



3	EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD DE LAS ACTIVIDADES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS	80
3.1	Resumen de las acciones planificadas	81
3.2	Posibles errores de medicación	82
4	PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS	83
5	RESUMEN DEL PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS DE LA UNIÓN EUROPEA	84
6	Persona de contacto.....	87
	Lista de referencias	88


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
INGENIERO
SANOFI PASTEUR S.A.



Lista de tablas

Tabla 1: Panorama de la autorización de comercialización14

Tabla 2: Detalles del producto.....15

Tabla 3: Panorama de las preocupaciones sobre la seguridad (de estudios no clínicos).....18

Tabla 4: Programa de desarrollo clínico con Hexaxim19

Tabla 5: Exposición en el estudio clínico: duración.....20

Tabla 6: Exposición en el estudio clínico: dosis21

Tabla 7: Exposición en el estudio clínico: grupo etario y sexo22

Tabla 8: Exposición en el estudio clínico: origen étnico de los sujetos que recibieron al menos una dosis de Hexaxim, serie primaria y fase de refuerzo23

Tabla 9: Exposición en el estudio clínico: poblaciones especiales24

Tabla 10: Exposición en el estudio epidemiológico.....24

Tabla 11: Exposición posterior a la comercialización: grupo etario y sexo.....25

Tabla 12: Exposición posterior a la comercialización: Dosis25

Tabla 13: Exposición posterior a la comercialización: País25

Tabla 14: Poblaciones no estudiadas en la etapa previa a la autorización26

Tabla 15: Criterios de exclusión comunes para los estudios de Hexaxim26

Tabla 16: Criterios de exclusión adicionales incluidos en algunos estudios de Hexaxim27

Tabla 17: Acciones regulatorias emprendidas.....28

Tabla 18: Reacciones solicitadas después de cada una de las inyecciones de vacuna primaria; después de cualquiera de las inyecciones de vacuna primaria; después del refuerzo y después de cualquiera de las inyecciones de vacuna primaria o del refuerzo30

Tabla 19: Reacciones solicitadas de grado 3 después de cada una de las inyecciones de la vacuna primaria; después de cualquier inyección de vacuna primaria; después del refuerzo y después de cualquiera de las inyecciones de vacuna primaria o del refuerzo32

Tabla 20: Principales 10 eventos adversos no solicitados no graves que se presentaron dentro de los 30 días* posteriores a cualquier inyección primaria o de refuerzo de Hexaxim por término preferido, basándose en el análisis integrado de seguridad.....33

Tabla 21: Reacciones adversas no solicitadas no graves (mayores o iguales al 1 %) presentadas dentro de los 30 días* posteriores a cualquier inyección primaria y de refuerzo de Hexaxim por término preferido, basándose en el análisis integrado de seguridad34

Tabla 22: SAE fatales informados para Hexaxim en los estudios completados35

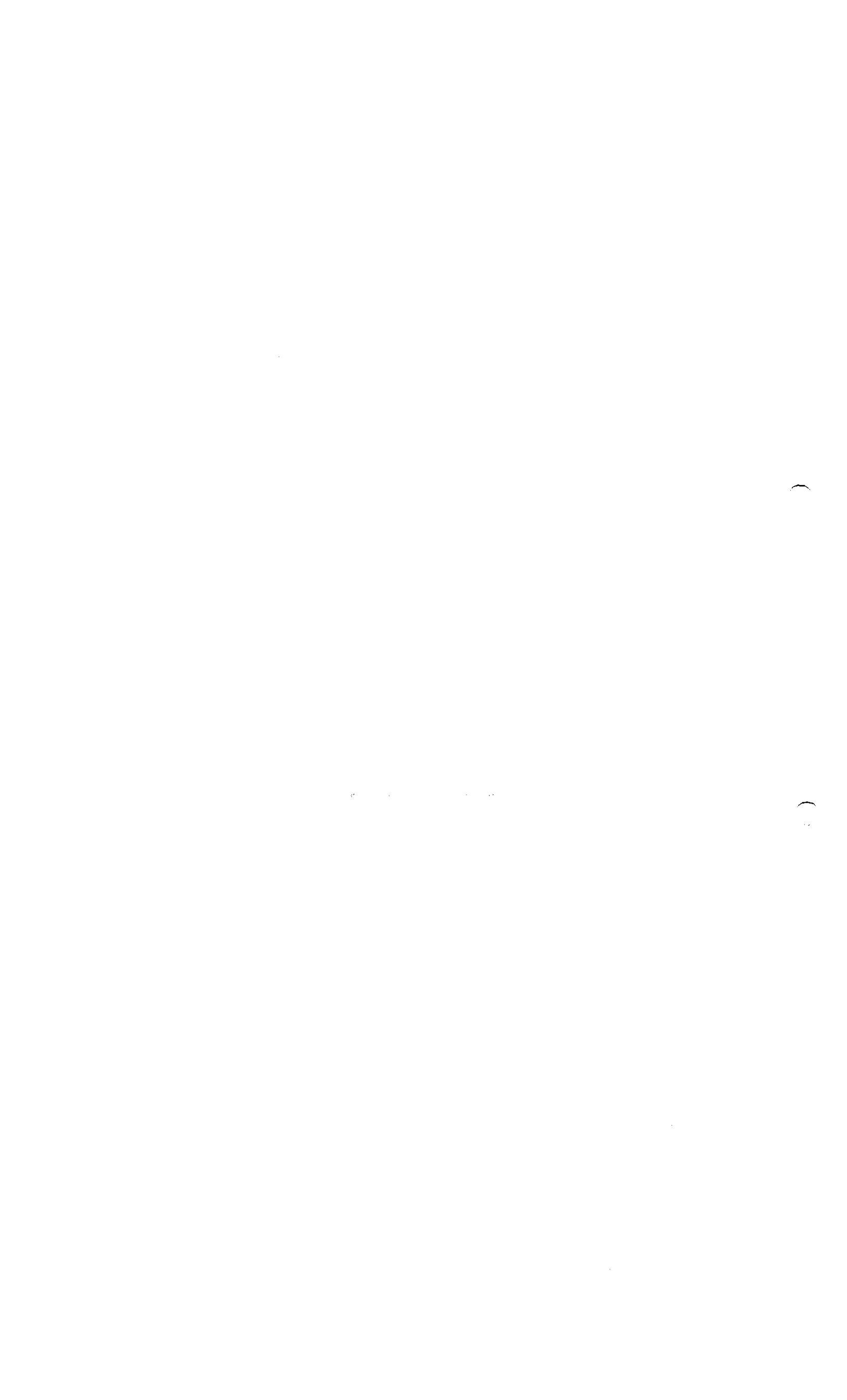
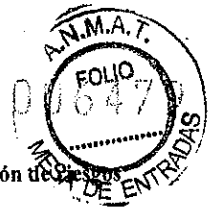




Tabla 23: Preocupaciones sobre la seguridad recientemente identificadas.....	37
Tabla 24: Riesgos importantes identificados.....	40
Tabla 25: Riesgos importantes potenciales (parte I)	44
Tabla 26: Riesgos importantes potenciales (parte II)	47
Tabla 27: Otros eventos.....	50
Tabla 28: Interacciones importantes.....	51
Tabla 29: Número de casos de difteria, tétanos, tos ferina y polio en los países objetivo en 2005	55
Tabla 30: Incidencia, prevalencia, mortalidad y perfil demográfico de la indicación en la población objetivo	56
Tabla 31: Comorbilidad significativa en la población objetivo	58
Tabla 32: Epidemiología de los riesgos identificados y potenciales en la población objetivo cuando no está expuesta al producto	58
Tabla 33: Efectos de la clase farmacológica	60
Tabla 34: Resumen de preocupaciones sobre los problemas de seguridad presentes	61
Tabla 35: Resumen de las preocupaciones de seguridad y las acciones planificadas de farmacovigilancia	66
Tabla 36: Programa provisorio de estudios clínicos con fines de registro	69
Tabla 37: Plan de acción detallado para las preocupaciones específicas de seguridad.....	73
Tabla 38: Panorama de los protocolos de los estudios para el plan de farmacovigilancia.....	78
Tabla 39: Actualizaciones al RMP anterior.....	78
Tabla 40: Resumen de las acciones destacadas (se incluyen los parámetros de referencia).....	79
Tabla 41: Resumen de las acciones planificadas.....	81
Tabla 42: Resumen de las actividades de minimización de riesgos.....	83
Tabla 43: Resumen de los resultados	84
Tabla 44: Información detallada de la persona de contacto de Sanofi Pasteur	87





Lista de figuras

Figura 1: Diagrama de flujo desque resume el proceso de detección de señales64





Lista de anexos

Anexo 1: Interfaz entre EU-RMP y Eudravigilance	92
Anexo 2: Resumen de las características del producto / Prospecto.....	94
Anexo 3: Sinopsis de estudios en curso y completados	112
Anexo 4: Sinopsis del programa de estudios farmacoepidemiológicos en curso y completados .	117
Anexo 5: Protocolos para estudios propuestos y en curso a partir del plan de farmacovigilancia	119
Anexo 6: Informes de estudio nuevos disponibles	121
Anexo 7: Otros datos de respaldo.....	123
Anexo 8: Detalles del programa educativo propuesto.....	125
Anexo 9: Ejemplos de vigilancia posterior a la comercialización en el ámbito internacional (desde marzo de 2011).....	127





Lista de abreviaturas

Ac	Anticuerpo
ADEM	Encefalomiелitis diseminada aguda
AE	Evento adverso
AESI	Evento adverso de interés especial
ALTE	Evento de aparente amenaza a la vida
aP	Vacuna contra la tos ferina, acelular
ARIS-g	Base de datos del sistema de Farmacovigilancia Global
ALAT	Alanina aminotransferasa
ASAT	Aspartato aminotransferasa
wP	Vacuna contra la tos ferina, célula entera
BHS	Espasmos del sollozo
CCDS	Hoja de datos básicos de la empresa
PDC	programa de desarrollo clínico
CIF	Formulario de información complementaria
DTC	Documento técnico común
CRF	Cuaderno de Recogida de Datos
CSF	Líquido cefalorraquídeo
D, DT	Toxoide diftérico purificado
DLP	Punto de bloqueo de datos
EEA	Área económica europea
ELS	Hinchazón extensa de una extremidad
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
PAI	Programa Ampliado de Inmunizaciones
EU QPPV	Persona calificada de la Unión Europea para farmacovigilancia
FTL	Jefe del Equipo Clínico
GPE	Farmacovigilancia y Epidemiología Global
GPED	Departamento de Farmacovigilancia y Epidemiología Global
HA	Autoridad sanitaria
Hep B, HB	Hepatitis B
HHE	Episodio hipotónico hiporreactivo
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
IBD	Fecha de la primera autorización
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización



ICSR	Informes de resumen de casos individuales
IDMC	Comité Independiente de Monitoreo de Datos
IM	Intramuscular
IPO	Oficial de Farmacovigilancia Internacional
IPV	Vacuna contra la poliomielitis inactivada
LPO	Oficial de Farmacovigilancia Local
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatorias
NIBSC	National Institute for Biological Standards and Controls (Instituto Nacional de Normas y Controles Biológicos)
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
Pentaxim+	DTaP-IPV//PRP-T
Pentavac	
PFS	Jeringa prellenada
PRP-T	Polirribosilribitol fosfato (capsular Hib) conjugado con toxoide tetánico
PSB	Junta de Seguridad de Productos
PSO	Oficial de Seguridad de Producto
PSUR	Informe periódico de actualización en seguridad
PT	Término preferido
RMP	Plan de administración de riesgos
SAE	Evento adverso grave
SAFAS	Conjunto de análisis de seguridad
SIDS	Síndrome de muerte súbita infantil
RCP	Resumen de las Características del Producto
SMR	Índice de mortalidad estandarizado
SOC	Sistema de clase de órganos
POE	Procedimiento Operativo Estándar:
SUD	Muerte súbita inexplicable
T, TT	Toxoide tetánico
THIN	The Health Improvement Network (base de datos de investigación médica de registros de pacientes anónimos)
UK	Reino Unido
OMS	Organización Mundial de la Salud





RESUMEN EJECUTIVO

El presente Plan de administración de riesgos (RMP) ofrece una revisión de la planificación de administración de seguridad para la vacuna pediátrica DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combinada hexavalente (nombre comercial: HEXAXIM).

Este RMP presenta la estrategia que el Solicitante ha utilizado y continuará empleando para controlar, evaluar y comprender los eventos adversos de interés relacionados con el uso clínico de la vacuna Hexaxim.

Hexaxim es una suspensión para inyección, estéril, blancuzca, totalmente líquida y sin conservante, la cual está adyuvada con hidróxido de aluminio y combina: toxoides diftéricos y tetánicos, B. pertussis (acelular, 2 componentes), virus de la poliomielitis inactivado, antígeno de superficie de la hepatitis B y polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con proteína tetánica. Hexaxim incluye los mismos antígenos activos D, T, aP, IPV, PRP-T que Pentavac®/Pentaxim®. El antígeno de superficie recombinante de la hepatitis B derivado de las células de la levadura *Hansenula polymorpha* es el único antígeno nuevo incluido en la vacuna Hexaxim.

Hexaxim está indicada para la vacunación primaria y de refuerzo en lactantes de seis semanas de edad y se debe administrar como una única inyección de 0,5 mL por vía intramuscular. El calendario de vacunación primaria consta de tres dosis de 0,5 mL que se deben administrar en intervalos de, al menos, cuatro semanas de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Preferentemente durante el segundo año de vida, al menos 6 meses después de la última dosis de primovacuna, se debe administrar una dosis de refuerzo. La dosis de refuerzo se debe administrar de conformidad con las recomendaciones oficiales pero, por lo menos, se debe administrar una dosis de Hib. Se pueden administrar como refuerzo Hexaxim o la vacuna DTaP-IPV/Hib de Sanofi Pasteur (Pentavac/Pentaxim).

Se tiene el propósito de comercializar Hexaxim a nivel internacional. El DTC de Hexaxim se presenta a la EMA según lo que especifica el Artículo 58 de la Reglamentación (EC) N.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo del 31 de marzo de 2004, en el que se establece un mecanismo por el cual la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) puede dar una opinión científica en un contexto de cooperación con la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la evaluación de ciertos productos farmacéuticos para uso humano destinados exclusivamente a mercados que se encuentren fuera de la Comunidad. Esta opinión científica se utilizará en lugar de una licencia de referencia como base para el registro en países del área internacional que necesiten una licencia de referencia para respaldar su registro local.

Hexaxim se administró a un total de 3897 sujetos sanos que recibieron al menos una dosis en 11 estudios completados, los cuales se presentan en el CTD y RMP. En total, se administraron 12057 dosis en estos estudios. De esta cantidad, 10546 dosis se administraron a 3631 sujetos en las 7 series primarias (3434 recibieron una serie primaria completa de Hexaxim de 3 dosis) y 1511 dosis se administraron a niños en 4 estudios de refuerzo. De los 1511 sujetos que recibieron una dosis de refuerzo, 1243 habían sido primovacunados con Hexaxim. La primera dosis se administró en enero de 2004.





Se realizaron estudios clínicos en Argentina, México, Perú, Sudáfrica, Tailandia y Turquía, y se incluyeron sujetos de diferentes grupos étnicos, la mayoría de los cuales eran hispanos.

Desde el primer uso en humanos en los estudios clínicos (fase I), un evento adverso grave (SAE), un episodio hipotónico hiporreactivo (HHE) se consideró relacionado con Hexaxim.

En general, no se manifestó ninguna preocupación sobre la seguridad a partir de los análisis integrados de los 11 estudios clínicos finalizados.

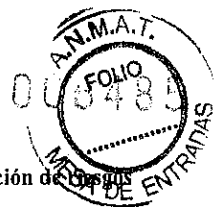
Los riesgos importantes identificados incluyen HHE e hinchazón extensa del miembro (ELS). Estos eventos se enumeran en el Resumen de características del producto (RCP).

Los posibles riesgos importantes se definieron en relación con 1) reacciones adversas generalmente observadas con vacunas similares en esta población: convulsiones y reacciones anafilácticas, 2) evento adverso relacionado con la clase de vacuna: apnea en bebés muy prematuros y encefalopatía luego de la administración de la vacuna contra la tos ferina. Estos eventos se enumeran en el Resumen de características del producto (RCP).

Otros eventos incluyen síndrome de muerte súbita infantil (SIDS) y muertes súbitas inexplicables (SUD). A pesar de que no se sospecha que exista una relación entre SIDS/SUD y la vacunación, estos eventos se supervisaron estrictamente.

Hexaxim es la combinación de un nuevo antígeno de hepatitis B de sanofi pasteur con los componentes conocidos de la vacuna pentavalente Pentavac/Pentaxim, la cual está autorizada desde 1997 y se encuentra disponible en 97 países, incluidos 25 países de Europa. Se distribuyeron más de 92 millones de dosis de Pentavac/Pentaxim en todo el mundo (julio de 2010) y no se ha presentado ningún problema de seguridad con esta vacuna.

No se identificó ninguna preocupación sobre la seguridad relacionada con Hexaxim. Las actividades de farmacovigilancia de rutina, como informes espontáneos, procesos de detección de señales y PSUR, se consideran apropiadas para controlar los riesgos potenciales e identificados de Hexaxim. Los estudios de seguridad posteriores a la autorización o los estudios de seguridad posteriores a la comercialización se establecerán al momento de la primera licencia de acuerdo con los requisitos de la regulación local de los países en cuestión y después de la solicitud de la autoridad regulatoria nacional.



INTRODUCCIÓN

Objetivos

Este plan de administración de riesgos (RMP) ofrece una revisión de la seguridad de la vacuna Hexaxim (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) y se preparó de acuerdo con el contenido y el formato sugerido por la Directriz E2E (versión de la etapa 4) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (Directriz de la Agencia Europea de Medicamentos y planificación de farmacovigilancia sobre los sistemas de administración de riesgos para los productos farmacéuticos para uso humano) y las Directrices de la Administración de Alimentos y Medicamentos (Evaluación de riesgos anteriores a la comercialización, Desarrollo y uso de planes de acción de minimización de riesgos, Buenas prácticas de farmacovigilancia y Evaluación farmacoepidemiológica).

Este RMP presenta la estrategia que sanofi pasteur empleará cuando la vacuna esté autorizada para controlar, evaluar y comprender los eventos adversos de interés relacionados con el uso de Hexaxim. Al igual que con todos los productos recientemente comercializados, es importante continuar controlando el uso del producto luego de su lanzamiento y comunicar de manera segura y efectiva la información clave relacionada con su uso. Las actividades de monitoreo pueden proporcionar información de seguridad valiosa relacionada con la vacuna a medida que el uso de Hexaxim se expande en poblaciones más grandes.

Antecedentes

Como parte del Programa Ampliado de Inmunización (PAI), la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda a todas las naciones la inmunización universal infantil contra la difteria (D), el tétanos (T), la tos ferina (P), la hepatitis B (Hep B), la poliomielitis (IPV) y *Haemophilus Influenzae* tipo b (PRP-T), las cuales se consideran enfermedades con prioridad en materia de salud pública.

Sanofi pasteur desarrolló una vacuna hexavalente DTaP-IPV-Hep B-PRP-T para cumplir con estos requisitos al combinar todos los antígenos en una formulación totalmente líquida. El plan de desarrollo clínico (PDC) se diseñó para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna en países en desarrollo, con lo cual se cubrieron varios programas de inmunización, como la administración o la no administración de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento y la administración de vacunas concomitantes.

Hexaxim incluye los mismos antígenos activos D, T, aP, IPV, PRP-T (Hib) que una vacuna pentavalente: Pentavac/Pentaxim, la cual está autorizada desde 1997, y el antígeno de superficie de la hepatitis B producido por el cultivo de una cepa recombinante de células de levadura (*Hansenula polymorpha*) elaborada por sanofi Pasteur en Argentina. (1)

Los antígenos de la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina (acelular), la IPV y el PRP-T están bien establecidos, ya que fueron registrados en los mercados europeos e internacionales bajo la forma de diferentes vacunas de combinación durante varios años, como Imovax Polio® (IPV), Act-HIB; Tetravac®/Tetraxim® y Pentavac/Pentaxim. Se ha demostrado que estas vacunas son



seguras e inmunogénicas. DTaP-IPV//PRP-T se comercializa como Pentavac™ en Europa Occidental y como Pentaxim™ en el resto del mundo. Pentavac/Pentaxim actualmente está autorizada en 97 países, incluidos 25 países del Área Económica Europea (EEA) y se distribuyeron más de 92 millones de dosis en todo el mundo (hasta julio de 2010).

Se tiene el propósito de comercializar Hexaxim a nivel internacional. El DTC de Hexaxim se presenta a la EMA según lo que especifica el Artículo 58 de la Reglamentación (EC) N.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo del 31 de marzo de 2004, en el que se establece un mecanismo por el cual la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) puede dar una opinión científica en un contexto de cooperación con la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la evaluación de ciertos productos farmacéuticos para uso humano destinados exclusivamente a mercados que se encuentren fuera de la Comunidad. Esta opinión científica se utilizará en lugar de una licencia de referencia como base para el registro en países del área internacional que necesiten una licencia de referencia para respaldar su registro local.

Información del producto

Hexaxim, vacuna pediátrica hexavalente y profiláctica, es una formulación líquida lista para usar que se administra por vía intramuscular a lactantes y niños.

La vacuna combina toxoides diftéricos y tetánicos, *B. Pertussis* acelular (2 componentes), virus de la poliomielitis inactivado, antígeno de superficie de la hepatitis B recombinante y polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con proteína tetánica.

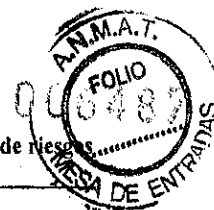
La vacuna no tiene conservantes y está adyuvada con hidróxido de aluminio.

Hexaxim es una suspensión para inyección turbia y blanuzca que se presenta en una jeringa prellenada monodosis (0,5 mL) con 2 agujas separadas en un blíster, o en un vial monodosis (0,5 mL).

DETALLES DEL PRODUCTO

Tabla 1: Panorama de la autorización de comercialización

Nombre inventado del producto farmacéutico (nombre corto del producto)	Hexaxim
Sustancias activas (Denominación Común Internacional [International nonproprietary name, INN] o nombre común):	Vacuna conjugada contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular, de componentes), hepatitis B (ADNr), poliomielitis (inactivada) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (adsorbida).
Grupo farmacoterapéutico (código ATC):	J07CA09
Código del producto farmacéutico (de EudraVigilance)	No se aplica.



Procedimiento(s) de autorización (central, de reconocimiento mutuo, descentralizado, nacional):	Artículo 58 de la Reglamentación N.º 726/2004
Nombre del titular o solicitante de la autorización de comercialización:	Sanofi pasteur 2 avenue Pont Pasteur 69007 Lyon
Fecha y país de la primera autorización mundial:	No se aplica.
Fecha y país del primer lanzamiento mundial:	No se aplica.
Fecha y país de la primera autorización en la EEA:	No se aplica.
Fecha y país del primer lanzamiento en la EEA:	No se aplica.

Punto de bloqueo de datos para la UE – RMP 31/03/2010

Versión 1.0

Tabla 2: Detalles del producto

Breve descripción del producto (clase química, modo de acción, etc)	Hexaxim es una vacuna pediátrica hexavalente. Hexaxim es una suspensión inyectable totalmente líquida sin conservante adyuvada con hidróxido de aluminio. Toxoides diftéricos y tetánicos, B. pertussis acelular (2 componentes), virus de la poliomielitis inactivado, antígeno de superficie recombinante de la hepatitis B y polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado con proteína tetánica.
Indicaciones	Hexaxim está indicada para la <i>vacunación primaria y de refuerzo en lactantes de seis semanas de edad</i> contra difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, poliomielitis e infecciones invasivas provocadas por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (como meningitis, septicemia, celulitis, artritis, epiglotitis, neumopatía, osteomielitis).
Dosis	La vacuna se debe administrar como una única inyección monodosis (0,5 mL). El esquema de vacunación primaria consta de tres dosis de 0,5 mL que se deben administrar en intervalos de, al menos, cuatro semanas de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Preferentemente durante el segundo año de vida, al menos 6 meses después de la última dosis de primovacunación, se debe administrar una dosis de refuerzo. La dosis de refuerzo se debe administrar de conformidad con las recomendaciones oficiales pero, por lo menos, se debe administrar una dosis de Hib. Se pueden administrar como refuerzo Hexaxim o la vacuna DTaP-IPV/Hib de Sanofi Pasteur (Pentavac/Pentaxim).

10

11



Formas farmacéuticas y potencias	<p>Suspensión para inyección en jeringa prellenada o vial monodosis. Una dosis* (0,5 ml) contiene:</p> <p>Ingredientes activos</p> <ul style="list-style-type: none">- Toxoide diftérico no menos de 20 UI**- Toxoide tetánico no menos de 40 UI**- <i>Antígenos de Bordetella Pertussis</i><ul style="list-style-type: none">Toxoide pertúsico 25 microgramosHemaglutinina filamentosa 25 microgramos- Poliovirus (inactivado)***<ul style="list-style-type: none">Tipo 1 (Mahoney) 40 unidades de antígeno D†Tipo 2 (MEF 1) 8 unidades de antígeno D†Tipo 3 (Saukett) 32 unidades de antígeno D†- Antígeno de superficie de la hepatitis B†† 10 microgramos- Poliscárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Fosfato de polirribosil ribitol) conjugados a proteína tetánica 12 microgramos 18-30 microgramos <p>* Adsorbido en hidróxido de aluminio (expresado como Al³⁺) 0.6 mg</p> <p>** Como límite inferior de confianza (p=0.95)</p> <p>*** Elaborado en células Vero</p> <p>† O cantidad equivalente de antígenos determinada por el método inmunoquímico apropiado</p> <p>†† Elaborado en células de levadura <i>Hansenula polymorpha</i> mediante tecnología de ADN recombinante</p> <p>- Excipientes</p> <p>Hidrógenofosfato disódico Fosfato potásico dihidrogenado Trometamol Sacarosa Aminoácidos esenciales como L-fenilalanina Agua para inyectables</p>
---	--



PARTE I

1 ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD

La especificación de seguridad proporciona un resumen de los riesgos identificados más importantes, los riesgos potenciales, la información faltante importante y las poblaciones en riesgo con respecto a Hexaxim.

Seguridad no clínica

1.1.1 Preocupaciones sobre la seguridad no abordadas por datos clínicos o de significancia desconocida

La evaluación toxicológica de la vacuna Hexaxim se llevó a cabo en diferentes pasos a lo largo de su desarrollo y comprendió una evaluación de su toxicidad local o sistémica. Los datos indicaron que Hexaxim no tenía efectos sistémicos toxicológicos relevantes tras repetidas administraciones IM de la vacuna en conejos. Sin embargo, la vacuna indujo una inflamación local persistente luego de inyecciones intramusculares (IM) repetidas cada dos semanas. Esto se relaciona con efectos sistémicos secundarios y transitorios (aumento de neutrófilos), lo cual es un hallazgo esperado luego de la administración de una vacuna combinada adyuvada con hidróxido de aluminio. Se esperaban reacciones inflamatorias en el lugar de la inyección en seres humanos luego de la aplicación de la vacuna Hexaxim y esto se evaluó en el entorno clínico.

Durante la fase II del desarrollo clínico, se llevó a cabo un estudio de investigación de tolerancia local en conejos (AA33910 + enmienda) para el seguimiento de ciertas lesiones cutáneas (unas pocas ulceraciones observadas en los lugares de la inyección) observadas durante una prueba de rutina de liberación de lote (prueba de toxicidad específica: cinco dosis humanas por la vías subcutánea) en cobayos. No hubo evidencia de aumento de las reacciones locales con los lotes de vacuna que habían mostrado anteriormente ulceración en el cobayo. Los lotes analizados en este estudio (AA33910) fueron utilizados para estudios clínicos y tuvieron un perfil de seguridad comparable al de los lotes analizados anteriormente. Nunca se ha informado ninguna observación de ulceración en los estudios clínicos en el hombre hasta la fecha. Los resultados producidos en conejos y posteriormente en humanos demostraron que las lesiones observadas en cobayos no se reprodujeron en seres humanos luego de una vacunación IM con Hexaxim. Se llevaron a cabo investigaciones complementarias en cobayos para explicar la aparición de úlceras y se concluyó que las lesiones dependían del operador. Las investigaciones demostraron que la administración intradérmica de una pequeña cantidad (0,1 mL) de la vacuna produjo úlceras consecutivas en todos los cobayos y, por lo tanto, sugieren que la explicación más verosímil para las lesiones observadas originariamente podría ser que éstas se produjeron debido a la administración de parte o de todo el producto a algunos cobayos por vía intradérmica, por error. Hexaxim está indicada para una vacunación intramuscular. La administración por vía intradérmica es técnicamente difícil y poco probable que se lleve a cabo en un entorno clínico.



Tabla 3: Panorama de las preocupaciones sobre la seguridad (de estudios no clínicos)

Preocupación sobre la seguridad (de estudios no clínicos)	Importancia para el uso humano
Toxicidad de dosis repetidas: inflamación local persistente	Reacciones en el lugar de la inyección

1.1.2 Necesidad de datos adicionales no clínicos para el uso del producto en poblaciones especiales

No se consideró necesario ningún estudio de toxicidad específica para respaldar la administración de Hexaxim en la población pediátrica, debido a que los estudios de seguridad no clínica realizados en animales adultos jóvenes respaldan la población pediátrica.

Seguridad clínica

1.2 Limitaciones de la base de datos de seguridad en seres humanos

1.2.1 Exposición

1.2.1.1 Exposición en los estudios clínicos

Los datos de seguridad de 11 estudios clínicos completados en una población pediátrica, incluidas 7 series primarias y 4 estudios de refuerzo, se agruparon para un análisis integrado.

Hexaxim se administró a un total de 3897 sujetos sanos que recibieron al menos una dosis de Hexaxim. De éstos, un paciente recibió por error Hexaxim en la dosis 2 en lugar de la vacuna de control y, por lo tanto, no se incluyó en el conjunto de análisis de seguridad de Hexaxim (SafAS), el cual comprende 3896 sujetos.

En total se administraron 12057 dosis en estos estudios:

- 10546 dosis se administraron a 3631 lactantes en los estudios de las 7 series primarias. De ellos, 3434 sujetos recibieron una serie primaria completa de 3 dosis de Hexaxim y completaron los estudios.
- Se administraron 1511 dosis a niños en 4 estudios de refuerzo. De los 1511 sujetos que recibieron una dosis de refuerzo, 1243 habían sido primovacunados con Hexaxim.

La primera dosis de Hexaxim se administró en enero de 2004.

Panorama del proceso de elaboración

El RMP presenta los datos de seguridad integrados de 11 de los 12 estudios completados que se mencionan en la sección 2.7.4 del DTC de Hexaxim. El estudio A3L16 (refuerzo de Pentaxim de sujetos primovacunados en A3L02) no se analizó en el RMP, ya que no se administró Hexaxim.



El plan de desarrollo clínico (PDC) se diseñó para demostrar la inmunogenicidad y la seguridad de Hexaxim para su uso a nivel internacional, lo que comprende desde los calendarios de inmunización más extendidos de 2, 4 y 6 meses de edad hasta el calendario de inmunización más resumido recomendado por el programa ampliado de inmunización (PAI): 6, 10 y 14 semanas de edad e incluyó otros calendarios intermedios (por ej., 2, 3 y 4 meses de edad). Hexaxim se sometió a prueba con la vacuna contra la hepatitis B o sin ésta, aplicada al nacer y con otras vacunas concomitantes pediátricas o sin estas, comercializadas como Prevenar (vacuna contra neumococos de 7 valencias), Trimovax (MMR) y Varilrix (V).

Los estudios completados incluyeron un estudio de fase I, un estudio de fase II y 9 estudios clínicos de fase III. Los estudios se llevaron a cabo en Argentina, México, Perú, Sudáfrica, Tailandia y Turquía.

Además, en el momento del punto de bloqueo de datos de este RMP, se encontraban en curso 2 estudios clínicos de fase III y se planearon otros 2 estudios de fase III. Uno de los estudios en curso es un estudio a gran escala diseñado para demostrar la inmunogenicidad, la uniformidad de los lotes y la seguridad de la formulación optimizada (vea la Tabla 4). Los estudios completados se realizaron con la formulación inicial. Los estudios en curso y planeados se realizan o se realizarán con la formulación optimizada. De acuerdo con el documento ICH Q5E, ambas formulaciones son bastante similares al nivel farmacéutico.

Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Programa de desarrollo clínico con Hexaxim

ID del estudio	Fase	País(es)	Origen étnico principal	Esquema de vacunación	Número de sujetos incluidos Grupo de Hexaxim/total
Estudios completados					
A3L01	I	Argentina	Hispano*	Refuerzo	30 / 60
A3L02	II	Argentina	Hispano*	Primario 2-4-6 meses	312 / 624
A3L04	III	México, Perú	Hispano	Primario 2-4-6 meses	1422 / 2133
A3L10	III	Turquía	Caucásico	Primario 2-3-4 meses	155 / 310
A3L11	III	México	Hispano	Primario 2-4-6 meses	1022 / 1189
A3L12	III	Tailandia	Asiático	Primario 2-4-6 meses	206 / 412
A3L15ps	III	Sudáfrica	Negro	Primario 6-10-14 semanas	380 / 715
A3L15bo	III	Sudáfrica	Negro	Refuerzo (A3L15p)	348 / 567
A3L17	III	Perú	Hispano	Primario 2-4-6 meses	132 / 266
A3L21	III	México	Hispano	Refuerzo (A3L11)	881 / 881
A3L22	III	Turquía	Caucásico	Refuerzo (A3L10)	252 / 254

