta la relación, el AESI se consideró relacionado.

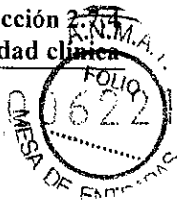
* A3L04, A3L15.

UXANA MONTÉMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







Hubo 56 (3,1 %) y 26 (2,7 %) sujetos que experimentaron al menos un AESI y eventos posiblemente relacionados con AESI en los grupos de Hexaxim o de Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV, respectivamente. La mayoría de los AESI se encuadraron en la SOC de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (1,6 % y 1,4 % de los sujetos de los grupos de Hexaxim y de la vacuna de control, respectivamente) y de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (1,2 % y 1,2 %, respectivamente). Cinco (0,3 %) sujetos del grupo de Hexaxim y cinco (0,5 %) del grupo de control experimentaron al menos un AESI relacionado. Entre ellos hubo sarpullido generalizado, sarpullido en el lugar de la inyección, dermatitis en el lugar de la inyección y episodio hipotónico hiporreactivo en el grupo de Hexaxim; y sarpullido, sarpullido generalizado, hinchazón de la cara y sarpullido en el lugar de la inyección en el grupo de la vacuna de control.

En la tabla 2.66 se presentan los AESI y los eventos posiblemente relacionados con AESI que ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a cualquier dosis primaria de Hexaxim o de las vacunas de control Pentaxim + Engerix B.



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

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	Hexaxim* (N=467)										Pentaxim+Engerix B* (N=467)									
	Todos los AESI					AESI relacionados					Todos los AESI					AESI relacionados				
	n	%	(IC del 95 %)	n AESI	n	%	(IC del 95 %)	n AESI	n	%	(IC del 95 %)	n AESI	n	%	(IC del 95 %)	n AESI	n	%	(IC del 95 %)	n AESI
AESI	3	0,6	(0,1; 1,9)	4	2	0,4	(0,1; 1,5)	3	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	2	0,4	(0,1; 1,5)	2	2	0,4	(0,1; 1,5)	2	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Urticaria en el lugar de la inyección	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Edema periférico	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2	0,4	(0,1; 1,5)	2	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Eritema	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Urticaria	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	0	0,0	(0,0; 0,8)	0
Sarpullido	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	0	0,0	(0,0; 0,8)	0	1	0,2	(0,0; 1,2)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	1	0	0,0	(0,0; 0,8)	0

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 454.
n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.
n AESI: número de AESI.

Relacionado: el investigador informa que está relacionado. Si falta la relación, el AESI se consideró relacionado.
* A3L02, A3L10.

JOXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

