



Un total de 3 (0,6 %) y 1 (0,2 %) sujetos experimentaron al menos un AESI y eventos posiblemente relacionados con AESI en los grupos de Hexaxim o de Pentaxim + Engerix B, respectivamente. Los cuatro sujetos experimentaron AESI encuadrados en las SOC de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración y de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (0,4 % y 0,4 % de los sujetos del grupo de Hexaxim, respectivamente) y el sujeto del grupo de la vacuna de control (0,2 %) experimentó sarpullido (Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo). De estos, 2 (0,4 %) sujetos experimentaron al menos un AESI relacionado y eventos posiblemente relacionados con AESI en el grupo de Hexaxim (urticaria en el lugar de la inyección y edema periférico). Ningún AESI ni eventos posiblemente relacionados con AESI se consideró relacionado en el grupo de la vacuna de control.

En la tabla 2.67 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 Infanrix hexa.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

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

	Hexaxim* (N=1360)										Infanrix hexa* (N=504)							
	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%)	n	%	(IC del 95%)	n AESI	%	(IC del 95%)
Sujetos que experimentaron al menos un/una:	18	1,3	(0,8; 2,1)	20	0,4	(0,1; 0,9)	5	0,4	(0,1; 0,9)	6	1,0	(0,3; 2,3)	5	1,0	(0,3; 2,3)	1	0,2	(0,0; 1,1)
AESI	15	1,1	(0,6; 1,8)	17	0,3	(0,1; 0,8)	4	0,3	(0,1; 0,8)	5	0,2	(0,0; 1,1)	1	0,2	(0,0; 1,1)	1	0,2	(0,0; 1,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	4	0,3	(0,1; 0,8)	5	0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)
Dermatitis	4	0,3	(0,1; 0,8)	4	1	(0,0; 0,4)	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)
Sarpullido	3	0,2	(0,0; 0,6)	4	3	(0,0; 0,6)	4	0,2	(0,0; 0,6)	4	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)
Sarpullido maculopapuloso	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)
Eritema multiforme	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)
Sarpullido eritematoso	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,2	(0,0; 1,1)	1	0,2	(0,0; 1,1)	1	0,2	(0,0; 1,1)
Sarpullido generalizado	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)
Sarpullido papuloso	2	0,1	(0,0; 0,5)	2	0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,8	(0,2; 2,0)	4	0,8	(0,2; 2,0)	0	0,0	(0,0; 0,7)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)
Hiperrreactividad bronquial	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,8	(0,2; 2,0)	4	0,8	(0,2; 2,0)	0	0,0	(0,0; 0,7)
Broncoespasmo	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	1	(0,0; 0,4)	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	1	(0,0; 0,4)	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)
Vesículas en el lugar de la inyección	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	1	(0,0; 0,4)	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)	0	0,0	(0,0; 0,7)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 451.
n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

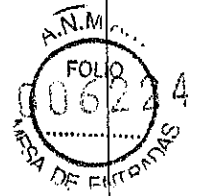
n AESI: número de AESI.

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

* A3L11, A3L12, A3L17.

LAURA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.








Un total de 18 (1,3 %) y 5 (1,0 %) sujetos experimentaron al menos un AESI y eventos posiblemente relacionados con AESI en los grupos de Hexaxim o de Infanrix hexa, respectivamente. De estos, la mayoría de los sujetos experimentaron AESI encuadrados en las SOC de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo en el grupo de Hexaxim (1,1 %) y de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos en el grupo de control. El sujeto A3L11-003-00124 presentó eritema multiforme el día de la dosis 2, después de la inyección. Esto se consideró no grave y no relacionado. El tiempo hasta el inicio (aproximadamente 3 horas después de la inyección) no es indicativo de una relación con la administración de la vacuna. La causa más frecuente del eritema multiforme es infecciosa.

De estos, 5 (0,4 %) y 1 (0,2 %) sujetos experimentaron al menos un AESI relacionado y eventos posiblemente relacionados con AESI en los grupos de Hexaxim o de Infanrix hexa, respectivamente. Entre ellos hubo los PT de sarpullido, sarpullido maculopapuloso y vesículas en el lugar de la inyección en el grupo de Hexaxim, y sarpullido generalizado en el grupo de la vacuna de control.

2.1.8.2.1.2 Refuerzo

En la tabla 2.68 se presentan los AESI y los eventos posiblemente relacionados con AESI que ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la vacunación de refuerzo de Hexaxim, en función de si los sujetos habían sido primovacunados con Hexaxim o con una vacuna de control.


LILIANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

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

	Sujetos primovacunados con Hexaxim y que también la recibieron (N=1243)						Sujetos primovacunados con una vacuna de control y que recibieron Hexaxim como refuerzo† (N=265)								
	Todos los AESI			AESI relacionados			Todos los AESI			AESI relacionados					
	n	%	(IC del 95 %)	n	%	(IC del 95 %)	n	%	(IC del 95 %)	n	%	(IC del 95 %)	n	%	(IC del 95 %)
Sujetos que experimentaron al menos un/una:	9	0,7	(0,3; 1,4)	9	0,2	(0,0; 0,6)	2	0,4	(0,0; 0,6)	1	0,4	(0,0; 2,1)	1	0,4	(0,0; 2,1)
AESI	7	0,6	(0,2; 1,2)	7	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 1,4)	0	0,0	(0,0; 1,4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	5	0,4	(0,1; 0,9)	5	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 1,4)	0	0,0	(0,0; 1,4)
Sarpullido	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 1,4)	0	0,0	(0,0; 1,4)
Dermatitis	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 1,4)	0	0,0	(0,0; 1,4)
Dermatitis alérgica	2	0,2	(0,0; 0,6)	2	0,2	(0,0; 0,6)	2	0,2	(0,0; 0,6)	1	0,4	(0,0; 2,1)	1	0,4	(0,0; 2,1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0,1	(0,0; 0,4)	0	0,0	(0,0; 1,4)	0	0,0	(0,0; 1,4)
Hinchazón extensa en la extremidad vacunada	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0,1	(0,0; 0,4)	1	0,1	(0,0; 0,4)	0	0,0	(0,0; 1,4)	0	0,0	(0,0; 1,4)
Urticaria en el lugar de la inyección	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 2,1)	1	0,4	(0,0; 2,1)
Prurito en el lugar de la inyección	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 0,3)	0	0,0	(0,0; 2,1)	1	0,4	(0,0; 2,1)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 460.
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.

* A3L15, A3L21, A3L22.

† A3L01, A3L21, A3L22.

JOAQUÍN MONTIELONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



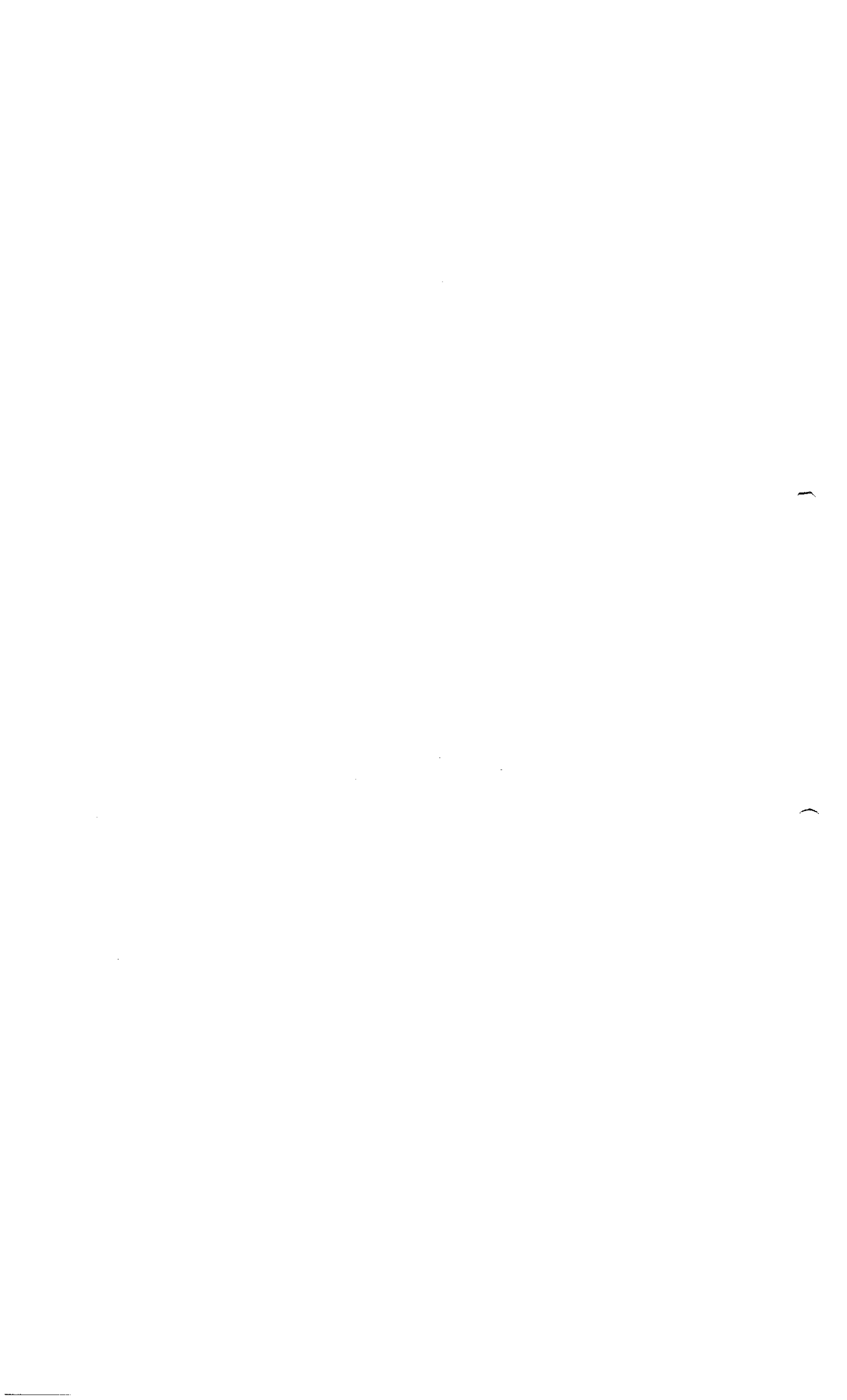




Un total de 9 (0,7 %) y 1 (0,4 %) sujetos experimentaron al menos un AESI y eventos posiblemente relacionados con AESI después de recibir un refuerzo de Hexaxim cuando fueron primovacunados con Hexaxim o con una vacuna de control, respectivamente. De estos, la mayoría de los sujetos experimentaron AESI y eventos posiblemente relacionados con AESI encuadrados en la SOC de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo en el grupo primovacunado con Hexaxim (0,6 %). Hubo 2 (0,2 %) y 1 (0,4 %) sujetos que experimentaron al menos un AESI relacionado y eventos posiblemente relacionados con AESI en el grupo primovacunado con Hexaxim o con la vacuna de control, respectivamente. Estos incluían ELS, urticaria en el lugar de la inyección y prurito en el lugar de la inyección.

2.1.8.2.1.3 Serie primaria y refuerzo

En la tabla 2.69 se presentan los AESI y los eventos posiblemente relacionados con AESI que ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a cualquier vacunación primaria o de refuerzo de Hexaxim.



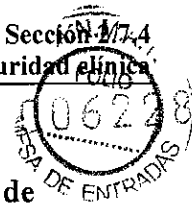


Tabla 2.69: AESI dentro de los 3 días siguientes a cualquier vacunación primaria de Hexaxim e inyección de refuerzo con Hexaxim, por SOC y PT; conjunto de análisis de seguridad

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	Hexaxim* (N=3896)							
	Todos los AESI				AESI relacionados			
	n	%	(IC del 95 %)	n AESI	n	%	(IC del 95 %)	n AESI
AESI	87	2,2	(1,8; 2,7)	93	15	0,4	(0,2; 0,6)	17
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	53	1,4	(1,0; 1,8)	55	6	0,2	(0,1; 0,3)	7
Sarpullido	17	0,4	(0,3; 0,7)	17	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1
Dermatitis	12	0,3	(0,2; 0,5)	13	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Dermatitis alérgica	11	0,3	(0,1; 0,5)	11	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Sarpullido generalizado	4	0,1	(0,0; 0,3)	4	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1
Sarpullido maculopapuloso	3	0,1	(0,0; 0,2)	4	3	0,1	(0,0; 0,2)	4
Urticaria	2	0,1	(0,0; 0,2)	2	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Eritema	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1
Eritema multiforme	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Sarpullido eritematoso	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Sarpullido papuloso	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	23	0,6	(0,4; 0,9)	23	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Broncoespasmo	20	0,5	(0,3; 0,8)	20	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Hiperreactividad bronquial	2	0,1	(0,0; 0,2)	2	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Enfermedad respiratoria alérgica	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	9	0,2	(0,1; 0,4)	9	9	0,2	(0,1; 0,4)	9
Sarpullido en el lugar de la inyección	2	0,1	(0,0; 0,2)	2	2	0,1	(0,0; 0,2)	2
Urticaria en el lugar de la inyección	2	0,1	(0,0; 0,2)	2	2	0,1	(0,0; 0,2)	2
Hinchazón extensa en la extremidad vacunada	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1
Dermatitis en el lugar de la inyección	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1
Prurito en el lugar de la inyección	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1
Vesículas en el lugar de la inyección	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1
Edema periférico	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1
Trastornos del sistema inmunitario	3	0,1	(0,0; 0,2)	3	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Hipersensibilidad	3	0,1	(0,0; 0,2)	3	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos oculares	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Inflamación ocular	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Trastornos del sistema nervioso	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1
Episodio hipotónico hiporreactivo	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1
Trastornos psiquiátricos	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0
Espasmo del sollozo	1	< 0,1	(0,0; 0,1)	1	0	0,0	(0,0; 0,1)	0

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 256.

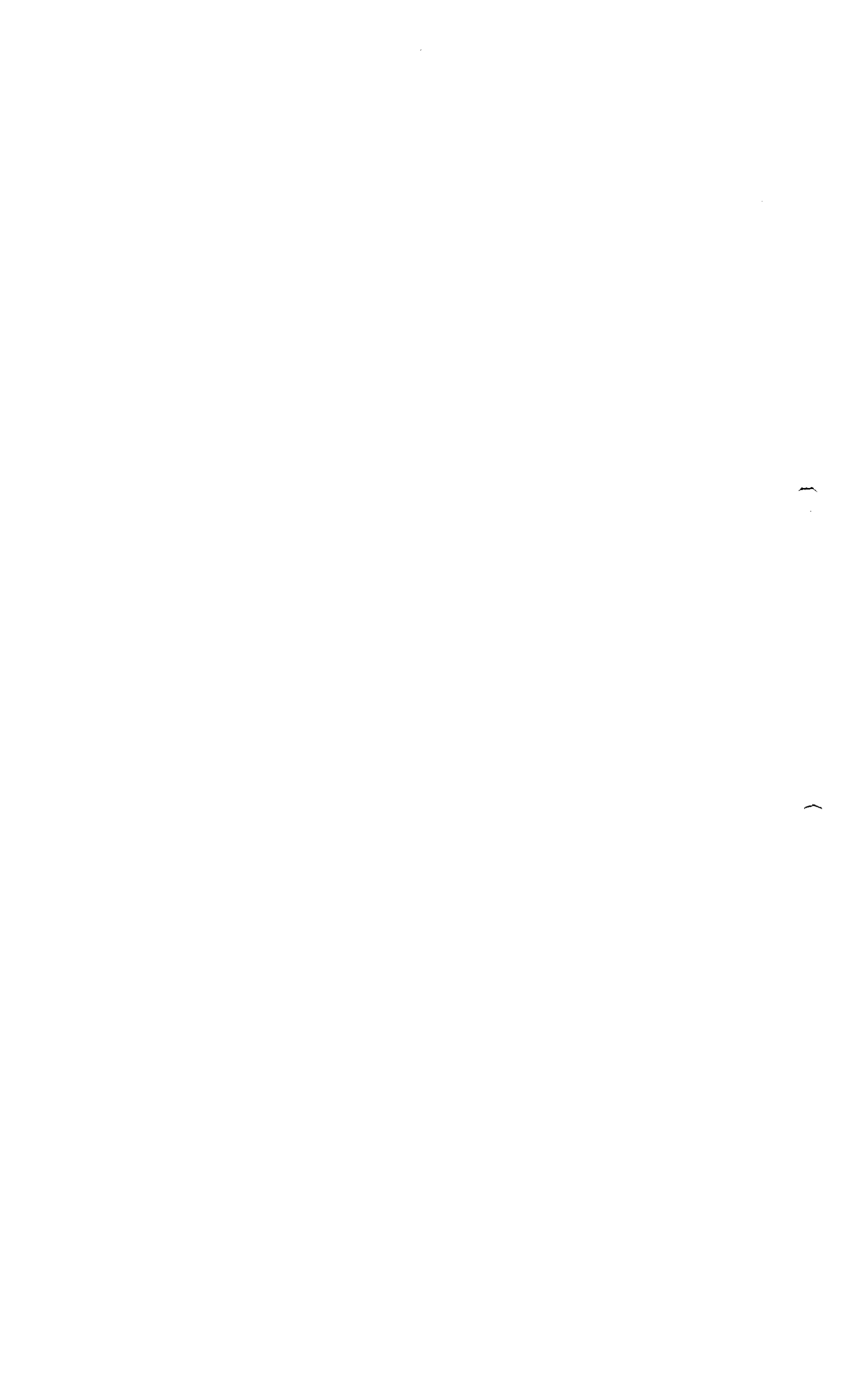
n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

n AESI: número de AESI.

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

* A3L01, A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15, A3L17, A3L21, A3L22.

Un total de 87 (2,2 %) sujetos informaron AESI y eventos posiblemente relacionados con AESI dentro de los 3 días siguientes a cualquier vacunación primaria o de refuerzo de Hexaxim. De estos, 17 AESI y eventos posiblemente relacionados con AESI, informados por 15 (0,4 %) sujetos, se consideraron relacionados con la vacuna. La mayoría de los considerados relacionados fueron sarpullido o una reacción en el lugar de la inyección.





2.1.8.2.2 AESI relacionados con inicio > 3 días

Solo se informaron 3 eventos adversos relacionados más de 3 días después de la vacunación: 2 fueron sarpullido en el lugar de la inyección que ocurrieron en sujetos del grupo de Hexaxim, el D11 después de la inyección 1 y el D5 después del refuerzo, y 1 fue una dermatitis en el lugar de la inyección el D5 después de la inyección 3 que ocurrió en un sujeto que recibió Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV.

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 257, tabla 452, tabla 455, tabla 458 y tabla 461.

2.1.8.2.3 Análisis de los AESI

No se observó diferencia en la frecuencia de los AESI entre Hexaxim y las vacunas de control: Infanrix hexa, Pentaxim + Engerix B, Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV, ya sea para los datos agrupados o para los AESI de forma individual.

Exposición de los sujetos de los grupos de control:

- Infanrix hexa (primaria) 504 sujetos
- Pentaxim + Engerix B (primaria) 467 sujetos
- Tritanrix-HepB/Hib+OPV o CombAct-Hib+Engerix B+OPV (primaria) 962 sujetos
- CombAct-Hib (refuerzo) 254 sujetos

Para cada AESI, primero se presentan los resultados de Hexaxim (objetivo 1), luego los de los controles (objetivo 3).

2.1.8.2.3.1 Hinchazón extensa de una extremidad

Es posible que dos sujetos hayan presentado ELS después de la administración de Hexaxim.

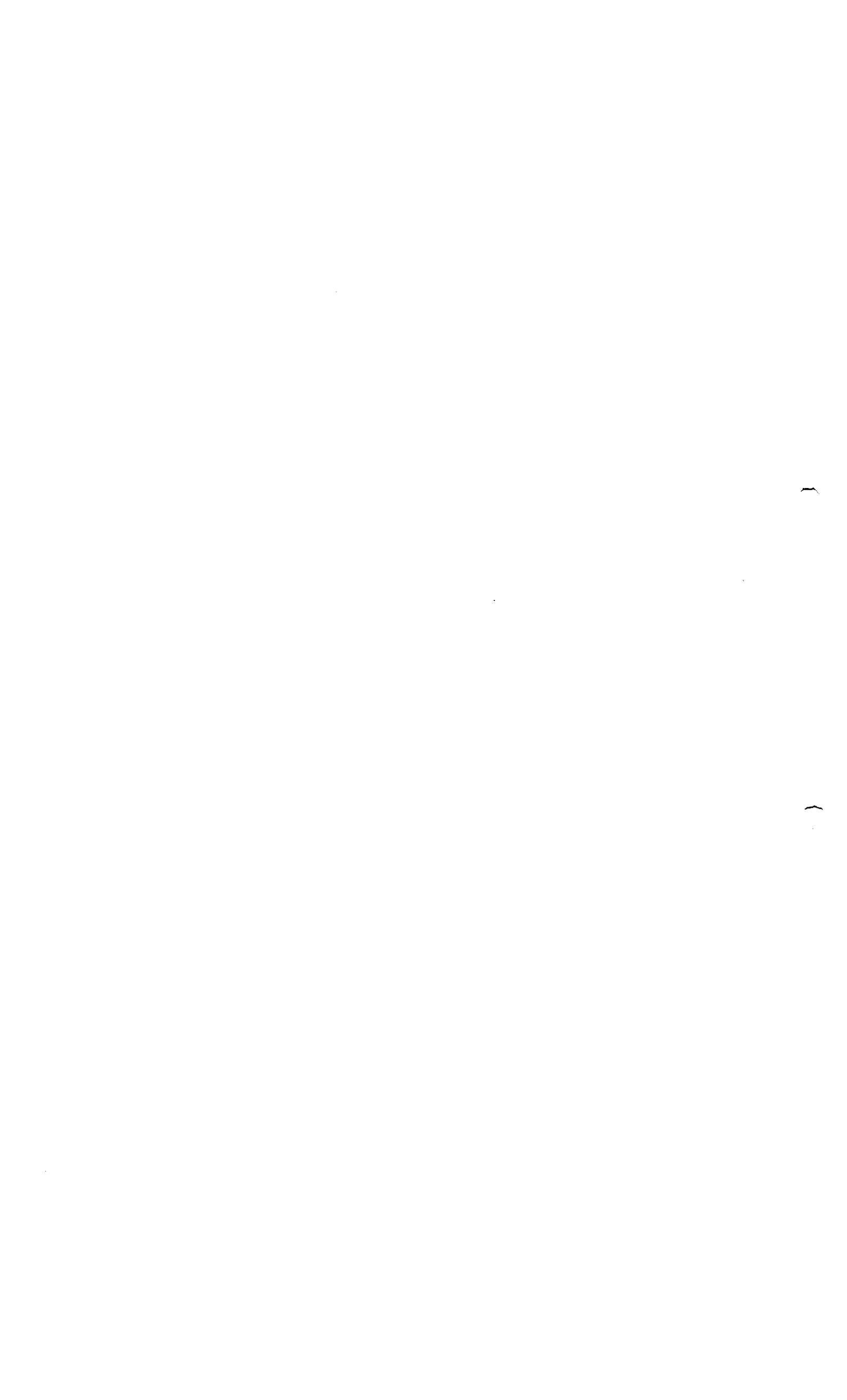
Un sujeto (estudio A3L02, sujeto 001-00412) experimentó edema grave de todo el muslo con eritema grave el día de la primera dosis primaria. El episodio se resolvió en un día y no recurrió tras posteriores administraciones de la vacuna.

Un segundo sujeto (estudio A3L21, sujeto 003-00310) experimentó hinchazón grave informada como ELS, asociada con eritema grave en el lugar de la inyección (medida máxima 8 cm) el día de la dosis de refuerzo. El evento duró 8 días y el paciente se recuperó. Debe señalarse que este evento fue informado por los padres y no fue evaluado por el investigador.

No se informaron casos de edema periférico ni de hinchazón extensa de una extremidad tras las dosis primarias o de refuerzo de una vacuna de control.

2.1.8.2.3.2 Episodio hipotónico hiporreactivo (HHE)

Se informó un caso relacionado de HHE en un sujeto 7 horas después de la administración de la primera dosis de Hexaxim. Este caso fue evaluado con el nivel 1 de certeza diagnóstica (nivel máximo), utilizando la definición de casos de la colaboración de Brighton. Se presentaron datos de este caso en la sección 2.1.7.1.





No se informaron casos de HHE después de la administración de las vacunas de control.

2.1.8.2.3.3 Convulsiones

Hexaxim

Catorce sujetos experimentaron 2 episodios de convulsiones y 13 episodios de convulsiones febriles en los grupos de Hexaxim o de Hexaxim + placebo de OPV. Todos los casos salvo uno se consideraron graves; ninguno fue considerado como relacionado con la vacunación por el investigador. Ninguno ocurrió dentro de los 3 días siguientes a la vacunación. El tiempo hasta el inicio varió entre el día 8 y el día 184 después de la vacunación. Según el protocolo, ningún sujeto tenía antecedentes personales de convulsiones, pero 2 sujetos tenían antecedentes familiares de convulsiones febriles en hermanos.

De estos 14 sujetos: el sujeto A3L11-005-00010 presentó 2 episodios de convulsiones febriles; el sujeto A3L12-002-00043 tenía antecedentes de microencefalía y experimentó un primer episodio de convulsiones; posteriormente se le diagnosticó epilepsia y craneosinostosis; el sujeto A3L04-002-01108 desarrolló un leve trastorno convulsivo que se consideró no grave, 8 días después de la inyección 3. A dos sujetos adicionales se les diagnosticó epilepsia y síndrome de West (espasmos infantiles), respectivamente 17 días y 59 días después de la vacunación.

Se informaron trastornos convulsivos en un total de 9 pacientes en los grupos de control. Ninguno se consideró relacionado.

Infanrix hexa

Se informaron cuatro casos de convulsiones febriles. Estos eventos ocurrieron entre el día 81 y el día 172 después de la inmunización. Ninguno estaba relacionado.

Además, 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 un día después de la administración de la segunda dosis, que recidivó el mes siguiente. Este evento fue considerado no relacionado por el investigador y relacionado por el patrocinador (no se presenta en la lista).

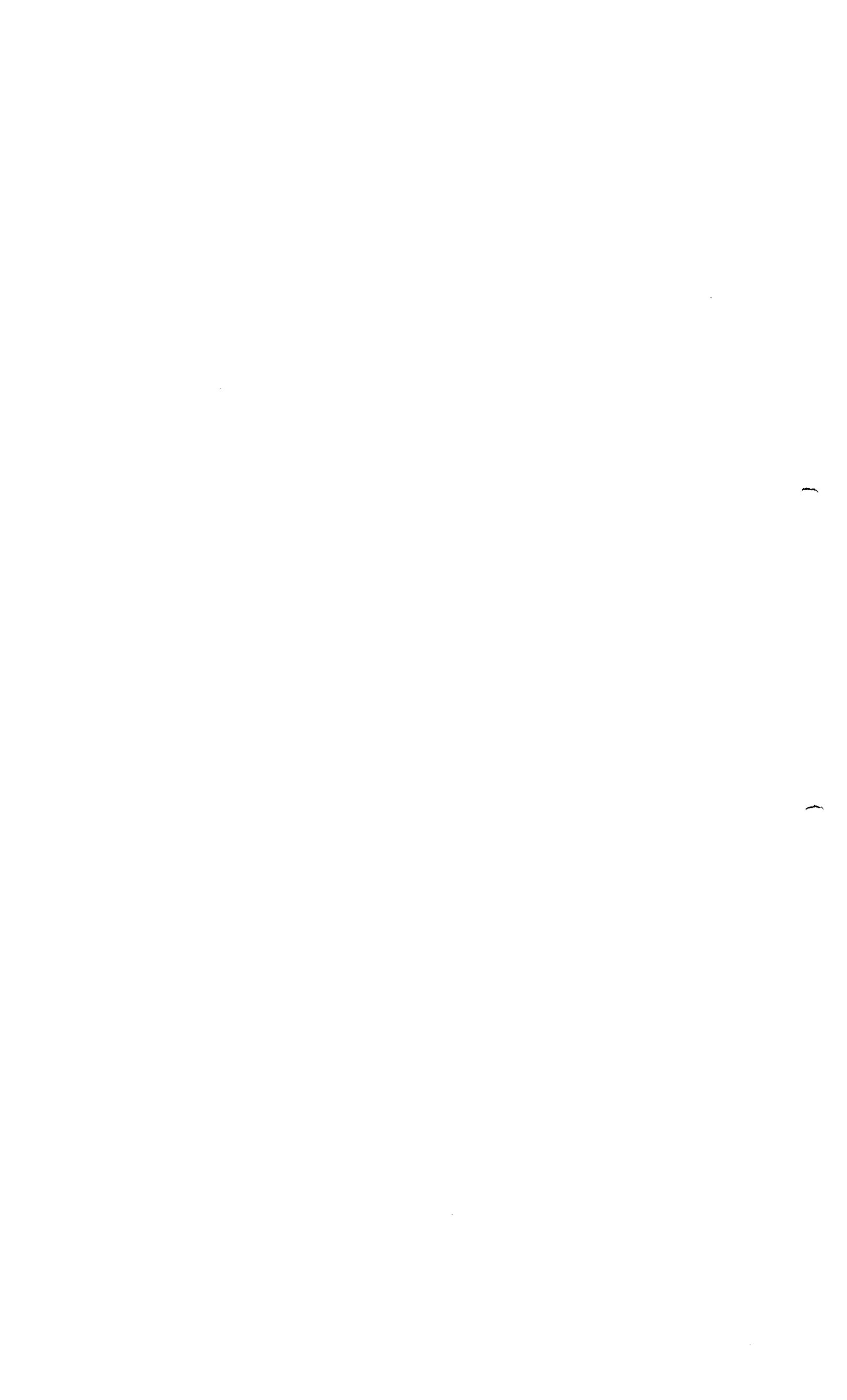
Pentaxim + Engerix B

Se informaron dos casos de convulsiones y uno de convulsiones febriles. Ninguno de estos casos se consideró relacionado con las vacunas del estudio.

Un sujeto presentó 3 presuntas convulsiones, sin confirmación médica; 2 de ellas ocurrieron aproximadamente un mes después de la inyección 1 y después de la inyección 2, respectivamente. El segundo sujeto tenía antecedentes familiares de convulsiones y presentó convulsiones aproximadamente 2 meses después de la inyección 2. El tercer sujeto experimentó convulsiones febriles 10 días después de la segunda inyección.

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

Se informó un caso de convulsiones febriles 90 días después de la inyección 1 de *Tritanrix-HepB/Hib + OPV*. Se consideró que este caso no estaba relacionado.





Se informó un caso de convulsiones febriles 65 días después del refuerzo con CombAct-Hib + Engerix B. Se consideró que este caso no estaba relacionado.

2.1.8.2.3.4 Reacciones anafilácticas

No se identificó ningún caso de anafilaxia, según la definición de la colaboración de Brighton, en los grupos de Hexaxim y de control.

En la sección 2.1.9 se presenta un análisis de las reacciones alérgicas no anafilácticas.

2.1.8.2.3.5 Apnea

Dos sujetos presentaron episodios de apnea en las ramas de Hexaxim. De estos, 1 sujeto aún no había recibido Hexaxim. El segundo paciente sufrió episodios de apnea potencialmente mortales 19 días después de la primera dosis de Hexaxim, en un contexto de tos y rinitis, que podrían explicar la ocurrencia del evento.

Un sujeto presentó apnea inspiratoria un día después de la segunda dosis de Hexaxim y se le diagnosticó espasmo del sollozo. Los espasmos del sollozo se consideran una reacción psíquica inadecuada al estrés y al dolor y siempre tienen un desenlace favorable espontáneo.

En opinión del investigador, ninguno de los casos de apnea estuvo relacionado con Hexaxim.

En el grupo de Tritanrix-HepB/Hib + OPV, un sujeto (del estudio A3L04) presentó dos episodios de disnea secundaria a una cardiopatía congénita acianótica 41 días después de la primera dosis y 41 días después de la segunda dosis. El sujeto se sometió a cirugía para corregir una coartación de la aorta. El investigador consideró que este caso no estaba relacionado.

No se informaron casos de apnea en los grupos de Infanrix hexa, Pentaxim + Engerix B ni CombAct-Hib + Engerix B + OPV.

2.1.8.2.3.6 Afecciones neurológicas graves

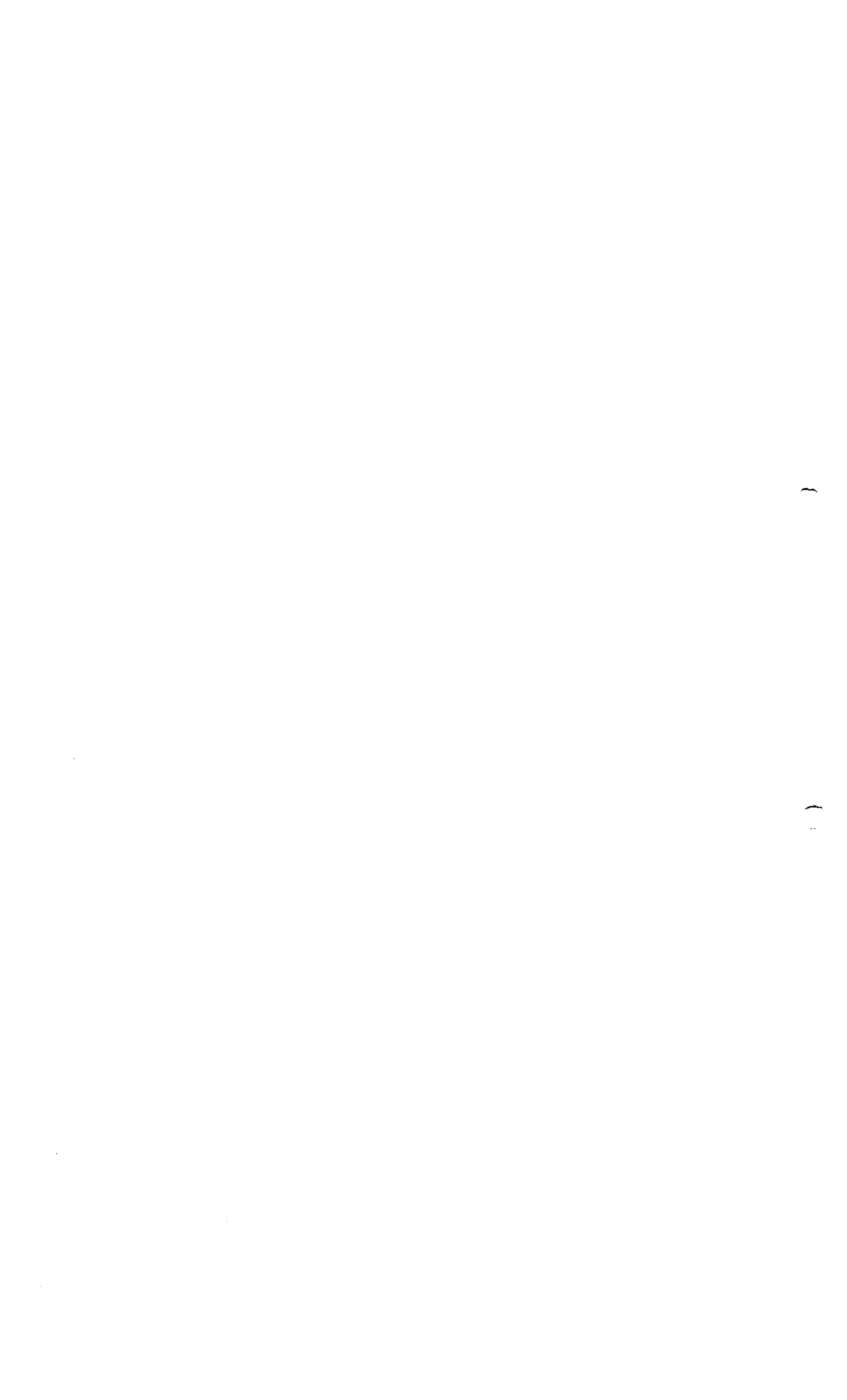
En esta categoría se incluyen trastornos neurológicos como encefalopatía y encefalomiелitis aguda desmielinizante (ADEM)/encefalitis.

No se informaron casos de encefalopatía tras la vacunación con Hexaxim.

No se informaron casos de ADEM después de la administración de Hexaxim o de la vacuna de control.

Dos sujetos contrajeron encefalitis tras la vacunación con Hexaxim: un sujeto presentó encefalitis 53 días después de la vacunación y el segundo sujeto presentó meningoencefalitis 29 días después de la vacunación. Aunque no se identificó el virus causante mediante análisis del líquido cefalorraquídeo (CSF), un caso ocurrió en el contexto de un brote de flavivirus y la rápida recuperación en el plazo de 5 a 9 días fue compatible con la etiología vírica informada o sospechada.

No se informaron casos de encefalopatía/encefalitis en los grupos de Infanrix hexa, Pentaxim + Engerix B ni CombAct-Hib + Engerix B + OPV.





En el grupo de Tritanrix-HepB/Hib + OPV, un sujeto (estudio A3L04) desarrolló meningoencefalitis 154 días después de la primera dosis. El CSF y los hemocultivos dieron positivo para *Streptococcus pneumoniae*. El sujeto se recuperó 32 días después. El investigador consideró que este caso no estaba relacionado. No se informó ningún caso de encefalopatía.

2.1.8.2.3.7 Síndrome de muerte súbita infantil / muerte súbita inexplicable

No se informaron casos de SIDS ni de SUD después de la administración de Hexaxim o de las vacunas de control.

2.1.9 Análisis de eventos adversos por clase de órganos y sistemas o síndrome

El análisis de los AE no solicitados por SOC se describió en secciones previas:

- Los AE no solicitados no graves más frecuentes que se informaron en $\geq 1,0$ % de los sujetos y las AR no solicitadas no graves (AE relacionados) por SOC y PT se presentan en la sección 2.1.13.
- En la sección 2.1.7 se presentan otros SAE por SOC y PT.
- En la sección 2.1.8.2 se presentan los AESI y eventos posiblemente relacionados con AESI identificados como "Otros AE significativos".

Reacciones alérgicas no anafilácticas

Aunque no se identificó ninguna reacción anafiláctica utilizando la definición de casos de la colaboración de Brighton, en toda la agrupación de Hexaxim, un total de 14 sujetos presentaron 15 reacciones relacionadas de tipo alérgico, 12 dentro de los 3 días siguientes a la inmunización y 2 a los 5 y 11 días después de la inmunización, respectivamente. Todos los eventos fueron reversibles y no graves.

Nueve sujetos presentaron reacciones alérgicas localizadas, tras la vacunación con Hexaxim: dermatitis en el lugar de la inyección (n = 1), prurito en el lugar de la inyección (n = 1), sarpullido en el lugar de la inyección (n = 4), urticaria en el lugar de la inyección (n = 2) y vesícula en el lugar de la inyección (n = 1). Cinco sujetos experimentaron reacciones alérgicas sistémicas: sarpullido (n = 1), sarpullido generalizado (n = 1) y sarpullido maculopapuloso (n = 3; 1 sujeto tuvo 2 episodios).

En toda la agrupación de Hexaxim no se observó diferencia alguna entre niños y niñas. La intensidad se evaluó como leve para 10 eventos, moderada para 2 eventos, grave para 2 eventos y estaba ausente para el último evento. La duración de los eventos varió entre 1 y 8 días, y 10 de 15 (66 %) episodios se recuperaron en el plazo de 4 días. La frecuencia de reacciones alérgicas no anafilácticas fue de 3,6 por 1000 sujetos y 12,4 por 10.000 dosis.

En los grupos de control, un total de 6 sujetos que recibieron vacunas wP presentaron 6 eventos relacionados de tipo alérgico y 1 sujeto que recibió Infanrix hexa presentó 1 evento de tipo alérgico. Ninguno de los sujetos que recibieron Pentaxim presentó eventos de tipo alérgico. En cuanto a Hexaxim, la mayoría ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la inmunización. Todos los eventos fueron reversibles y no graves.



2.1.10 Criterios primarios de valoración, estudio de seguridad a gran escala (estudio A3L04)

En la tabla 1.2 se presenta un resumen del diseño del estudio de seguridad a gran escala A3L04.

En este estudio se compararon 3 lotes de Hexaxim con Tritanrix-HepB/Hib + OPV en una serie primaria de 3 dosis administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad a 2133 lactantes latinoamericanos de México y Perú.

El objetivo primario era demostrar que Hexaxim (administrado en este estudio con placebo de OPV) no induce una tasa de incidencia mayor de fiebre alta (definida como $\geq 39,6$ °C, equivalente en temperatura rectal) que Tritanrix-HepB/Hib + OPV tras cualquiera de las 3 vacunaciones.

Los análisis estadísticos utilizados para el objetivo primario fueron los siguientes:

Los índices de fiebre alta durante los primeros 7 días siguientes a cada vacunación se compararon mediante una prueba de no superioridad, utilizando el IC bilateral del 95 % de RRtest/referencia. El límite de no superioridad de RRtest/referencia se estableció en el 3 % y el índice de referencia en el 2 %. La bibliografía publicada presentaba índices de fiebre alta que iban del 2 % al 6 % con Tritanrix-HepB/Hib + OPV. El estudio tuvo en cuenta esta variación definiendo un índice inferior al 6 % con la vacuna Hexaxim como aceptable. Se debía llevar a cabo una prueba de inferioridad si se hallaba que la incidencia de fiebre alta de la vacuna en investigación era no superior a la de la vacuna de control.

2.1.10.1 Resultados obtenidos en el estudio A3L04 para el objetivo primario

Los datos del criterio de valoración de seguridad primario, es decir, la ocurrencia de al menos un episodio de fiebre alta (equivalente en temperatura rectal $\geq 39,6$ °C) observado en los 7 días siguientes a cualquiera de las 3 inyecciones, y el índice de riesgo resultante se resumen para el conjunto SafAS en la tabla 2.70.

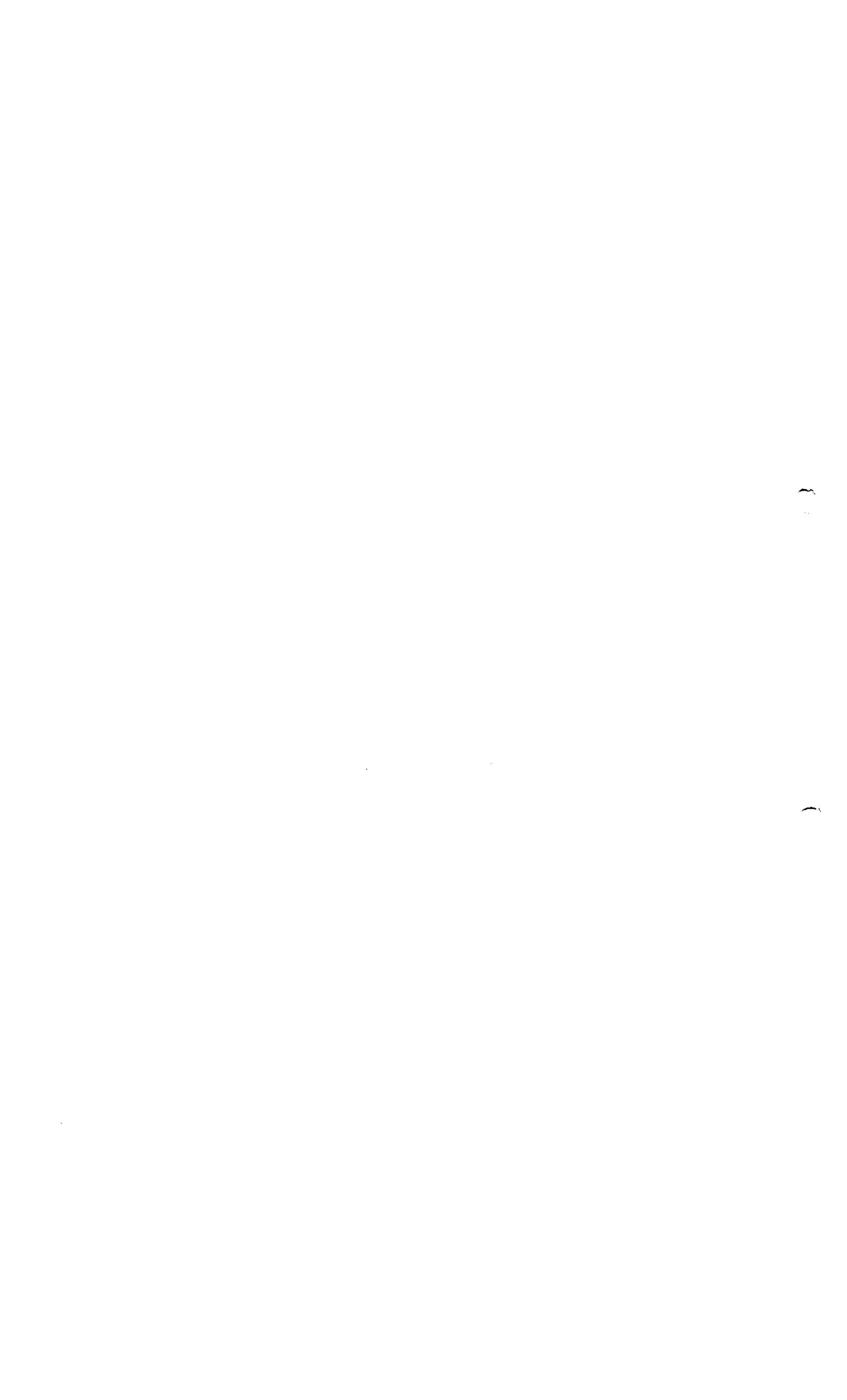




Tabla 2.70: Objetivo primario, resumen de episodios de fiebre alta observados durante el período de 7 días posterior a la inyección; conjunto de análisis de seguridad

Sujetos con al menos un episodio de fiebre alta [†] observada durante el período de 7 días después de la inyección:	Hexaxim (N=1423)			Tritanrix-HepB/Hib+OPV (N=710)			Razón de riesgo [†]	
	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)	Observado	(IC del 95 %) [*]
Después de cualquier dosis	56/1411	4,0	(3,0; 5,1)	39/703	5,5	(4,0; 7,5)	0,715	(0,480; 1,066)
Después de la dosis 1	5/1408	0,4	(0,1; 0,8)	4/703	0,6	(0,2; 1,5)	-	-
Después de la dosis 2	25/1348	1,9	(1,2; 2,7)	15/681	2,2	(1,2; 3,6)	-	-
Después de la dosis 3	26/1328	2,0	(1,3; 2,9)	23/672	3,4	(2,2; 5,1)	-	-

Fuente: sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L04, sección 9, tabla 9.32.

N: número de sujetos analizados según el SafAS.

n: número de sujetos.

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración.

%: los porcentajes y el IC del 95 % se calcularon según los sujetos disponibles para el criterio de valoración.

* El IC se calculó utilizando la aproximación normal de la transformación logarítmica de RR según lo describe Blackwelder (11)

[†] Razón Hexaxim/ Tritanrix-HepB/Hib+OPV

[‡] La fiebre alta se definió como un equivalente de temperatura rectal de $\geq 39,6$ °C.

En el conjunto SafAS, la proporción de sujetos que experimentaron al menos un episodio de fiebre alta en el período de 7 días después de cualquiera de las inyecciones fue mayor de lo esperado (estimada en el 2 %), aunque de todos modos fue relativamente baja y similar en ambos grupos de tratamiento: 4,0 % en el grupo de Hexaxim y 5,5 % en el grupo de Tritanrix-HepB/Hib + OPV (razón de riesgo observado: 0,715; IC bilateral del 95 %: 0,480; 1,066). Dado que el límite superior del IC del 95 % era menor que 3, se cumplió con el criterio de no superioridad. Posteriormente se llevó a cabo una prueba de inferioridad. Dado que el límite superior del IC del 95 % era mayor que 1 (1,066), no se cumplió con el criterio de inferioridad.

2.1.11 Eventos adversos en lotes consecutivos

2.1.11.1 Estudio de uniformidad lote a lote (estudio A3L11)

En la tabla 1.2 se presenta un resumen del estudio de uniformidad lote a lote para el estudio A3L11 y se pueden consultar con mayor detalle en la sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR del estudio A3L11. En la tabla 2.71 se presenta un panorama de las observaciones descriptivas de seguridad para los 3 lotes individuales de Hexaxim analizados.

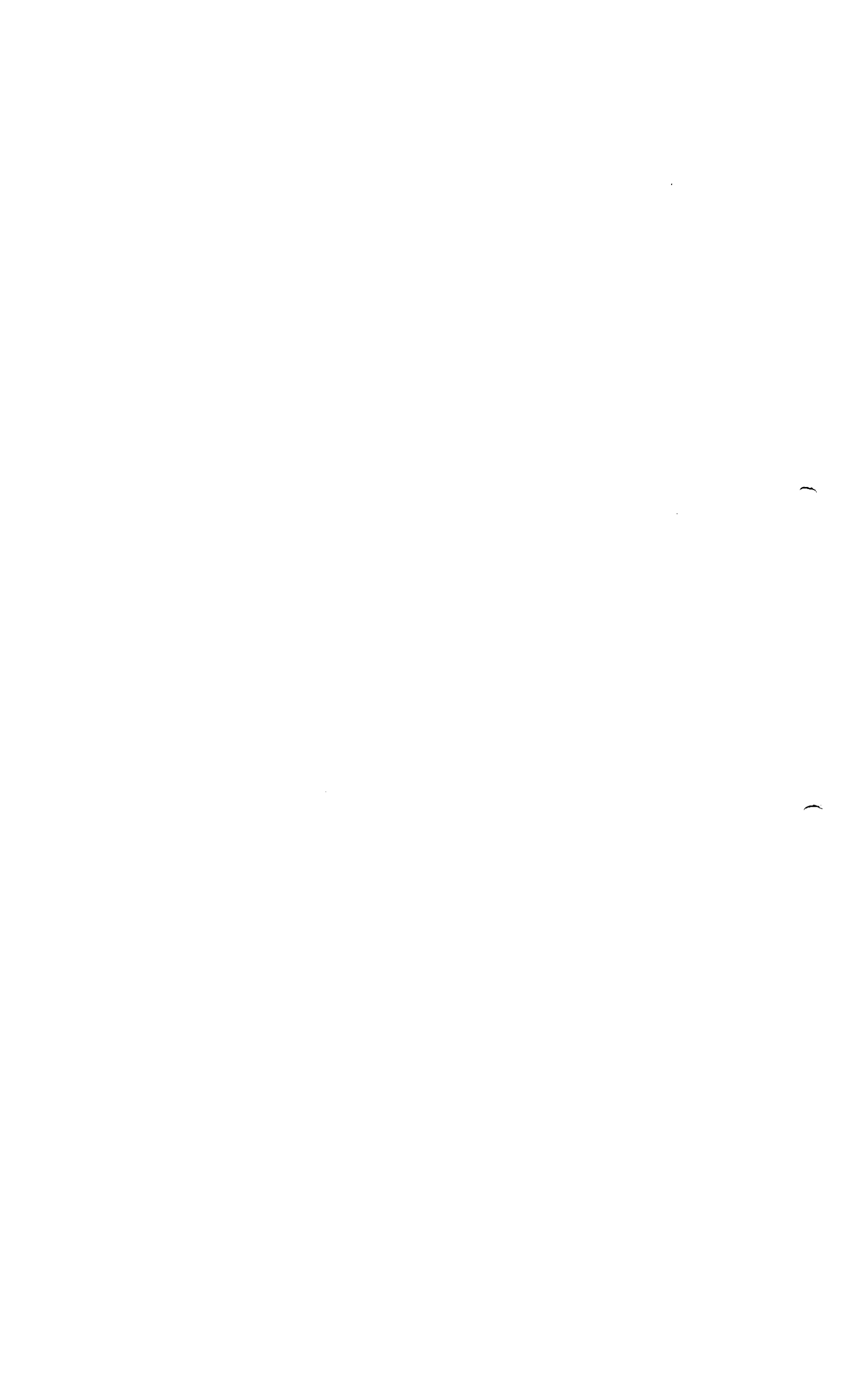




Tabla 2.71: Lotes individuales de Hexaxim: panorama de seguridad tras cualquier inyección de la vacuna primaria, estudio A3L11; conjunto de análisis de seguridad

	Hexaxim Lote 1 (N=337)			Lote Lote 2 (N=345)			Hexaxim Lote 3 (N=340)		
	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)
Sujetos que experimentaron al menos un/una:									
Evento sistémico no solicitado inmediato	0/337	0	[0,0; 1,1]	0/345	0,0	[0,0; 1,1]	0/340	0	[0,0; 1,1]
Reacción sistémica no solicitada inmediata	0/337	0	[0,0; 1,1]	0/345	0,0	[0,0; 1,1]	0/340	0	[0,0; 1,1]
Reacción solicitada	316/325	97,2	[94,8; 98,7]	332/336	98,8	[97,0; 99,7]	321/329	97,6	[95,3; 98,9]
Reacción solicitada en el lugar de la inyección	297/325	91,4	[87,8; 94,2]	320/336	95,2	[92,4; 97,3]	302/329	91,8	[88,3; 94,5]
Reacción sistémica solicitada	301/325	92,6	[89,2; 95,2]	316/336	94,0	[91,0; 96,3]	306/329	93,0	[89,7; 95,5]
Evento no solicitado	135/325	41,5	[36,1; 47,1]	166/336	49,4	[43,9; 54,9]	155/329	47,1	[41,6; 52,7]
Reacción no solicitada	9/325	2,8	[1,3; 5,2]	9/336	2,7	[1,2; 5,0]	5/329	1,5	[0,5; 3,5]
Reacción no solicitada en el lugar de la inyección	9/325	2,8	[1,3; 5,2]	8/336	2,4	[1,0; 4,6]	5/329	1,5	[0,5; 3,5]
Reacción sistémica no solicitada	0/325	0	[0,0; 1,1]	1/336	0,3	[0,0; 1,6]	0/329	0	[0,0; 1,1]
AE que provoca la salida del estudio hasta V06	0/337	0	[0,0; 1,1]	0/345	0	[0,0; 1,1]	2/340	0,6	[0,1; 2,1]
SAE hasta V06*	3/337	0,9	[0,2; 2,6]	3/345	0,9	[0,2; 2,5]	4/340	1,2	[0,3; 3,0]
Muerte hasta V06*	0/337	0	[0,0; 1,1]	0/345	0	[0,0; 1,1]	1/340	0,3	[0,0; 1,6]
SAE durante el período de seguimiento	2/337	0,6	[0,1; 2,1]	2/345	0,6	[0,1; 2,1]	8/340	2,4	[1,0; 4,6]
- Muerte durante el período de seguimiento	0/337	0	[0,0; 1,1]	0/345	0	[0,0; 1,1]	0/340	0	[0,0; 1,1]

Fuente: sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L11, sección 9, tabla 9.53.

N: número de sujetos disponibles para el momento de medición (todos menos los faltantes)

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración

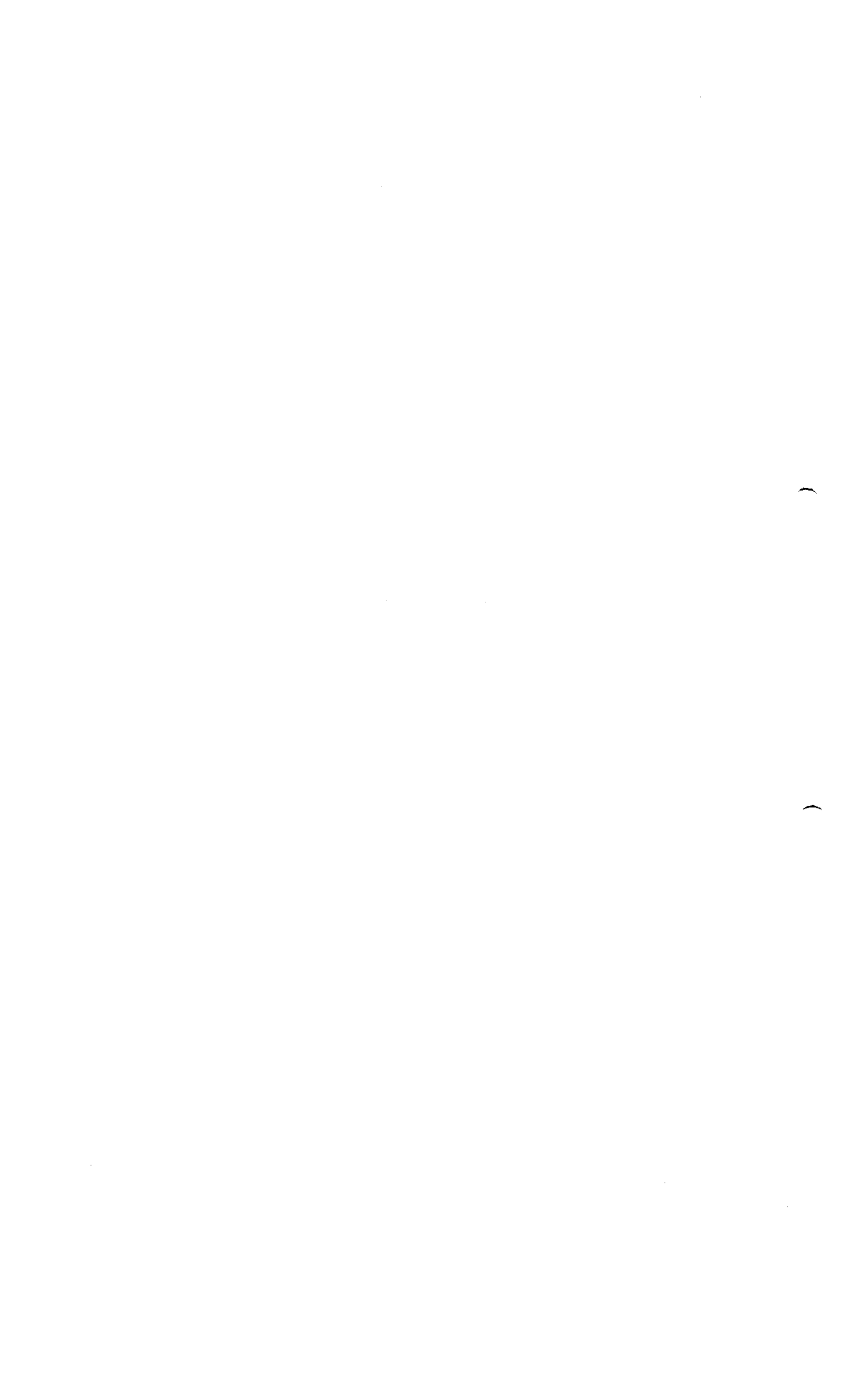
n: número de sujetos

%: los porcentajes y el IC del 95 % se calculan según el número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

* V06 ocurrió entre 30 y 37 días después de la última vacunación.

Nota: esta tabla se creó cuando se estaba realizando el estudio A3L04 y sigue los parámetros de seguridad indicados en el protocolo de A3L04.

Los resultados mostraron que el perfil de seguridad de los 3 lotes de Hexaxim era comparable y proporcionaron confirmación clínica de que el proceso de fabricación utilizado cuando se realizó este estudio para el producto final a granel de la vacuna Hexaxim era uniforme entre 3 lotes de escala industrial, en cuanto a su seguridad.





Se ofrece información más detallada sobre los lotes individuales en 5.3.5. Informes de estudio clínico controlados pertinentes para la indicación propuesta, sección 3.4 del estudio A3L11.

2.1.11.2 Datos de respaldo sobre los lotes consecutivos (estudio A3L04)

Además se evaluaron descriptivamente 3 lotes de Hexaxim en el estudio A3L04 en cuanto a su seguridad. En la tabla 1.2 se presenta un resumen del estudio A3L04 y puede consultar información más detallada en 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, sección 3.5.2.3 del estudio A3L04. En la tabla 2.72 se presenta un panorama de observaciones de seguridad para los 3 lotes individuales de Hexaxim analizados en el estudio A3L04.

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

	Grupo 1A: Hexaxim+OPV Placebo (N=474)			Grupo 1B: Hexaxim+OPV Placebo (N=474)			Grupo 1C: Hexaxim+OPV Placebo (N=475)		
	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)
Sujetos que experimentaron al menos un/una:									
Evento sistémico no solicitado inmediato	0/474	0,0	(0,0; 0,8)	0/474	0,0	(0,0; 0,8)	1/475	0,2	(0,0; 1,2)
Reacción sistémica no solicitada inmediata	0/474	0,0	(0,0; 0,8)	0/474	0,0	(0,0; 0,8)	0/475	0,0	(0,0; 0,8)
Reacción solicitada	468/470	99,6	(98,5; 99,9)	460/470	97,9	(96,1; 99,0)	463/471	98,3	(96,7; 99,3)
Reacción solicitada en el lugar de la inyección	440/470	93,6	(91,0; 95,7)	414/469	88,3	(85,0; 91,0)	417/471	88,5	(85,3; 91,3)
Reacción sistémica solicitada	463/470	98,5	(97,0; 99,4)	452/470	96,2	(94,0; 97,7)	445/471	94,5	(92,0; 96,4)
Evento no solicitado	401/470	85,3	(81,8; 88,4)	412/470	87,7	(84,3; 90,5)	416/471	88,3	(85,1; 91,1)
Reacción no solicitada	56/470	11,9	(9,1; 15,2)	44/470	9,4	(6,9; 12,4)	50/471	10,6	(8,0; 13,8)
Reacción no solicitada en el lugar de la inyección	56/470	11,9	(9,1; 15,2)	44/470	9,4	(6,9; 12,4)	49/471	10,4	(7,8; 13,5)
Reacción sistémica no solicitada	0/470	0,0	(0,0; 0,8)	1/470	0,2	(0,0; 1,2)	1/471	0,2	(0,0; 1,2)
AE que provoca la salida del estudio entre V01 y V06	5/474	1,1	(0,3; 2,4)	2/474	0,4	(0,1; 1,5)	1/475	0,2	(0,0; 1,2)
SAE entre V01 y V06*	17/474	3,6	(2,1; 5,7)	23/474	4,9	(3,1; 7,2)	8/475	1,7	(0,7; 3,3)
Muerte entre V01 y V06*	2/474	0,4	(0,1; 1,5)	1/474	0,2	(0,0; 1,2)	1/475	0,2	(0,0; 1,2)
SAE durante el período de seguimiento	12/474	2,5	(1,3; 4,4)	18/474	3,8	(2,3; 5,9)	13/475	2,7	(1,5; 4,6)
Muerte durante el período de seguimiento	0/474	0,0	(0,0; 0,8)	1/474	0,2	(0,0; 1,2)	0/475	0,0	(0,0; 0,8)

Fuente: sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR del estudio A3L04, sección 9, tabla 9.37.

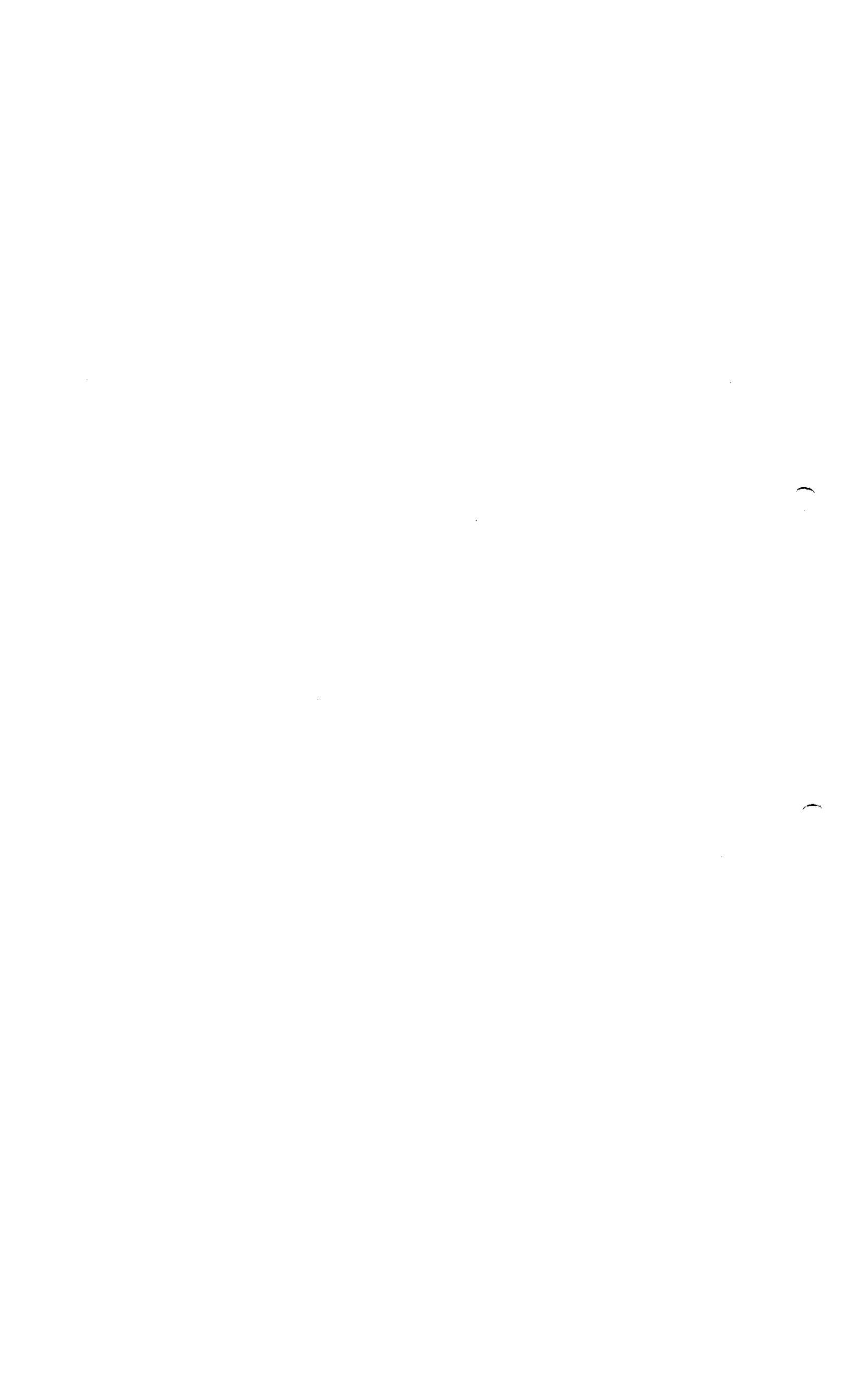
N: número de sujetos analizados según el conjunto de análisis seguridad.

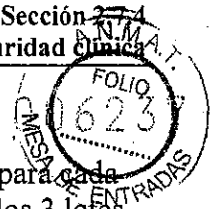
n: número de sujetos

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración

%: los porcentajes y el IC del 95 % se calculan según el número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

* La V01 fue el día 0 y la V06 fue el día 150.





A partir de esta tabla descriptiva, se concluyó, en el estudio A3L04, que los resultados para cada parámetro de seguridad son similares. Por tanto, en cuanto a sus perfiles de seguridad, los 3 lotes separados eran uniformes.

2.1.12 Resúmenes descriptivos

Hubo 13 muertes en los estudios terminados según se describe en la sección 2.1.6: 11 sujetos que recibieron Hexaxim, 1 sujeto que recibió Tritanrix-HepB/Hib + OPV y 1 sujeto que fue aleatorizado a la rama de Hexaxim pero no llegó a recibir ninguna vacuna. Ninguna de estas muertes se consideró relacionada con la vacunación. Se presentan descripciones de las muertes y de cualquier SAE relacionado o no relacionado en el informe de cada estudio individual, que se encuentran en 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, anexo 19 de los estudios A3L04, A3L11 y A3L15.

2.1.13 Conclusiones generales del perfil de seguridad de Hexaxim

En la tabla 2.73 se presentan en orden de frecuencia los AE informados con más frecuencia después de cualquier vacunación primaria o de refuerzo de Hexaxim.

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

	Término preferido de MedDRA para el AE, sin importar su gravedad	%	Término preferido de MedDRA para el AE, sin importar su gravedad	%	Término preferido de MedDRA para el AE, solo SAE	%
	AE solicitados		AE no solicitados		SAE*	
1	Dolor en el lugar de la inyección	82,6	Nasofaringitis (infecciones e infestaciones)	26,1	Gastroenteritis (infecciones e infestaciones)	1,3
2	Irritabilidad	79,5	Faringitis (infecciones e infestaciones)	14,1	Bronquiolitis (infecciones e infestaciones)	0,7
3	Llanto	72,2	Diarrea (trastornos gastrointestinales)	10,0	Bronconeumonía (infecciones e infestaciones)	0,6
4	Induración en el lugar de la inyección (solo A3L01 y A3L02)	63,6	Infección de las vías respiratorias superiores (infecciones e infestaciones)	7,3	Neumonía (infecciones e infestaciones)	0,5
5	Eritema en el lugar de la inyección	62,7	Tos (trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos)	7,2	Convulsión febril (trastornos del sistema nervioso)	0,3
6	Somnolencia	54,9	Pirexia (trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración)	6,3	Obstrucción bronquial (trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos)	0,3
7	Anorexia	49,1	Rinitis (infecciones e infestaciones)	5,9	Neumonía viral (infecciones e infestaciones)	0,2
8	Hinchazón en el lugar de la inyección	46,2	Dolor abdominal (trastornos gastrointestinales)	5,6		
9	Pirexia	42,6	Dermatitis del pañal (trastornos de la piel y del tejido)	5,2		

