

| | | | | | |
|----|--------|------|---|-----|--|
| | | | subcutáneo) | | |
| 10 | Vómito | 35,2 | Gastroenteritis (infecciones e infestaciones) | 4,6 | |

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 25, tabla 143, tabla 248
El símbolo % representa el porcentaje de sujetos que informaron eventos.
* Solo se presentan los SAE experimentados por > 0,1 % de los sujetos.

Para obtener más detalles, vea la sección 2.1.3.1 para las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección, la sección 2.1.3.2 para las reacciones sistémicas solicitadas, la sección 2.1.4 para los AE no graves no solicitados y la sección 2.1.7 para los SAE.

3 Evaluaciones analíticas

El único estudio del plan de desarrollo de Hexaxim que incluyó evaluaciones analíticas fue el estudio de fase I A3L01, en el cual se analizó la bioquímica (creatinina, ALAT, ASAT) y la hematología (recuentos de leucocitos y de plaquetas) de las muestras de sangre extraídas en la preselección y entre 30 y 37 días después del refuerzo de Hexaxim.

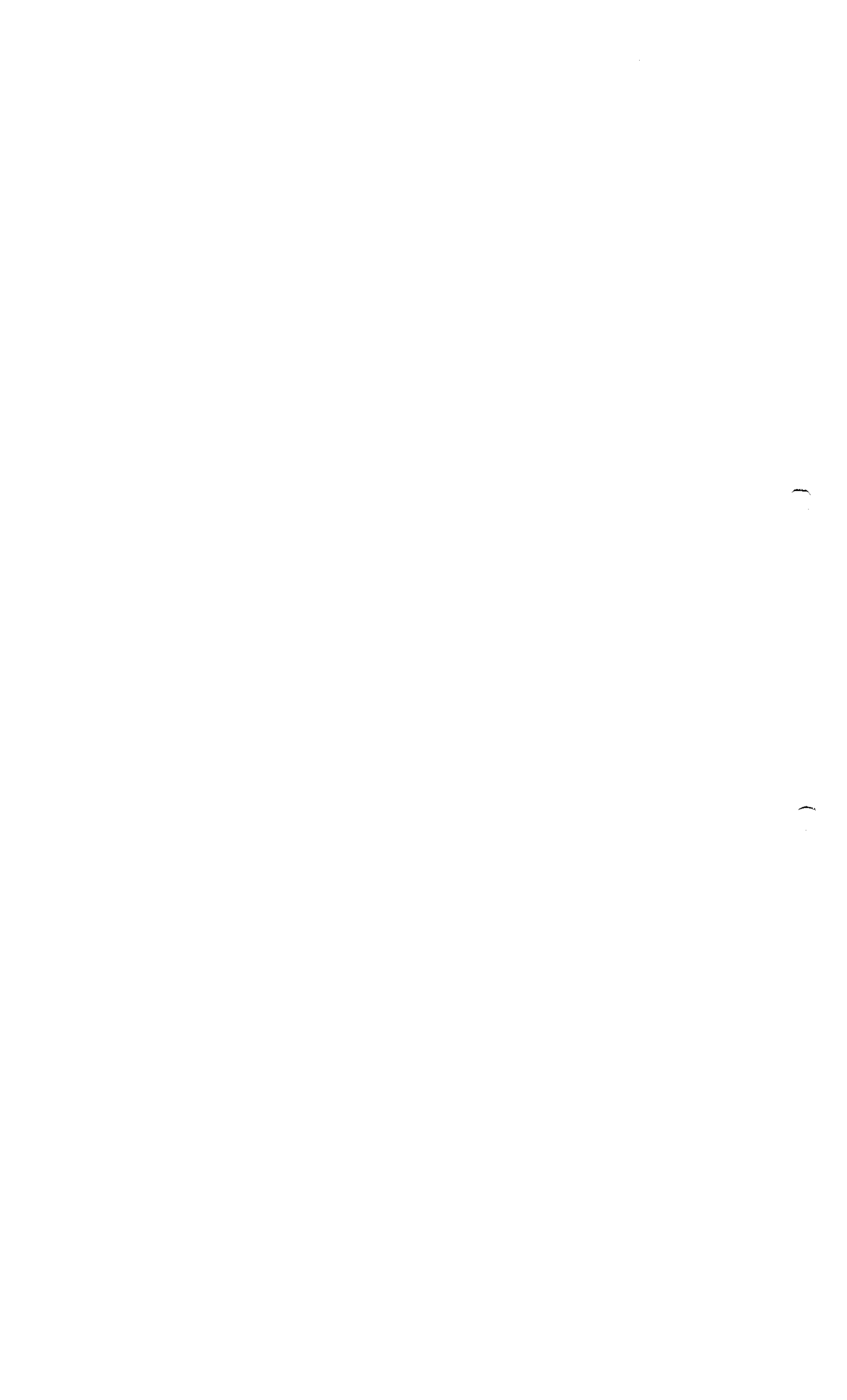
No hubo hallazgo alguno que se considerase clínicamente relevante. En la visita de preselección, todos los parámetros biológicos se encontraban dentro del intervalo normal, para los grupos de Hexaxim y de Hexavac, salvo un sujeto del grupo de Hexaxim (sujeto 001-00009) con bajo (< 10 g/dL) nivel de hemoglobina (8,9 g/dL).

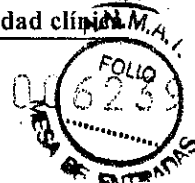
En la V03 (D30 al D37) después de la dosis de refuerzo, 6 sujetos (4 del grupo de Hexaxim y 2 del grupo de Hexavac) presentaron resultados de laboratorio anormales. Un sujeto tenía un nivel de hemoglobina < 10 g/dL: el sujeto 001-00054 tenía 9,4 g/dL y el otro era el sujeto con un nivel de hemoglobina < 10 g/dL en la preselección. Otros dos sujetos tenían cifras de leucocitos > 15 000/mm³ (sujeto 001-00007 = 16 000/mm³ y sujeto 001-00017 = 22 000/mm³). En el grupo de Hexavac, 2 sujetos tenían hemoglobina < 10 g/dL (sujeto 001-00036 = 9,9 g/dL y sujeto 001-00053 = 9,6 g/dL). Ninguno de estos valores fuera de rango era clínicamente relevante a juicio del investigador.

Para información más detallada, consulte la sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, sección 5.3.2 del estudio A3L01. No se llevaron a cabo evaluaciones analíticas en ninguno de los demás estudios mencionados en esta solicitud durante este programa de desarrollo clínico.

4 Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad

La información clínica relevante relacionada con la seguridad de la vacuna se describe en secciones anteriores. No se recopiló información clínica adicional relativa a la seguridad durante el desarrollo clínico del Hexaxim.





5 Seguridad en grupos y situaciones especiales

En esta sección se presentan datos de seguridad para abordar el segundo objetivo del análisis integrado: la descripción del perfil de seguridad de Hexaxim después de cualquier inyección en subgrupos de sujetos en función del sexo, el origen étnico, la vacunación o no contra la hepatitis B al nacer (número de dosis de hepatitis B recibidas) y las vacunaciones concomitantes.

5.1 Factores intrínsecos

5.1.1 Sexo

El efecto del sexo sobre la seguridad se analizó como una posible covariable en el análisis integrado de los estudios de Hexaxim y demostró no tener efecto alguno sobre los resultados.

Los panoramas de seguridad tras cualquier inyección de la serie primaria de Hexaxim y tras la inyección de refuerzo de Hexaxim por sexo se presentan en la tabla 5.1 y en la tabla 5.2, respectivamente.

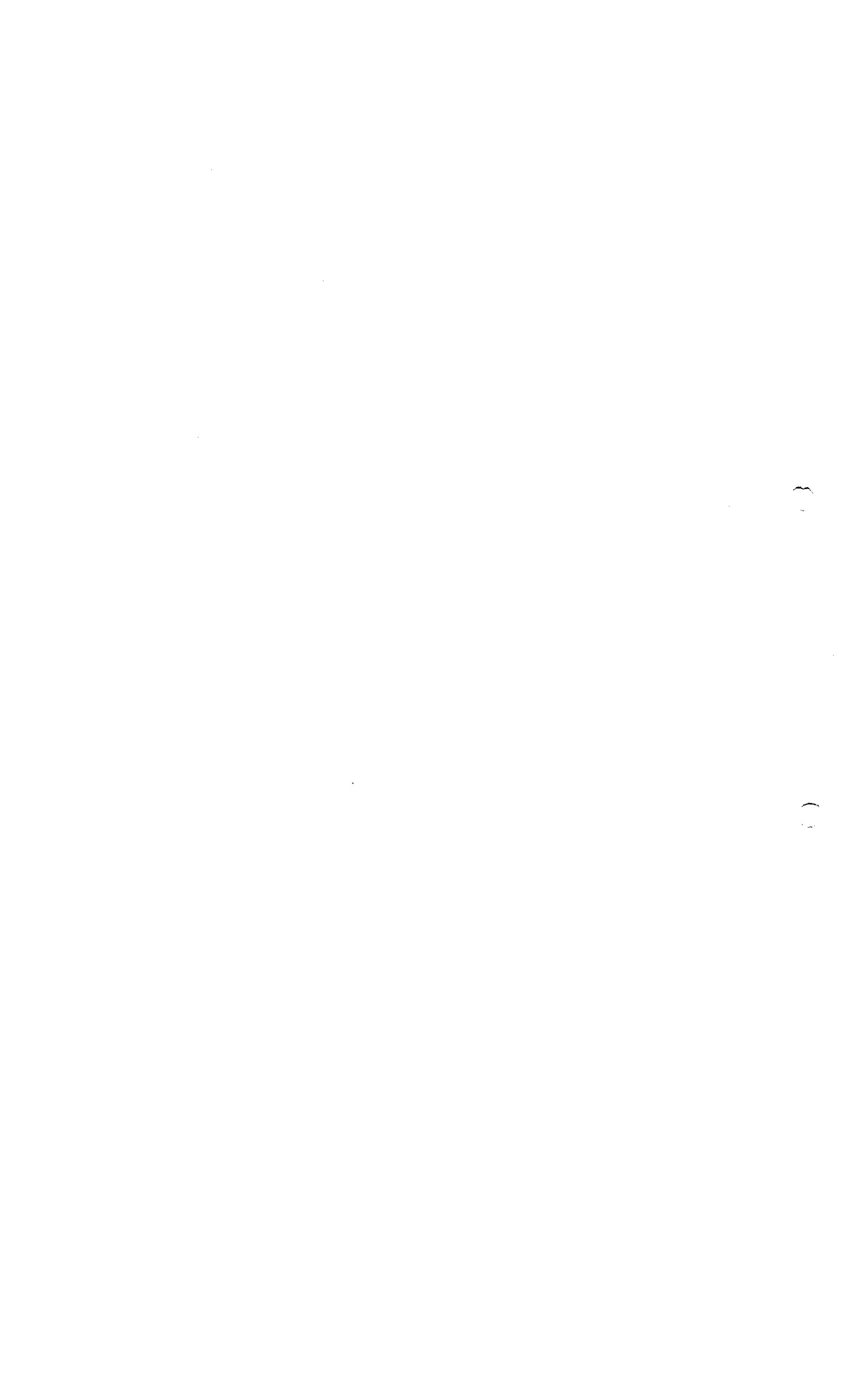
5.1.1.1 Panorama de seguridad

5.1.1.1.1 Serie primaria

El panorama de seguridad después de cualquier inyección primaria de Hexaxim se presenta por sexo en la tabla 5.1.

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

| Sujetos que experimentaron al menos un/una: | Masculino* (N= 1868) | | | Femenino* (N= 1762) | | |
|--|-------------------------|------|---------------|------------------------|------|---------------|
| | n/M | % | (IC del 95 %) | n/M | % | (IC del 95 %) |
| AE inmediato no solicitado | 1/1868 | 0,1 | (0,0; 0,3) | 1/1762 | 0,1 | (0,0; 0,3) |
| AR inmediata no solicitada | 0/1868 | 0,0 | (0,0; 0,2) | 0/1762 | 0,0 | (0,0; 0,2) |
| Reacción solicitada | 1778/1835 | 96,9 | (96,0; 97,6) | 1681/1740 | 96,6 | (95,6; 97,4) |
| Reacción solicitada en el lugar de la inyección | 1657/1835 | 90,3 | (88,9; 91,6) | 1561/1740 | 89,7 | (88,2; 91,1) |
| Reacción sistémica solicitada | 1689/1835 | 92,0 | (90,7; 93,2) | 1610/1739 | 92,6 | (91,2; 93,8) |
| AE no solicitado | 1220/1868 | 65,3 | (63,1; 67,5) | 1111/1762 | 63,1 | (60,8; 65,3) |
| AR no solicitada | 99/1868 | 5,3 | (4,3; 6,4) | 120/1762 | 6,8 | (5,7; 8,1) |
| AE no grave, no solicitado | 1208/1868 | 64,7 | (62,5; 66,8) | 1102/1762 | 62,5 | (60,2; 64,8) |
| AR no grave, no solicitada | 99/1868 | 5,3 | (4,3; 6,4) | 119/1762 | 6,8 | (5,6; 8,0) |
| AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección | 95/1868 | 5,1 | (4,1; 6,2) | 109/1762 | 6,2 | (5,1; 7,4) |
| AE sistémico no grave, no solicitado | 1196/1868 | 64,0 | (61,8; 66,2) | 1082/1762 | 61,4 | (59,1; 63,7) |
| AR sistémica no grave, no solicitada | 5/1868 | 0,3 | (0,1; 0,6) | 10/1762 | 0,6 | (0,3; 1,0) |





| Sujetos que experimentaron al menos un/una: | Masculino* (N= 1868) | | | Femenino* (N= 1762) | | |
|--|-------------------------|-----|---------------|------------------------|-----|---------------|
| | n/M | % | (IC del 95 %) | n/M | % | (IC del 95 %) |
| AE que provoca la salida del estudio† | 4/1868 | 0,2 | (0,1; 0,5) | 10/1762 | 0,6 | (0,3; 1,0) |
| SAE sin período de seguimiento de 6 meses‡ | 41/1868 | 2,2 | (1,6; 3,0) | 29/1762 | 1,6 | (1,1; 2,4) |
| SAE con período de seguimiento de 6 meses | 115/1868 | 6,2 | (5,1; 7,3) | 71/1762 | 4,0 | (3,2; 5,1) |
| Muerte con período de seguimiento de 6 meses | 2/1868 | 0,1 | (0,0; 0,4) | 7/1762 | 0,4 | (0,2; 0,8) |

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 259.

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.

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

‡ Los SAE sin período de seguimiento de 6 meses son aquellos que ocurrieron entre los 28 y 30 días después de la vacunación.

Tras cualquier dosis primaria de Hexaxim recibida, no hay diferencia entre los sujetos de sexo masculino o femenino en cuanto a la seguridad. Los resultados para cada parámetro de seguridad se informaron a frecuencias observadas similares.

5.1.1.1.2 Refuerzo

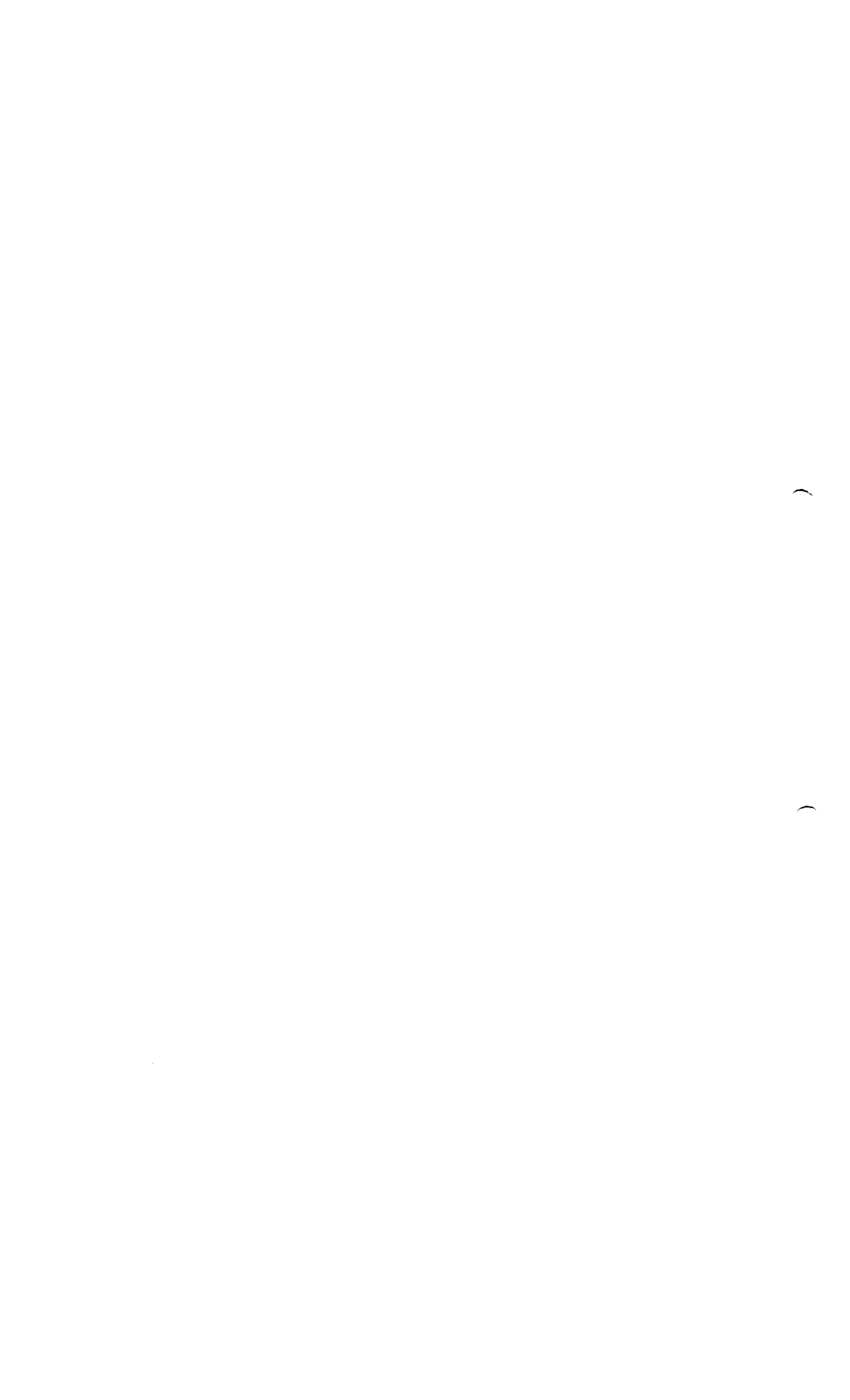
El panorama de seguridad después de un refuerzo de Hexaxim se presenta por sexo en la tabla 5.2.

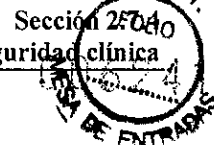
Tabla 5.2: Panorama de seguridad tras la vacunación de refuerzo de Hexaxim, por sexo; conjunto de análisis de seguridad

| Sujetos que experimentaron al menos un/una: | Masculino* (N= 769) | | | Femenino* (N= 742) | | |
|--|------------------------|------|---------------|-----------------------|------|---------------|
| | n/M | % | (IC del 95 %) | n/M | % | (IC del 95 %) |
| AE inmediato no solicitado | 0/769 | 0,0 | (0,0; 0,5) | 0/742 | 0,0 | (0,0; 0,5) |
| AR inmediata no solicitada | 0/769 | 0,0 | (0,0; 0,5) | 0/742 | 0,0 | (0,0; 0,5) |
| Reacción solicitada | 628/756 | 83,1 | (80,2; 85,7) | 604/730 | 82,7 | (79,8; 85,4) |
| Reacción solicitada en el lugar de la inyección | 540/756 | 71,4 | (68,1; 74,6) | 538/730 | 73,7 | (70,3; 76,9) |
| Reacción sistémica solicitada | 523/756 | 69,2 | (65,8; 72,5) | 500/730 | 68,5 | (65,0; 71,9) |
| AE no solicitado | 172/769 | 22,4 | (19,5; 25,5) | 150/742 | 20,2 | (17,4; 23,3) |
| AR no solicitada | 12/769 | 1,6 | (0,8; 2,7) | 7/742 | 0,9 | (0,4; 1,9) |
| AE no grave, no solicitado | 171/769 | 22,2 | (19,3; 25,3) | 148/742 | 19,9 | (17,1; 23,0) |
| AR no grave, no solicitada | 12/769 | 1,6 | (0,8; 2,7) | 7/742 | 0,9 | (0,4; 1,9) |
| AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección | 11/769 | 1,4 | (0,7; 2,5) | 6/742 | 0,8 | (0,3; 1,8) |
| AE sistémico no grave, no solicitado | 163/769 | 21,2 | (18,4; 24,3) | 146/742 | 19,7 | (16,9; 22,7) |
| AR sistémica no grave, no solicitada | 1/769 | 0,1 | (0,0; 0,7) | 1/742 | 0,1 | (0,0; 0,7) |
| AE que provoca la salida del estudio† | 0/769 | 0,0 | (0,0; 0,5) | 0/742 | 0,0 | (0,0; 0,5) |
| SAE sin período de seguimiento de 6 meses‡ | 1/769 | 0,1 | (0,0; 0,7) | 2/742 | 0,3 | (0,0; 1,0) |

Roxana Montemilone
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

Christian Dominguez
CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





| | Masculino* (N= 769) | | | Femenino* (N= 742) | | |
|--|------------------------|-----|---------------|-----------------------|-----|---------------|
| | n/M | % | (IC del 95 %) | n/M | % | (IC del 95 %) |
| Sujetos que experimentaron al menos un/una: | | | | | | |
| SAE con periodo de seguimiento de 6 meses | 9/769 | 1,2 | (0,5; 2,2) | 9/742 | 1,2 | (0,6; 2,3) |
| Muerte con periodo de seguimiento de 6 meses | 0/769 | 0,0 | (0,0; 0,5) | 0/742 | 0,0 | (0,0; 0,5) |

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 260.

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.

* A3L01, A3L15, A3L21, A3L22.

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

‡ Los SAE sin periodo de seguimiento de 6 meses son aquellos que ocurrieron entre los 28 y 30 días después de la vacunación.

Los SAE sin periodo de seguimiento de 6 meses son aquellos que ocurrieron entre los 28 y 30 días después de la vacunación.

No se observaron diferencias entre niños y niñas en cuanto a la seguridad tras una dosis de refuerzo de Hexaxim, independientemente de la vacuna recibida en la serie primaria. Los índices de cada parámetro de seguridad fueron similares.

Los resultados de los análisis adicionales de las reacciones solicitadas y de los AE no solicitados tras la vacunación primaria y de refuerzo con Hexaxim por sexo se hallan en 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 261, tabla 262, tabla 263, tabla 264, tabla 265 y tabla 266. Estos datos confirman que no hubo diferencia para ninguno de estos parámetros de seguridad en lo referente al sexo.

5.1.2 Origen étnico

El efecto del origen étnico sobre la seguridad se analizó como una posible covariable en el análisis integrado de Hexaxim. Aunque se observan diferencias entre orígenes étnicos, esta diferencia para esta covariable demostró carecer de efecto alguno sobre el perfil de seguridad.

Los estudios clínicos se llevaron a cabo en:

- África: Sudáfrica (A3L15 ps y A3L15 bo).
- Asia: Tailandia (A3L12).
- Europa: Turquía (A3L10 y A3L22).
- América Latina: Argentina (A3L01 y A3L02), México (A3L04, A3L11 y A3L21) y Perú (A3L17).

Se recabó el origen étnico de los sujetos de todos los estudios clínicos, con la excepción de los estudios A3L01 y A3L02 (ambos estudios se llevaron a cabo en Argentina, donde la población es principalmente hispana).

La tabla 5.3 se presenta la distribución del origen étnico para cada estudio.

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

| Estudio: | Asiático | | Negro | | Caucásico | | Hispano | |
|----------|----------|-----|--------|-----|-----------|-------|-----------|------|
| | n/M | % | n/M | % | n/M | % | n/M | % |
| A3L04 | 0/1423 | 0,0 | 0/1423 | 0,0 | 1/1423 | 0,1 | 1422/1423 | 99,9 |
| A3L10 | 0/155 | 0,0 | 0/155 | 0,0 | 155/155 | 100,0 | 0/155 | 0,0 |



| Estudio: | Asiático | | Negro | | Caucásico | | Hispano | |
|----------|----------|-------|---------|------|-----------|-------|-----------|-------|
| | n/M | % | n/M | % | n/M | % | n/M | % |
| A3L11 | 0/1022 | 0,0 | 0/1022 | 0,0 | 0/1022 | 0,0 | 1022/1022 | 100,0 |
| A3L12 | 205/205 | 100,0 | 0/205 | 0,0 | 0/205 | 0,0 | 0/205 | 0,0 |
| A3L15 | 2/379 | 0,5 | 376/379 | 99,2 | 1/379 | 0,3 | 0/379 | 0,0 |
| A3L17 | 0/132 | 0,0 | 0/132 | 0,0 | 0/132 | 0,0 | 132/132 | 100,0 |
| A3L21 | 0/881 | 0,0 | 0/881 | 0,0 | 0/881 | 0,0 | 881/881 | 100,0 |
| A3L22 | 0/252 | 0,0 | 0/252 | 0,0 | 252/252 | 100,0 | 0/252 | 0,0 |

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 267.

n: número de sujetos.

M: número total de sujetos con datos disponibles.

%: los porcentajes se calculan según los sujetos que recibieron al menos una dosis de la vacuna.

El origen étnico no se recabó en los estudios A3L01 y A3L02.

En general, se obtuvieron datos del origen étnico de 3554 sujetos (91 % de la población expuesta).

El origen étnico hispano es el que está representado de forma predominante, con 2689 sujetos (69,0 %).

5.1.2.1 Panorama de seguridad

5.1.2.1.1 Serie primaria y refuerzo

El panorama de seguridad después de cualquier dosis primaria de Hexaxim se presenta por origen étnico en la tabla 5.4.

El panorama de seguridad después del refuerzo de Hexaxim se presenta por origen étnico en la tabla 5.5.

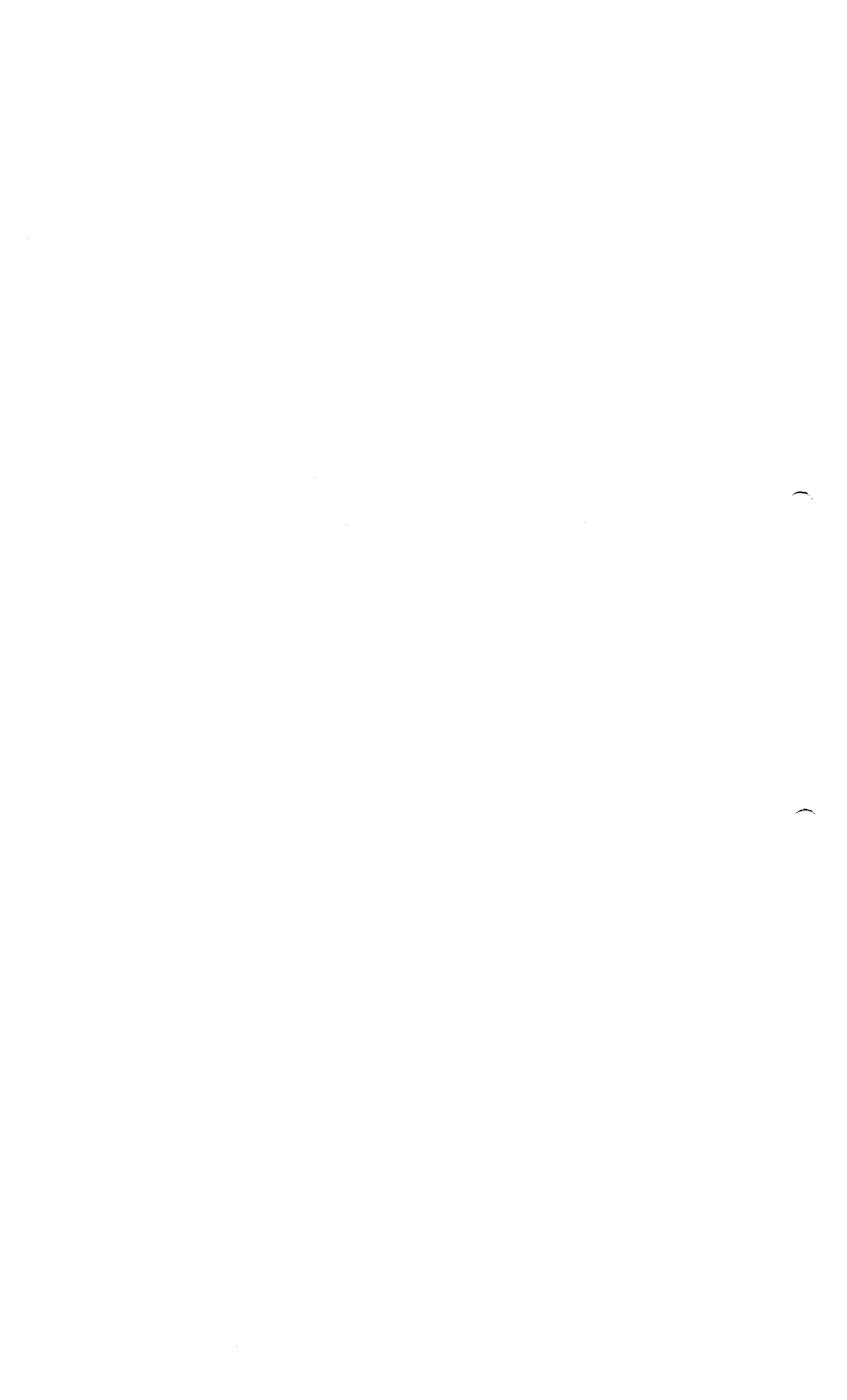


Tabla 5.4: Panorama de seguridad tras cualquier vacunación primaria con Hexaxim, por origen étnico; conjunto de análisis de seguridad

| | Asiático* (N= 207) | | Negro* (N= 375) | | Caucásico* (N= 157) | | Hispano* (N= 2576) | |
|--|-----------------------|----------------------|--------------------|----------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | n/M | % (IC del 95 %) | n/M | % (IC del 95 %) | n/M | % (IC del 95 %) | n/M | % (IC del 95 %) |
| Sujetos que experimentaron al menos un/una: | | | | | | | | |
| AE inmediato no solicitado | 0/207 | 0,0 (0,0; 1,8) | 1/375 | 0,3 (0,0; 1,5) | 0/157 | 0,0 (0,0; 2,3) | 1/2576 | < 0,1 (0,0; 0,2) |
| AR inmediata no solicitada | 0/207 | 0,0 (0,0; 1,8) | 0/375 | 0,0 (0,0; 1,0) | 0/157 | 0,0 (0,0; 2,3) | 0/2576 | 0,0 (0,0; 0,1) |
| Reacción solicitada | 203/207 | 98,1 (95,1; 99,5) | 356/368 | 96,7 (94,4; 98,3) | 129/155 | 83,2 (76,4; 88,7) | 2468/2531 | 97,5 (96,8; 98,1) |
| Reacción solicitada en el lugar de la inyección | 189/207 | 91,3 (86,6; 94,8) | 334/368 | 90,8 (87,3; 93,5) | 109/155 | 70,3 (62,5; 77,4) | 2303/2531 | 91,0 (89,8; 92,1) |
| Reacción sistémica solicitada | 196/207 | 94,7 (90,7; 97,3) | 331/367 | 90,2 (86,7; 93,0) | 118/155 | 76,1 (68,6; 82,6) | 2372/2531 | 93,7 (92,7; 94,6) |
| AE no solicitado | 137/207 | 66,2 (59,3; 72,6) | 231/375 | 61,6 (56,5; 66,5) | 23/157 | 14,6 (9,5; 21,2) | 1796/2576 | 69,7 (67,9; 71,5) |
| AR no solicitada | 5/207 | 2,4 (0,8; 5,5) | 19/375 | 5,1 (3,1; 7,8) | 0/157 | 0,0 (0,0; 2,3) | 183/2576 | 7,1 (6,1; 8,2) |
| AE no grave, no solicitado | 136/207 | 65,7 (58,8; 72,1) | 225/375 | 60,0 (54,8; 65,0) | 21/157 | 13,4 (8,5; 19,7) | 1790/2576 | 69,5 (67,7; 71,3) |
| AR no grave, no solicitada | 5/207 | 2,4 (0,8; 5,5) | 19/375 | 5,1 (3,1; 7,8) | 0/157 | 0,0 (0,0; 2,3) | 182/2576 | 7,1 (6,1; 8,1) |
| AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección | 2/207 | 1,0 (0,1; 3,4) | 16/375 | 4,3 (2,5; 6,8) | 0/157 | 0,0 (0,0; 2,3) | 180/2576 | 7,0 (6,0; 8,0) |
| AE sistémico no grave, no solicitado | 134/207 | 64,7 (57,8; 71,2) | 220/375 | 58,7 (53,5; 63,7) | 21/157 | 13,4 (8,5; 19,7) | 1768/2576 | 68,6 (66,8; 70,4) |
| AR sistémica no grave, no solicitada | 3/207 | 1,4 (0,3; 4,2) | 4/375 | 1,1 (0,3; 2,7) | 0/157 | 0,0 (0,0; 2,3) | 2/2576 | 0,1 (0,0; 0,3) |
| AE que provoca la salida del estudio† | 2/207 | 1,0 (0,1; 3,4) | 2/375 | 0,5 (0,1; 1,9) | 0/157 | 0,0 (0,0; 2,3) | 10/2576 | 0,4 (0,2; 0,7) |
| SAE sin período de seguimiento de 6 meses‡ | 2/207 | 1,0 (0,1; 3,4) | 11/375 | 2,9 (1,5; 5,2) | 2/157 | 1,3 (0,2; 4,5) | 41/2576 | 1,6 (1,1; 2,2) |
| SAE con período de seguimiento de 6 meses | 19/207 | 9,2 (5,6; 14,0) | 30/375 | 8,0 (7,5; 13,9) | 2/157 | 1,3 (0,2; 4,5) | 116/2576 | 4,5 (3,7; 5,4) |
| Muerte con período de seguimiento de 6 meses | 0/207 | 0,0 (0,0; 1,8) | 3/375 | 0,8 (0,2; 2,3) | 0/157 | 0,0 (0,0; 2,3) | 6/2576 | 0,2 (0,1; 0,5) |

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 269.

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.

* A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15, A3L17 (el origen étnico no se recopiló en A3L02).

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

‡ Los SAE sin período de seguimiento de 6 meses son aquellos que ocurrieron entre los 28 y 30 días después de la vacunación.

ROXANA MILNE MILLONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



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

| | Asiático* (N= 2) | | Negro* (N= 343) | | Caucásico* (N= 253) | | Hispano* (N= 881) | |
|--|---------------------|------------------------|--------------------|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | n/M | % (IC del 95 %) | n/M | % (IC del 95 %) | n/M | % (IC del 95 %) | n/M | % (IC del 95 %) |
| Sujetos que experimentaron al menos un/una: | | | | | | | | |
| AE inmediato no solicitada | 0/2 | 0,0 (0,0; 84,2) | 0/343 | 0,0 (0,0; 1,1) | 0/253 | 0,0 (0,0; 1,4) | 0/881 | 0,0 (0,0; 0,4) |
| AR inmediata no solicitada | 0/2 | 0,0 (0,0; 84,2) | 0/343 | 0,0 (0,0; 1,1) | 0/253 | 0,0 (0,0; 1,4) | 0/881 | 0,0 (0,0; 0,4) |
| Reacción solicitada | 2/2 | 100,0 (15,8; 100,0) | 279/341 | 81,8 (77,3; 85,8) | 162/233 | 69,5 (63,2; 75,4) | 769/878 | 87,6 (85,2; 89,7) |
| Reacción solicitada en el lugar de la inyección | 2/2 | 100,0 (15,8; 100,0) | 242/341 | 71,0 (65,8; 75,7) | 134/233 | 57,5 (50,9; 63,9) | 684/878 | 77,9 (75,0; 80,6) |
| Reacción sistémica solicitada | 2/2 | 100,0 (15,8; 100,0) | 229/341 | 67,2 (61,9; 72,1) | 140/233 | 60,1 (53,5; 66,4) | 638/878 | 72,7 (69,6; 75,6) |
| AE no solicitada | 0/2 | 0,0 (0,0; 84,2) | 109/343 | 31,8 (26,9; 37,0) | 40/253 | 15,8 (11,5; 20,9) | 159/881 | 18,0 (15,6; 20,7) |
| AR no solicitada | 0/2 | 0,0 (0,0; 84,2) | 5/343 | 1,5 (0,5; 3,4) | 2/253 | 0,8 (0,1; 2,8) | 9/881 | 1,0 (0,5; 1,9) |
| AE no grave, no solicitada | 0/2 | 0,0 (0,0; 84,2) | 106/343 | 30,9 (26,1; 36,1) | 40/253 | 15,8 (11,5; 20,9) | 159/881 | 18,0 (15,6; 20,7) |
| AR no grave, no solicitada | 0/2 | 0,0 (0,0; 84,2) | 5/343 | 1,5 (0,5; 3,4) | 2/253 | 0,8 (0,1; 2,8) | 9/881 | 1,0 (0,5; 1,9) |
| AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección | 0/2 | 0,0 (0,0; 84,2) | 4/343 | 1,2 (0,3; 3,0) | 2/253 | 0,8 (0,1; 2,8) | 9/881 | 1,0 (0,5; 1,9) |
| AE sistémico no grave, no solicitada | 0/2 | 0,0 (0,0; 84,2) | 104/343 | 30,3 (25,5; 35,5) | 38/253 | 15,0 (10,9; 20,0) | 154/881 | 17,5 (15,0; 20,2) |
| AR sistémica no grave, no solicitada | 0/2 | 0,0 (0,0; 84,2) | 1/343 | 0,3 (0,0; 1,6) | 0/253 | 0,0 (0,0; 1,4) | 0/881 | 0,0 (0,0; 0,4) |
| AE que provoca la salida del estudio† | 0/2 | 0,0 (0,0; 84,2) | 0/343 | 0,0 (0,0; 1,1) | 0/253 | 0,0 (0,0; 1,4) | 0/881 | 0,0 (0,0; 0,4) |
| SAE sin período de seguimiento de 6 meses‡ | 0/2 | 0,0 (0,0; 84,2) | 3/343 | 0,9 (0,2; 2,5) | 0/253 | 0,0 (0,0; 1,4) | 0/881 | 0,0 (0,0; 0,4) |
| SAE con período de seguimiento de 6 meses | 0/2 | 0,0 (0,0; 84,2) | 9/343 | 2,6 (1,2; 4,9) | 6/253 | 2,4 (0,9; 5,1) | 3/881 | 0,3 (0,1; 1,0) |
| Muerte con período de seguimiento de 6 meses | 0/2 | 0,0 (0,0; 84,2) | 0/343 | 0,0 (0,0; 1,1) | 0/253 | 0,0 (0,0; 1,4) | 0/881 | 0,0 (0,0; 0,4) |

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 270.

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

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

† A3L15, A3L21, A3L22 (el origen étnico no se recopiló en A3L01).

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

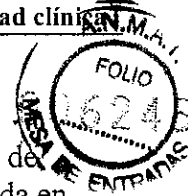
Los SAE sin período de seguimiento de 6 meses son aquellos que ocurrieron entre los 28 y 30 días después de la vacunación.

ROXANA MONTENEGRO
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







Cuando se examina el análisis integrado del origen étnico para cualquier dosis primaria o de refuerzo de Hexaxim recibida, hubo una diferencia en la frecuencia de seguridad informada en función del origen étnico. Aunque se observan diferencias entre orígenes étnicos, estas diferencias para esta covariable demostraron carecer de efecto alguno con posible relevancia clínica sobre el perfil de seguridad. Para las dosis primarias, los asiáticos, negros o hispanos tuvieron una frecuencia de seguridad informada similar. Inesperadamente, se observó una frecuencia más baja de eventos solicitados y no solicitados en la población caucásica de Turquía, especialmente para AE no solicitados. No obstante, hubo un porcentaje mayor de reacciones solicitadas de grado 3 en la población caucásica (16,3 %), en comparación con otros orígenes étnicos (0,0 %, 9,7 % y 9,2 % para los sujetos asiáticos, negros e hispanos, respectivamente; vea 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 272).

Los análisis integrados adicionales para reacciones solicitadas y AE no solicitados por origen étnico, que se encuentran en 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tablas 271-294, muestran una tendencia similar. No obstante, en el estudio primario turco A3L10 (vea 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, sección 7 del estudio A3L10), Hexaxim y las vacunas de control Pentaxim + Engerix B mostraron perfiles de seguridad similares. No surgieron problemas de seguridad con posible relevancia clínica cuando se analizaron los diferentes orígenes étnicos, al reconocer el tamaño limitado de la muestra para cada grupo étnico.

Para la dosis de refuerzo, la población asiática era pequeña (N = 2). Los sujetos de origen étnico negro o hispano tenían una frecuencia más elevada de reacciones solicitadas en comparación con los caucásicos. Además, la frecuencia de AE no solicitados informados fue máxima para sujetos negros, en comparación con los caucásicos o hispanos.

5.2 Factores extrínsecos

5.2.1 Hábitos nutricionales

No se aplica.

5.2.2 Vacunación contra hepatitis B al nacer

Se evaluó también la seguridad de Hexaxim en función del número de dosis de vacuna contra la hepatitis B recibidas (3, 4 o 5 dosis), que dependía de si los sujetos habían sido vacunados contra la Hep B al nacer y si habían recibido un refuerzo con una vacuna que contuviera hepatitis B.

5.2.2.1 Serie primaria

En la tabla 5.6 se presenta un panorama de seguridad de la serie primaria de Hexaxim en función de si los sujetos recibieron 3 ó 4 dosis de vacuna contra Hep B.

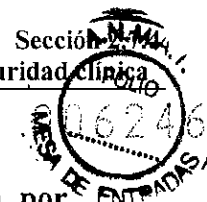


Tabla 5.6: Panorama de seguridad tras cualquier primovacuna con Hexaxim, por número de dosis de vacuna contra hepatitis B recibidas; conjunto de análisis de seguridad

| Sujetos que experimentaron al menos un/una: | Dosis de vacuna contra Hep B = 3* (N= 2431) | | | Dosis de vacuna contra Hep B = 4† (N= 1003) | | |
|--|--|-------|---------------|--|------|---------------|
| | n/M | % | (IC del 95 %) | n/M | % | (IC del 95 %) |
| AE inmediato no solicitado | 1/2431 | < 0,1 | (0,0; 0,2) | 1/1003 | 0,1 | (0,0; 0,6) |
| AR inmediata no solicitada | 0/2431 | 0,0 | (0,0; 0,2) | 0/1003 | 0,0 | (0,0; 0,4) |
| Reacción solicitada | 2345/2431 | 96,5 | (95,6; 97,2) | 985/1003 | 98,2 | (97,2; 98,9) |
| Reacción solicitada en el lugar de la inyección | 2187/2431 | 90,0 | (88,7; 91,1) | 931/1003 | 92,8 | (91,0; 94,3) |
| Reacción sistémica solicitada | 2239/2431 | 92,1 | (91,0; 93,1) | 945/1003 | 94,2 | (92,6; 95,6) |
| AE no solicitado | 1435/2431 | 59,0 | (57,0; 61,0) | 841/1003 | 83,8 | (81,4; 86,1) |
| AR no solicitada | 85/2431 | 3,5 | (2,8; 4,3) | 128/1003 | 12,8 | (10,8; 15,0) |
| AE no grave, no solicitado | 1420/2431 | 58,4 | (56,4; 60,4) | 839/1003 | 83,6 | (81,2; 85,9) |
| AR no grave, no solicitada | 85/2431 | 3,5 | (2,8; 4,3) | 128/1003 | 12,8 | (10,8; 15,0) |
| AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección | 75/2431 | 3,1 | (2,4; 3,9) | 124/1003 | 12,4 | (10,4; 14,6) |
| AE sistémico no grave, no solicitado | 1406/2431 | 57,8 | (55,8; 59,8) | 826/1003 | 82,4 | (79,8; 84,7) |
| AR sistémica no grave, no solicitada | 11/2431 | 0,5 | (0,2; 0,8) | 4/1003 | 0,4 | (0,1; 1,0) |
| AE que provoca la salida del estudio‡ | 1/2431 | < 0,1 | (0,0; 0,2) | 0/1003 | 0,0 | (0,0; 0,4) |
| SAE sin período de seguimiento de 6 meses§ | 45/2431 | 1,9 | (1,4; 2,5) | 19/1003 | 1,9 | (1,1; 2,9) |
| SAE con período de seguimiento de 6 meses | 108/2431 | 4,4 | (3,9; 5,6) | 66/1003 | 6,6 | (5,4; 8,6) |
| Muerte con período de seguimiento de 6 meses | 4/2431 | 0,2 | (0,0; 0,4) | 0/1003 | 0,0 | (0,0; 0,4) |

Fuente 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 303.

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 (México), A3L10, A3L11, A3L15 (grupo que recibió Hexaxim sin Engerix B al nacer), A3L17.

† A3L04 (Perú), A3L12, A3L15 (grupo que recibió Hexaxim + Engerix B al nacer).

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

§ Los SAE sin período de seguimiento de 6 meses son aquellos que ocurrieron entre los 28 y 30 días después de la vacunación.

En general, el perfil de seguridad tras cualquier dosis primaria de Hexaxim cuando un sujeto ha recibido 3 ó 4 dosis de la vacuna contra Hep B es similar en cuanto a la frecuencia de reacciones solicitadas informadas, pero la frecuencia de AE no graves no solicitados (incluyendo las AR no graves no solicitadas) informados es menor cuando el sujeto ha recibido 3 dosis de la vacuna contra Hep B en comparación con 4 dosis (58,4 % y 83,6 %, respectivamente). Al analizar los datos con más detenimiento, se puede observar esta tendencia de los AE no solicitados en la mayoría de las SOC listadas en la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 321, debido a una frecuencia mucho menor de nasofaringitis (23,0 % y 40,0 %), diarrea (4,4 % y 24,6 %), dolor abdominal (2,9 % y 12,0 %), congestión nasal (1,4 % y 6,9 %), broncoespasmo (0,6 % y 15,8 %), rinitis alérgica (0,1 % y 7,4 %), hemorragia en el lugar de la inyección (0,6 % y 3,3 %) y dermatitis del pañal (2,3 % y 14,4 %) cuando los sujetos recibieron 3 dosis de la vacuna contra Hep B en comparación con 4 dosis de la vacuna contra Hep B, respectivamente. No obstante, cuando se examinan solo los AE no solicitados de grado 3, la frecuencia es similar cuando el sujeto recibió 3 dosis de vacuna contra Hep B en comparación con

4 dosis de vacuna contra Hep B (2,3 % y 1,0 %, respectivamente; vea 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 323).

La diferencia de AR no graves no solicitadas cuando el sujeto recibió 3 dosis de vacuna contra Hep B en comparación con 4 dosis de vacuna contra Hep B (3,5 % y 12,8 %, respectivamente) se debe principalmente a las AR en el lugar de la inyección, concretamente nódulos en el lugar de la inyección (0 % y 7,9 %, respectivamente) y hemorragia en el lugar de la inyección (0,6 % y 3,3 %, respectivamente; vea 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 325).

No se observaron diferencias en la frecuencia de SAE y muertes entre sujetos que recibieron 3 ó 4 dosis de Hep B.

5.2.2.2 Refuerzo

En la tabla 5.7 se presenta un panorama de seguridad tras el refuerzo de Hexaxim en función de si los sujetos recibieron 4 ó 5 dosis de vacuna contra Hep B.

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

| | Dosis de vacuna contra Hep B = 4* (N= 1113) | | | Dosis de vacuna contra Hep B = 5† (N= 130) | | |
|--|--|------|---------------|---|------|---------------|
| | n/M | % | (IC del 95 %) | n/M | % | (IC del 95 %) |
| Sujetos que experimentaron al menos un/una: | | | | | | |
| AE inmediato no solicitado | 0/1113 | 0,0 | (0,0; 0,3) | 0/130 | 0,0 | (0,0; 2,8) |
| AR inmediata no solicitada | 0/1113 | 0,0 | (0,0; 0,3) | 0/130 | 0,0 | (0,0; 2,8) |
| Reacción solicitada | 916/1101 | 83,2 | (80,9; 85,4) | 106/128 | 82,8 | (75,1; 88,9) |
| Reacción solicitada en el lugar de la inyección | 806/1101 | 73,2 | (70,5; 75,8) | 92/128 | 71,9 | (63,2; 79,5) |
| Reacción sistémica solicitada | 761/1101 | 69,1 | (66,3; 71,8) | 88/128 | 68,8 | (60,0; 76,6) |
| AE no solicitado | 228/1113 | 20,5 | (18,1; 23,0) | 47/130 | 36,2 | (27,9; 45,0) |
| AR no solicitada | 14/1113 | 1,3 | (0,7; 2,1) | 1/130 | 0,8 | (0,0; 4,2) |
| AE no grave, no solicitado | 227/1113 | 20,4 | (18,1; 22,9) | 45/130 | 34,6 | (26,5; 43,5) |
| AR no grave, no solicitada | 14/1113 | 1,3 | (0,7; 2,1) | 1/130 | 0,8 | (0,0; 4,2) |
| AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección | 13/1113 | 1,2 | (0,6; 2,0) | 1/130 | 0,8 | (0,0; 4,2) |
| AE sistémico no grave, no solicitado | 220/1113 | 19,8 | (17,5; 22,2) | 44/130 | 33,8 | (25,8; 42,7) |
| AR sistémica no grave, no solicitada | 1/1113 | 0,1 | (0,0; 0,5) | 0/130 | 0,0 | (0,0; 2,8) |
| AE que provoca la salida del estudio‡ | 0/1113 | 0,0 | (0,0; 0,3) | 0/130 | 0,0 | (0,0; 2,8) |
| SAE sin período de seguimiento de 6 meses§ | 1/1113 | 0,1 | (0,0; 0,5) | 2/130 | 1,5 | (0,2; 5,4) |
| SAE con período de seguimiento de 6 meses | 10/1113 | 0,9 | (0,4; 1,6) | 6/130 | 4,6 | (1,7; 9,8) |
| Muerte con período de seguimiento de 6 meses | 0/1113 | 0,0 | (0,0; 0,3) | 0/130 | 0,0 | (0,0; 2,8) |

Fuente 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 304.

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.

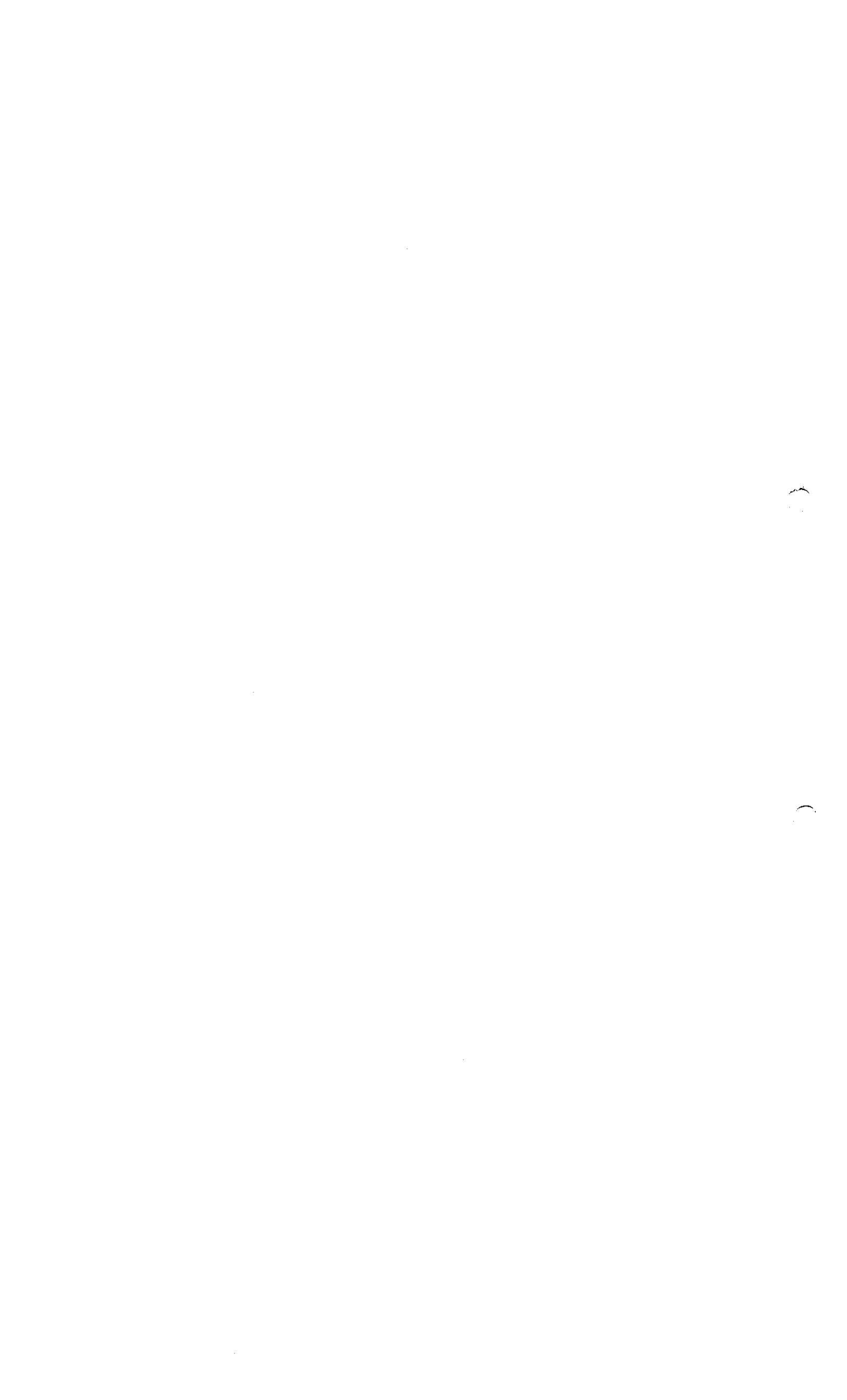
* A3L21, A3L22, A3L15 (grupo que recibió Hexaxim sin Engerix B al nacer).

† A3L15 (grupo que recibió Hexaxim con Engerix B al nacer).

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

§ Los SAE sin período de seguimiento de 6 meses son aquellos que ocurrieron entre los 28 y 30 días después de la vacunación.

Los perfiles de seguridad de las subpoblaciones fueron similares, salvo para los AE no graves no solicitados, que se informaron con menor frecuencia para los sujetos que recibieron 4 dosis de la vacuna contra Hep B (20,4 %) que para quienes recibieron 5 dosis (34,6 %). Esto se debió principalmente a la frecuencia de infecciones de las vías respiratorias superiores (4,0 % y 10,0 %).



respectivamente) y tos (4,0 % y 8,5 %, respectivamente) informadas. Vea la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 322. Es poco probable que las diferencias observadas en los AE no solicitados estén clínicamente relacionadas con una dosis adicional de la vacuna contra la Hep B.

La frecuencia de las AR no graves no solicitadas fue similar y baja, se informó en el 1,3 % y el 0,8 % de los sujetos que recibieron 4 o 5 dosis de la vacuna contra Hep B, respectivamente. Las AR no graves no solicitadas informadas cuando el sujeto recibió 4 dosis de la vacuna contra Hep B se debieron principalmente a hematoma en el lugar de la inyección (0,7 % y 0,8 %, respectivamente; vea 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 326).

En general, la frecuencia de AE no graves no solicitados y de AR no graves no solicitadas fue más baja cuando los sujetos recibieron 4 ó 5 dosis como refuerzo que 3 ó 4 dosis en la serie primaria.

Se observó un porcentaje mayor de SAE, no relacionados con la vacuna, en los sujetos que recibieron 5 dosis de Hep B que en los sujetos que recibieron 4 dosis (4,6 % [6/130 sujetos] frente al 0,9 % [10/1113 sujetos]) y la mayoría ocurrió durante el período de seguimiento de 6 meses. No se observaron muertes en los grupos de sujetos que recibieron 4 ó 5 dosis de vacuna contra Hep B.

5.2.3 Vacunaciones concomitantes

5.2.3.1 Serie primaria

En la tabla 5.8 se presenta el panorama de seguridad de los sujetos que recibieron Hexaxim junto con Prevenar, en comparación con quienes recibieron Hexaxim solo.





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

| Sujetos que experimentaron al menos un/una: | Hexaxim+Prevenar* (N= 206) | | | Hexaxim † (N= 3424) | | |
|--|-------------------------------|------|---------------|------------------------|------|---------------|
| | n/M | % | (IC del 95 %) | n/M | % | (IC del 95 %) |
| AE inmediato no solicitado | 0/206 | 0,0 | (0,0; 1,8) | 2/3424 | 0,1 | (0,0; 0,2) |
| AR inmediata no solicitada | 0/206 | 0,0 | (0,0; 1,8) | 0/3424 | 0,0 | (0,0; 0,1) |
| Reacción solicitada | 202/206 | 98,1 | (95,1; 99,5) | 3257/3369 | 96,7 | (96,0; 97,3) |
| Reacción solicitada en el lugar de la inyección | 188/206 | 91,3 | (86,5; 94,7) | 3030/3369 | 89,9 | (88,9; 90,9) |
| Reacción sistémica solicitada | 195/206 | 94,7 | (90,6; 97,3) | 3104/3368 | 92,2 | (91,2; 93,0) |
| AE no solicitado | 137/206 | 66,5 | (59,6; 72,9) | 2194/3424 | 64,1 | (62,4; 65,7) |
| AR no solicitada | 5/206 | 2,4 | (0,8; 5,6) | 214/3424 | 6,3 | (5,5; 7,1) |
| AE no grave, no solicitado | 136/206 | 66,0 | (59,1; 72,5) | 2174/3424 | 63,5 | (61,9; 65,1) |
| AR no grave, no solicitada | 5/206 | 2,4 | (0,8; 5,6) | 213/3424 | 6,2 | (5,4; 7,1) |
| AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección ‡ | 2/206 | 1,0 | (0,1; 3,5) | 202/3424 | 5,9 | (5,1; 6,7) |
| AE sistémico no grave, no solicitado | 134/206 | 65,0 | (58,1; 71,5) | 2144/3424 | 62,6 | (61,0; 64,2) |
| AR sistémica no grave, no solicitada | 3/206 | 1,5 | (0,3; 4,2) | 12/3424 | 0,4 | (0,2; 0,6) |
| AE que provoca la salida del estudio § | 2/206 | 1,0 | (0,1; 3,5) | 12/3424 | 0,4 | (0,2; 0,6) |
| SAE sin período de seguimiento de 6 meses** | 2/206 | 1,0 | (0,1; 3,5) | 68/3424 | 2,0 | (1,5; 2,5) |
| SAE con período de seguimiento de 6 meses | 19/206 | 9,2 | (5,6; 14,0) | 167/3424 | 4,9 | (4,4; 5,9) |
| Muerte con período de seguimiento de 6 meses | 0/206 | 0,0 | (0,0; 1,8) | 9/3424 | 0,3 | (0,1; 0,5) |

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 339.

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.

* A3L12.

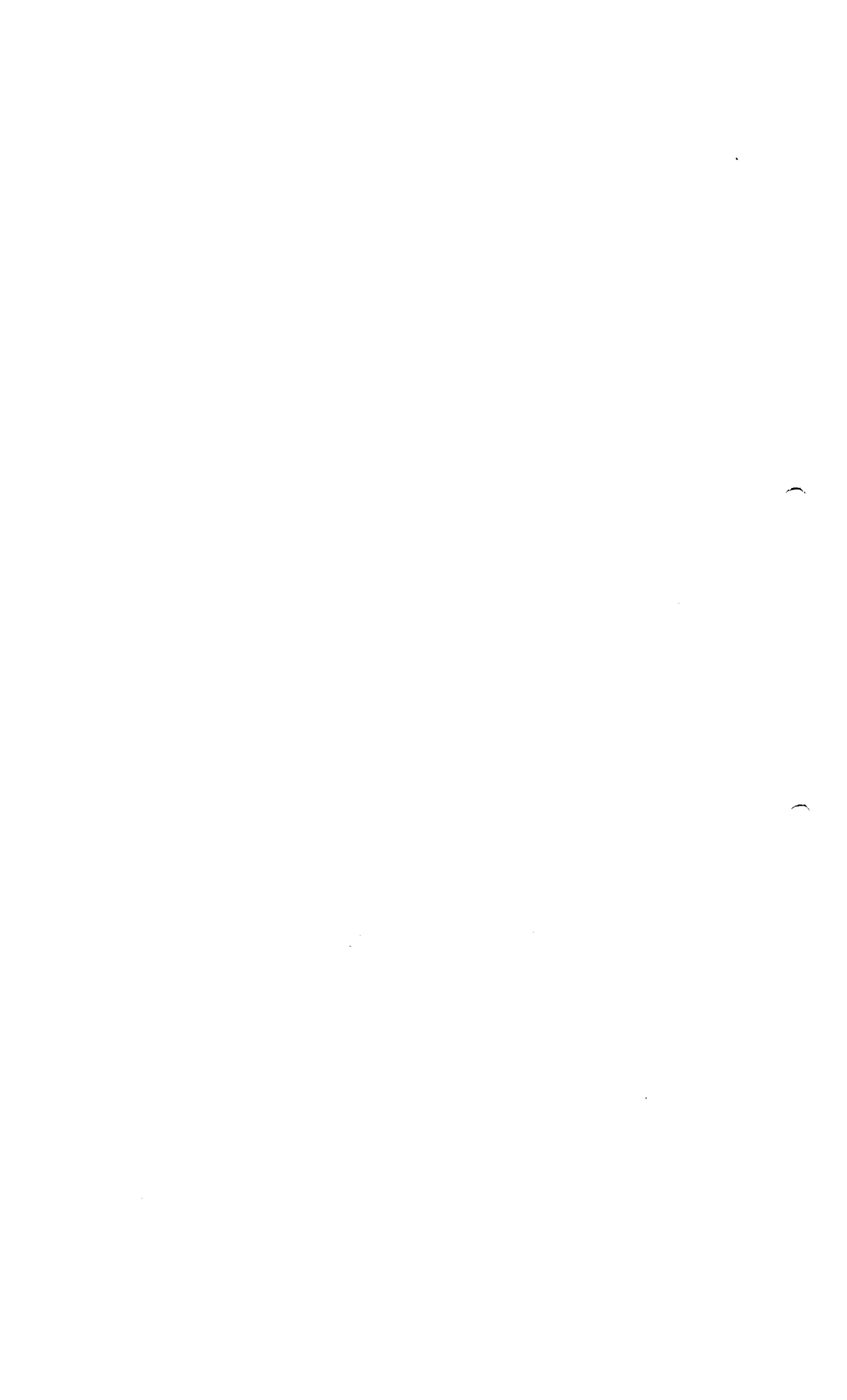
† A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L15, A3L17.

‡ Para Hexaxim en el grupo con vacunación concomitante.

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

** Los SAE sin período de seguimiento de 6 meses son aquellos que ocurrieron entre los 28 y 30 días después de la vacunación.

En general, el perfil de seguridad para Hexaxim + Prevenar en comparación con Hexaxim fue similar, ya que se observaron tasas similares de reacciones solicitadas y AE no solicitados en ambos grupos. Se informaron AR no solicitadas para el 2,4 % de los sujetos que recibieron Hexaxim + Prevenar en comparación con el 6,3 % de quienes recibieron Hexaxim solo; esto se debió principalmente a una diferencia en las tasas de AR no graves no solicitadas en el lugar de la inyección (1,0 % y 5,9 %, respectivamente). En 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 361, los datos indican que estas AR no solicitadas ocurrieron principalmente en la SOC de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, y fueron principalmente nódulos en el lugar de la inyección (0 % y 2,4 %, respectivamente) y hematoma en el lugar de la inyección (0,5 % y 1,8 %, respectivamente). Las diferencias observadas no son clínicamente relevantes y no alteran el perfil de seguridad de Hexaxim coadministrado con Prevenar en comparación con Hexaxim solo.





5.2.3.2 Refuerzo

En la tabla 5.9 se presenta el panorama de seguridad de los sujetos que recibieron un refuerzo de Hexaxim junto con vacunas MMR y V, en comparación con quienes recibieron Hexaxim solo.

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

| Sujetos que experimentaron al menos un/una: | Hexaxim+MMRV* (N= 347) | | | Hexaxim† (N= 1163) | | |
|---|---------------------------|------|---------------|-----------------------|------|---------------|
| | n/M | % | (IC del 95 %) | n/M | % | (IC del 95 %) |
| AE inmediato no solicitado | 0/347 | 0,0 | (0,0; 1,1) | 0/1163 | 0,0 | (0,0; 0,3) |
| AR inmediata no solicitada | 0/347 | 0,0 | (0,0; 1,1) | 0/1163 | 0,0 | (0,0; 0,3) |
| Reacción solicitada | 283/346 | 81,8 | (77,3; 85,7) | 949/1140 | 83,2 | (80,9; 85,4) |
| Reacción solicitada en el lugar de la inyección | 246/346 | 71,1 | (66,0; 75,8) | 832/1140 | 73,0 | (70,3; 75,5) |
| Reacción sistémica solicitada | 232/346 | 67,1 | (61,8; 72,0) | 791/1140 | 69,4 | (66,6; 72,1) |
| AE no solicitado | 110/347 | 31,7 | (26,8; 36,9) | 212/1163 | 18,2 | (16,0; 20,6) |
| AR no solicitada | 5/347 | 1,4 | (0,5; 3,3) | 14/1163 | 1,2 | (0,7; 2,0) |
| AE no grave, no solicitado | 107/347 | 30,8 | (26,0; 36,0) | 212/1163 | 18,2 | (16,0; 20,6) |
| AR no grave, no solicitada | 5/347 | 1,4 | (0,5; 3,3) | 14/1163 | 1,2 | (0,7; 2,0) |
| AR no grave, no solicitada en el lugar de la inyección‡ | 4/347 | 1,2 | (0,3; 2,9) | 13/1163 | 1,1 | (0,6; 1,9) |
| AE sistémico no grave, no solicitado | 105/347 | 30,3 | (25,5; 35,4) | 204/1163 | 17,5 | (15,4; 19,9) |
| AR sistémica no grave, no solicitada | 1/347 | 0,3 | (0,0; 1,6) | 1/1163 | 0,1 | (0,0; 0,5) |
| AE que provoca la salida del estudio§ | 0/347 | 0,0 | (0,0; 1,1) | 0/1163 | 0,0 | (0,0; 0,3) |
| SAE sin período de seguimiento de 6 meses** | 3/347 | 0,9 | (0,2; 2,5) | 0/1163 | 0,0 | (0,0; 0,3) |
| SAE con período de seguimiento de 6 meses | 9/347 | 2,6 | (1,2; 4,9) | 9/1163 | 0,8 | (0,4; 1,5) |
| Muerte con período de seguimiento de 6 meses | 0/347 | 0,0 | (0,0; 1,1) | 0/1163 | 0,0 | (0,0; 0,3) |

Fuente 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 340.

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.

† A3L01, A3L21, A3L22.

‡ Para Hexaxim en el grupo con vacunación concomitante.

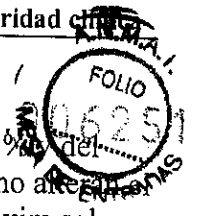
§ Se identifica en el formulario de finalización como SAE u otro AE.

** Los SAE sin período de seguimiento de 6 meses son aquellos que ocurrieron entre los 28 y 30 días después de la vacunación.

En general, los perfiles de seguridad para Hexaxim + MMRV en comparación con Hexaxim en las subpoblaciones fueron similares, con la excepción de las tasas de AE no solicitados, que se informaron para el 31,7 % de los sujetos que recibieron Hexaxim + MMRV en comparación con el 18,2 % de los sujetos que recibieron Hexaxim solo. En 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 358, los datos indican que estos AE no solicitados se deben principalmente a una diferencia en la frecuencia de AE encuadrados en las SOC de infecciones e infestaciones (infección de las vías respiratorias superiores, con tasas del 8,4 % y del 2,8 % de los sujetos que recibieron Hexaxim + MMRV o Hexaxim, respectivamente), trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (tos, con tasas del 7,5 % y del 3,2 %, respectivamente) y trastornos



gastrointestinales (diarrea, con tasas del 4,6 % y del 1,4 %, y vómito, con tasas del 2,6 % y del 0,9 %, respectivamente). Las diferencias observadas no son clínicamente relevantes y no afectan al perfil de seguridad de Hexaxim coadministrado con MMRV en comparación con Hexaxim solo.



5.3 Interacciones medicamentosas

No se aplica; no se midieron interacciones medicamentosas en ninguno de los estudios presentados en esta solicitud.

5.4 Uso durante el embarazo y la lactancia

Hexaxim está indicado para su uso en poblaciones pediátricas. Por tanto, la información sobre la seguridad de la vacuna cuando se usa durante el embarazo y la lactancia no es relevante.

5.5 Sobredosis

No se aplica.

La sobredosis no fue causa de preocupación en los estudios incluidos en esta presentación, ya que todas las vacunas fueron inyecciones de dosis única administradas por personal capacitado del centro clínico.

5.6 Abuso del fármaco

Como el producto en investigación no es autoadministrado, no se prevén riesgos de abuso del fármaco. Además, no hay indicios de que las vacunas tengan el potencial de inducir comportamientos de abuso de fármacos.

5.7 Abstinencia y rebote

La abstinencia y el rebote no se aplican al desarrollo de una vacuna.

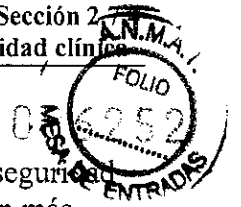
5.8 Efectos sobre la capacidad para conducir o para operar maquinaria o deterioro de la capacidad mental

Hexaxim está indicado para su uso en poblaciones pediátricas. Por tanto, la información acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir o para operar maquinaria o el deterioro de la capacidad mental no es relevante.

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

En la tabla 5.10 se presenta un resumen del estudio A3L16. Se administró una dosis de refuerzo de Pentaxim a los 18 meses de edad a 458 niños pequeños que habían recibido 3 dosis de





Hexaxim o Pentaxim + Engerix B en la serie primaria (estudio A3L02). El objetivo de seguridad era describir el perfil de seguridad de la dosis de refuerzo de Pentaxim. Hay información más detallada sobre el estudio A3L16, incluyendo la metodología de evaluación de la seguridad, en 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, sección 3.5 del estudio A3L16.

Los resultados mostraron que la dosis de refuerzo de la vacuna Pentaxim fue, en general, bien tolerada, independientemente de los antecedentes de inmunización de los sujetos. El perfil de seguridad de Pentaxim + Engerix B concordaba con los conocimientos actuales acerca de este tipo de vacuna y no se informaron reacciones adversas inesperadas. Para obtener información más detallada sobre los datos de seguridad obtenidos en el estudio A3L16, consulte 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, sección 6 del estudio A3L16.



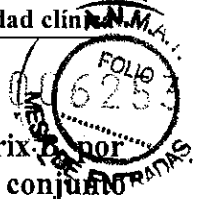


Tabla 5.10: Panorama de seguridad tras una dosis de refuerzo de Pentaxim y Engerix B, por tipo de vacuna recibida en la serie primaria (Hexaxim o Pentaxim), estudio A3L16; conjunto de análisis de seguridad

| | Grupo de vacunación en la serie primaria | | | | | | Conj. agrupado (N=454) | | |
|---|--|--------|-------------|----------------------------|--------|-------------|------------------------|--------|-------------|
| | Hexaxim (N=231) | | | Pentaxim+Engerix B (N=223) | | | | | |
| | n/N | (%) | IC del 95 % | n/N | (%) | IC del 95 % | n/N | (%) | IC del 95 % |
| Sujetos que experimentaron al menos un/una: | | | | | | | | | |
| Reacción solicitada | 169/231 | (73,2) | 67,0; 78,8 | 161/223 | (72,2) | 65,8; 78,0 | 330/454 | (72,7) | 68,3; 76,7 |
| Reacción solicitada en el lugar de la inyección | 134/231 | (58,0) | 51,4; 64,5 | 137/223 | (61,4) | 54,7; 67,9 | 271/454 | (59,7) | 55,0; 64,2 |
| Reacción sistémica solicitada | 132/231 | (57,1) | 50,5; 63,6 | 119/223 | (53,4) | 46,6; 60,1 | 251/454 | (55,3) | 50,6; 59,9 |
| Evento no solicitado | 52/231 | (22,5) | 17,3; 28,4 | 56/223 | (25,1) | 19,6; 31,3 | 108/454 | (23,8) | 19,9; 28,0 |
| Reacción no solicitada | 6/231 | (2,6) | 1,0; 5,6 | 10/223 | (4,5) | 2,2; 8,1 | 16/454 | (3,5) | 2,0; 5,7 |
| Reacción no solicitada en el lugar de la inyección | 2/231 | (0,9) | 0,1; 3,1 | 7/223 | (3,1) | 1,3; 6,4 | 9/454 | (2,0) | 0,9; 3,7 |
| Reacción sistémica no solicitada | 4/231 | (1,7) | 0,5; 4,4 | 3/223 | (1,3) | 0,3; 3,9 | 7/454 | (1,5) | 0,6; 3,2 |
| AE que provoca la salida del estudio | 0/231 | (0,0) | 0,0; 1,6 | 0/223 | (0,0) | 0,0; 1,6 | 0/454 | (0,0) | 0,0; 0,8 |
| SAE | 3/231 | (1,3) | 0,3; 3,7 | 1/223 | (0,4) | 0,0; 2,5 | 4/454 | (0,9) | 0,2; 2,2 |
| Fallecimiento | 0/231 | (0,0) | 0,0; 1,6 | 0/223 | (0,0) | 0,0; 1,6 | 0/454 | (0,0) | 0,0; 0,8 |

Fuente: sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L16, sección 9, tabla 9.21.

Las reacciones eran los eventos solicitados, y los eventos no solicitados con una relación distinta de "no relacionado", según lo identificara el investigador en el CRF

N: número de sujetos analizados de acuerdo con el conjunto SafAS

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.

6 Datos posteriores a la comercialización

Esto no es aplicable en este momento porque la vacuna Hexaxim aún no cuenta con licencia en ningún país.

7 Anexo

