



ID del estudio	Fase	País(es)	Origen étnico principal	Esquema de vacunación	Número de sujetos incluidos Grupo de Hexaxim/total
Estudios en curso					
A3L24	III	Costa Rica, Colombia	Hispano	Primovacunación 2-4-6 meses	1032/1376 (planificado)
A3L26	III	Sudáfrica	Negro	Persistencia de Ac a largo plazo entre los 3,5 y los 4,5 años de edad (A3L15 ps y bo)	Sin administración de vacuna
Estudios planificados					
A3L27	III	Costa Rica, Colombia	Hispano	Refuerzo (A3L24)	860/1376 (planificado)
A3L28	III	Costa Rica, Colombia	Hispano	Persistencia de Ab a largo plazo (A3L24, A3L27)	Sin administración de vacuna

* El origen étnico no se registró en A3L01 y A3L02
Siglas: Ab=anticuerpo, bo= refuerzo, ps= serie primaria

En el Apéndice 3: Sinopsis del programa de estudios clínicos en curso y completados se proporciona una descripción más detallada de los estudios clínicos completados y en curso, incluido el título del estudio.

Exposición en el estudio clínico (por duración)

No se aplica.

Tabla 5: Exposición en el estudio clínico: duración

INDICACIÓN (o TOTAL)		
Duración de la exposición	Vacunados (n)	Tiempo por persona
No se aplica.		

Exposición en el estudio clínico (por dosis)

La exposición del sujeto durante los estudios clínicos para cada dosis se muestra en la Tabla 6



Tabla 6: Exposición en el estudio clínico: dosis

Dosis de exposición	Participantes del estudio (n)	Tiempo por persona
Serie primaria		
Al menos una inyección de vacuna primaria recibida	3631	NA
Conjunto de análisis de seguridad*	3630	NA
Recibió dosis 1:	3630	NA
Recibió dosis 2:	3481	NA
Recibió dosis 3:	3435	NA
Recibió una serie primaria completa de 3 dosis	3434	NA
Refuerzo		
Recibió refuerzo:	1511	NA
Exposición de la población		
Recibió al menos una dosis en primovacunación o refuerzo	3897	NA

Fuente: 5.3.5.3, informes de análisis de datos, Tabla 2

*La población SafAS no incluye el sujeto que recibió por error la segunda dosis primaria con Hexaxim en lugar de la vacuna de control

NA: no se aplica

En total, 3631 lactantes recibieron al menos una dosis de Hexaxim como parte de la serie primaria y 3434 (95 %) recibieron las 3 dosis completas de la serie primaria. Un sujeto que recibió Hexaxim por error en la dosis 2 en lugar de la vacuna de control no se incluyó en el SafAS de Hexaxim (3630 sujetos). De los 3435 sujetos que recibieron todas las dosis, 1 se retiró después de la dosis 3.

Un total de 1511 niños recibieron una dosis de refuerzo de Hexaxim.

La cantidad de sujetos incluidos en la serie primaria y en el refuerzo no se deben sumar. Un total de 1243 sujetos recibieron las dosis primarias y de refuerzo de Hexaxim. Los sujetos restantes fueron primovacunados con la vacuna de control y recibieron un refuerzo de Hexaxim. Como resultado, la población expuesta incluye 3897 sujetos, que recibieron al menos una dosis de Hexaxim, en la fase primaria o de refuerzo.

Exposición en el estudio clínico (por grupo etario y sexo)

Las características de la población del estudio clínico expuesta a Hexaxim con respecto a edad y sexo se presentan en la Tabla 7.

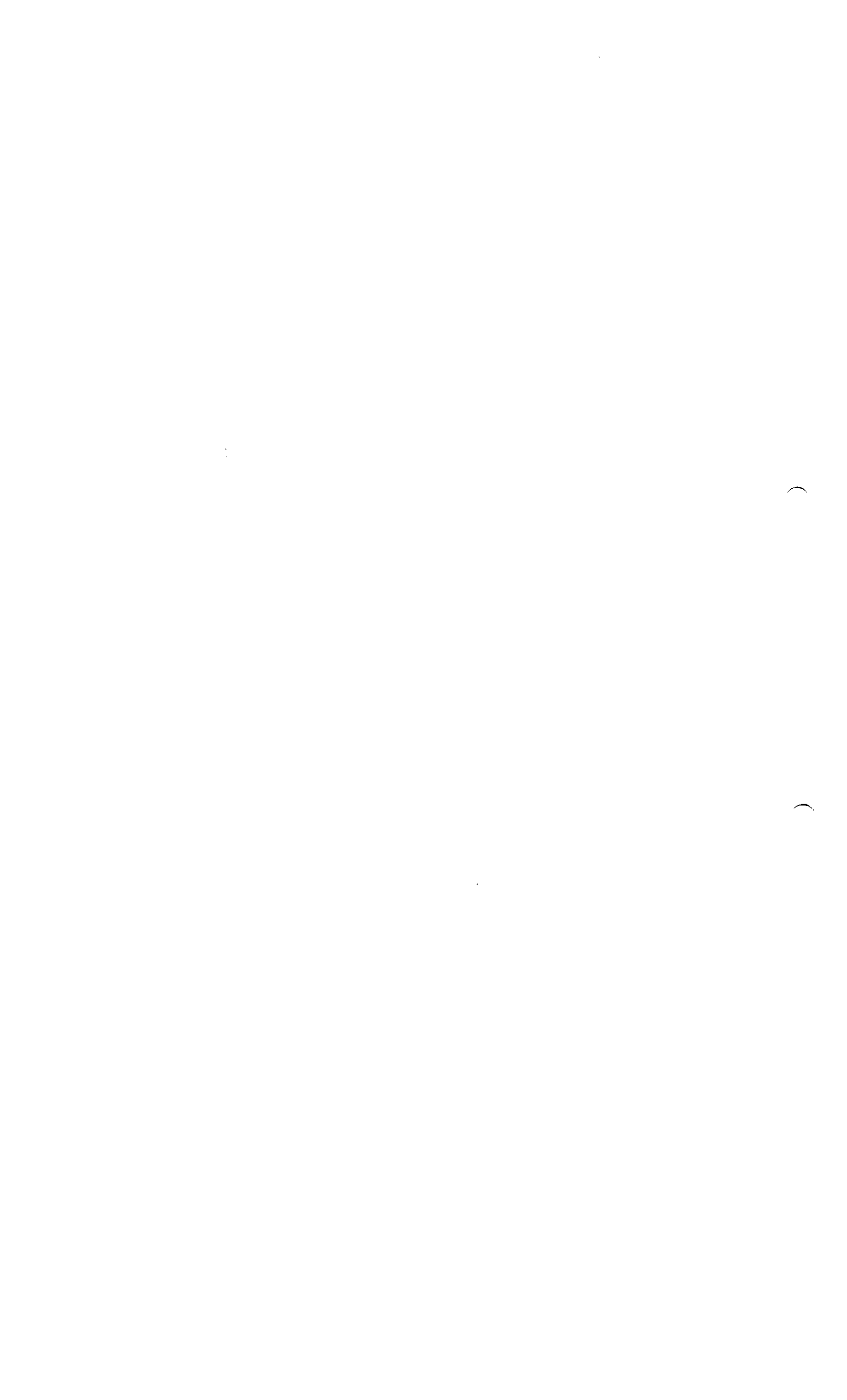




Tabla 7: Exposición en el estudio clínico: grupo etario y sexo

Grupo etario	Participantes del estudio (n)		Tiempo por persona	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
11,3-42,7 meses	1868 (51.5%)	1762 (48.5%)	NA	NA
Dosis 2 = 2,2 a 6,5 meses	1785 (51.3%)	1696 (48.7%)	NA	NA
Dosis 3 = 3,1 a 9,3 meses	1764 (51.3%)	1671 (48.7%)	NA	NA
15 a 19,3 meses	769 (50.9%)	742 (49.1%)	NA	NA

Fuente: 5.3.5.3, informes de análisis de datos, Tabla 3 (los porcentajes de sexo se recalcularon en relación con el número de sujetos presentes en cada dosis)

n: número de sujetos

NA: no se aplica

Para cada dosis, incluida la dosis de refuerzo, existió una leve tendencia a tener más hombres que mujeres incluidas en el análisis integrado, lo cual no se espera que tenga un impacto clínico en los análisis de seguridad.

Tal como se esperaba, debido a los diferentes calendarios de vacunación utilizados en la serie primaria, los rangos de edad se superpusieron para las dosis en la serie primaria. Esto fue más notable para las dosis 2 y 3, donde la administración se podría haber realizado entre 10 semanas y 4 meses, y 14 semanas y 6 meses, respectivamente.

El límite superior de edad observado para las dosis 2 y 3 fue mayor de lo esperado. Esto se debe a los sujetos que fueron vacunados fuera del período especificado en el protocolo. Cuatro sujetos recibieron la dosis 2 después de 5,5 meses de edad y 20 sujetos recibieron la dosis 3 después de 7,5 meses de edad.

Con respecto a la dosis de refuerzo, el rango de edad fue indicativo del calendario de dosis de refuerzo de los estudios integrados (15-18 meses de edad).

Los análisis integrados mostraron un perfil de seguridad similar en hombres y mujeres.

Exposición en el estudio clínico (por origen étnico)

El origen étnico se registró en los sujetos de todos los estudios clínicos, con excepción de los estudios A3L01 y A3L02. Estos 2 estudios se llevaron a cabo en Argentina, donde se espera que la población principalmente sea de origen étnico hispano.

En resumen, se obtuvieron los datos de origen étnico de 3554 sujetos, lo cual representó el 91 % de la población expuesta a la vacuna.

El origen étnico de los sujetos incluidos en el análisis de seguridad integrado de los estudios clínicos se muestra en la Tabla 8





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 refuerzo

Origen étnico	Participantes del estudio (n)		Tiempo por persona
Número de sujetos disponibles para el criterio de valoración.	3554* (100%)		No se aplica.
Asiático	207	5.8%	
Negro	376	10.6 %	
Caucásico	279	7.9%	
Hispano	2689	75.7%	
Otros	3	0.1%	

Fuente: 5.3.5.3, informes de análisis de datos, Tabla 13

n: número de sujetos

* número de sujetos disponibles para el momento de medición (todos menos los faltantes).

los porcentajes se calculan de acuerdo con los sujetos que recibieron al menos una dosis de Hexaxim

Los estudios clínicos se llevaron a cabo en:


- Argentina (A3L01 y A3L02)
- México (A3L04, A3L11 y A3L21)
- Perú (A3L17)
- Sudáfrica (A3L15 serie primaria y A3L15 refuerzo).
- Tailandia (A3L12)
- Turquía (A3L10 y A3L22),

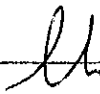
El origen étnico hispano fue el más predominante en los estudios y representa un total de 2689 sujetos evaluados (75,7 %, sin incluir los sujetos de los estudios A3L01 y A3L02).

El análisis integrado mostró perfiles de seguridad similares para la población asiática, negra e hispana. Se observó una diferencia leve en la población caucásica en Turquía, donde se informaron menos eventos particularmente en relación con los eventos no solicitados y después de la serie primaria. Teniendo en cuenta el tamaño de la población (157 sujetos turcos), no surgieron inquietudes sobre la seguridad en el análisis estratificado por origen étnico. En el estudio primario turco correspondiente A3L10, Hexaxim y Pentaxim + Engerix B (Hep B) mostraron perfiles de seguridad similares.

Exposición en el estudio clínico: poblaciones especiales

Hexaxim no se estudió en niños de menos de 6 semanas o de más de 19 meses de edad. Como Hexaxim no está indicada para niños mayores de dos años, adolescentes, adultos, adultos mayores, mujeres embarazadas o que están amamantando, no se llevó a cabo ningún estudio específico para evaluar a estas subpoblaciones.


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.



Hexaxim no se estudió en bebés prematuros ni en sujetos con insuficiencia renal o cardíaca (criterios de exclusión para todos los estudios).

Las disfunciones hepáticas no fueron un criterio de exclusión explícito; sin embargo, para los estudios A3L10 (Turquía), A3L11 (México), A3L12 (Tailandia) y A3L17 (México), los antecedentes personales de condición seropositiva a la hepatitis B y C se consideraron criterios de exclusión. En los estudios anteriores y también en los estudios A3L04 (México, Perú), A3L15 (Sudáfrica) y A3L22 (Turquía), los antecedentes maternos de hepatitis B o C se consideraron criterios de exclusión.

Las poblaciones con polimorfismo genético no se estudiaron ni se excluyeron de los estudios clínicos.

Tabla 9: Exposición en el estudio clínico: poblaciones especiales

Poblaciones especiales	Vacunados (n)	Tiempo por persona
Mujeres embarazadas	0	No se aplica.
Mujeres amamantando	0	
Deficiencia renal	0	
Disfunción hepática	0	
Insuficiencia cardíaca	0	
Subpoblaciones con polimorfismo genético	0	

1.2.1.2 Exposición en el estudio epidemiológico

No se realizó estudio epidemiológico.

Tabla 10: Exposición en el estudio epidemiológico

Estudio	Tipo de estudio	Población estudiada	Duración (período del estudio)	Cantidad de vacunados (en cada grupo o de casos y controles)	Tiempo por persona (si corresponde)
Estudio 1					No se aplica.

1.2.1.3 Exposición (fuera del estudio) posterior a la comercialización

No se aplica, el producto todavía no se ha comercializado.

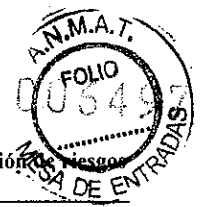


Tabla 11: Exposición posterior a la comercialización: grupo etario y sexo

Grupo etario	Vacunados (n)		Exposición (por ej., envases o años de la persona)	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Grupo etario 1:	No se aplica			
Grupo etario 2:				

Tabla 12: Exposición posterior a la comercialización: Dosis

Dosis de exposición	Vacunados (n)	Exposición (por ej., envases o años de la persona)
Dosis de nivel 1	No se aplica.	

Tabla 13: Exposición posterior a la comercialización: País

País	Vacunados (n)	Exposición (por ej., envases o años de la persona)
UE	No se aplica.	
No UE		

1.3 Poblaciones no estudiadas en la fase previa a la aprobación

- **Lactantes y niños:** Hexaxim no se ha estudiado en lactantes de menos de 6 semanas de edad, ya que esta vacuna no está destinada a niños más pequeños ni después del segundo año de vida. Los bebés prematuros no fueron incluidos en la población estudiada.
- **Adolescentes, adultos y adultos mayores:** Hexaxim no se ha estudiado en grupos de adolescentes, adultos o adultos mayores, ya que esta vacuna no está destinada a estos grupos etarios.
- **Mujeres embarazadas y amamantando:** Hexaxim no se ha estudiado en mujeres embarazadas o que están amamantando, ya que esta vacuna no está destinada a mujeres en edad fértil.
- **Poblaciones especiales:**
Hexaxim no se ha estudiado en las siguientes poblaciones:
 - individuos inmunocomprometidos (como consecuencia de patologías subyacentes o inmunosupresión yatrógena)
 - sujetos con trastornos hemorrágicos por los cuales queda contraindicada una administración IM



- sujetos con enfermedad crónica grave, como insuficiencia cardíaca y renal
- sujetos con antecedentes de convulsiones o trastorno neurológico grave después de la administración de una vacuna contra la tos ferina

Los sujetos con antecedentes personales o nacidos de madres con condición seropositiva al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B o C generalmente se excluyeron de los estudios. Vea la Tabla 16.

La administración de la vacuna Hexaxim a personas inmunocomprometidas, a pacientes con trastornos hemorrágicos o antecedentes de trastorno neurológico grave después de la administración de la vacuna contra la tos ferina se trata en las secciones de contraindicaciones y advertencias del RCP propuesto de Hexaxim.

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

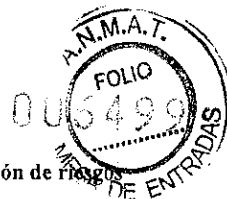
N.º de estudio	Número de sujetos expuestos al producto	Rango etario	Criterios de exclusión para el estudio
Vea la sección 1.3 que aparece más arriba, así como la Tabla 15: Criterios de exclusión comunes para los estudios de Hexaxim y la Tabla 16: Criterios de exclusión adicionales incluidos en algunos estudios de Hexaxim, que aparecen a continuación			

Los criterios de exclusión comunes y específicos para los estudios clínicos realizados con Hexaxim se resumen en la Tabla 15 y en la Tabla 16

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

Criterios de exclusión comunes
Para la serie primaria, la vacunación previa contra la tos ferina, el tétanos, la difteria, la poliomielitis, la hepatitis B o las infecciones por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b o antecedentes documentados de tos ferina, tétanos, difteria, poliomielitis, hepatitis B o infecciones por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (con confirmación clínica, serológica o microbiológica). Para la dosis de refuerzo, la cantidad de dosis previas de vacuna pediátrica se especificó en el estudio individual.
La administración de sangre o de hemoderivados recibida desde el nacimiento o la última inyección para la serie primaria, a partir de los 3 meses para la serie de refuerzo.
Participación en otro estudio clínico (reciente, en curso o planificada) durante el período del presente estudio.
Enfermedad aguda o enfermedad crónica en una etapa que pudiese interferir con la realización o la finalización del estudio, como trastornos cardíacos o renales y defectos congénitos.
Enfermedad febril o aguda el día de la inclusión (contraindicación temporal)

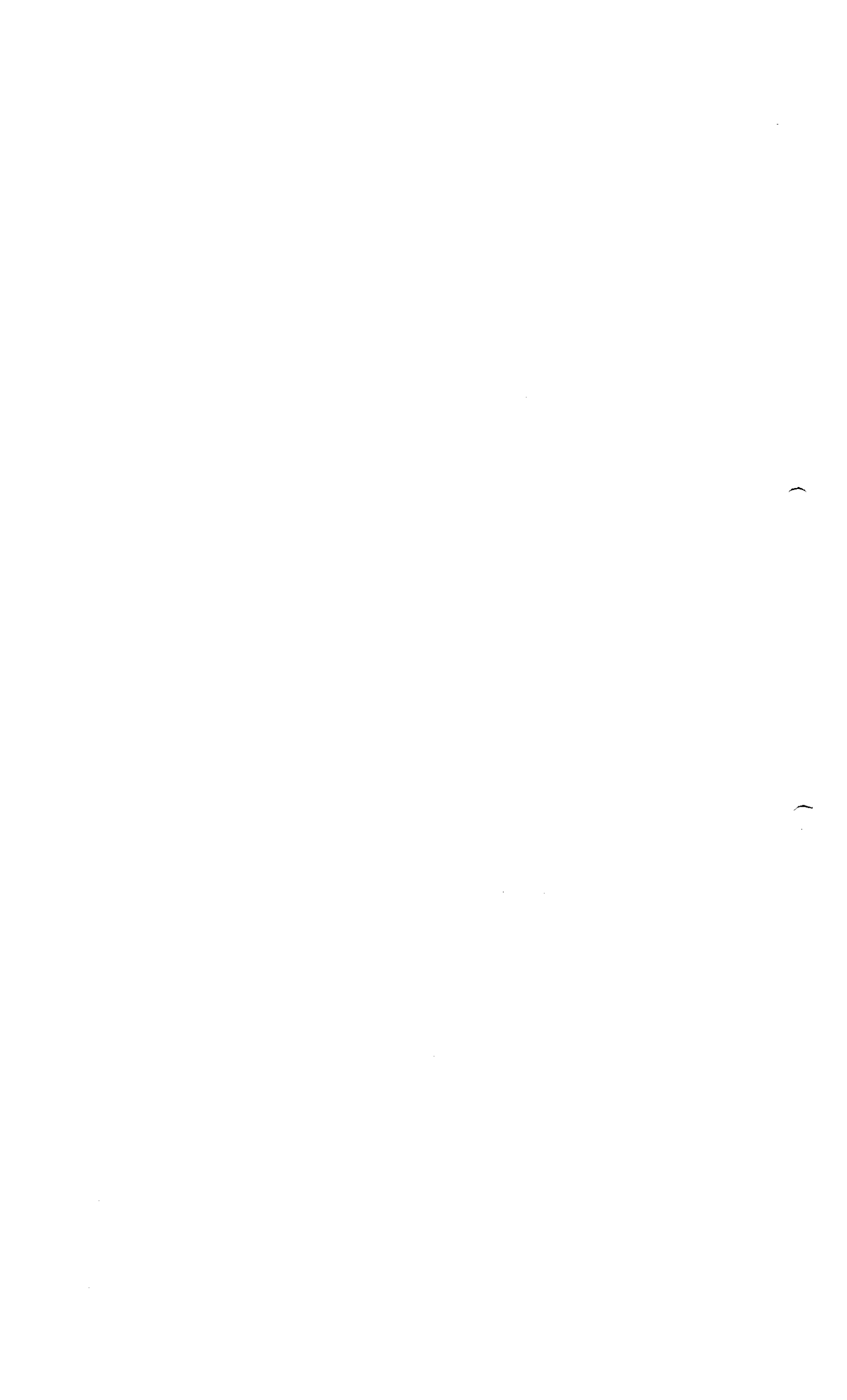




Criterios de exclusión comunes
Hipersensibilidad sistémica conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna, o antecedentes de reacciones que pongan en peligro la vida por administración de la vacuna del estudio o una vacuna que contenga las mismas sustancias.
Inmunodeficiencia congénita o adquirida, o terapias inmunosupresoras tales como terapia con corticoesteroides sistémicos de largo plazo.
Trombocitopenia o trastorno del sangrado conocidos por los cuales quede contraindicada una aplicación IM.
Antecedentes de convulsiones (excepto en el estudio A3L22)
Antecedentes de reacción grave luego de la administración de la vacuna contra la tos ferina, como encefalopatía, fiebre alta, llanto inconsolable, episodio hipotónico hiporreactivo o convulsiones con o sin fiebre.
Para la serie primaria, bebés prematuros (<37 semanas) y con un peso al nacer <2,5 kg.
Para la serie primaria, madre con resultado seropositivo conocido de VIH.

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

Estudio clínico	Criterios de exclusión adicionales
A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15, A3L17, A3L21	Antecedentes maternos conocidos de VIH, condición seropositiva a la hepatitis B o a la hepatitis C.
A3L10, A3L11, A3L12, A3L17,	Antecedentes personales conocidos de VIH, condición seropositiva a la hepatitis B o a la hepatitis C.
A3L21, A3L22	Sujetos con eventos adversos graves (SAE) relacionados, producidos luego de la administración de la serie primaria de tres dosis de la vacuna en investigación o la vacuna de control.
A3L04	Individuos del entorno del niño que tengan inmunodeficiencia congénita o adquirida.
A3L01	Terapia previa de la madre con hormona humana del crecimiento derivada de pituitaria cadavérica Pruebas de laboratorio anormales: aminotransferasas en suero (ASAT, ALAT), creatinina, glóbulos rojos y recuento de plaquetas Antecedentes familiares conocidos de convulsiones.





1.4 Experiencia posterior a la autorización

1.4.1 Datos del uso proyectado posterior a la autorización

Hexaxim se desarrolló para abastecer a los mercados internacionales con una vacuna hexavalente avanzada, en cuanto a características farmacéuticas, seguridad y perfil de inmunogenicidad.

Una vez transcurridos dos años del lanzamiento de Hexaxim, se estima que se habrán distribuido entre 30 y 35 millones de dosis en todo el mundo, principalmente en los países en desarrollo.

Hexaxim es una vacuna de combinación totalmente líquida, lo cual simplificará la práctica de atención médica al eliminar la reconstitución y minimizar los errores administrativos, reducirá la cantidad de inyecciones necesarias durante los dos primeros años de vida, aumentará el cumplimiento de los calendarios de inmunización recomendados, reducirá la carga de las enfermedades que pueden prevenirse mediante la vacunación a través del aumento de las tasas de cobertura de vacunas y facilitará la inclusión en los programas de inmunización de nuevas o más enfermedades que pueden prevenirse mediante la vacunación.

La mayoría de los países objetivo ya han incluido la vacunación contra las enfermedades que se pueden prevenir con Hexaxim (difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, hepatitis B e infecciones invasivas causadas por *H. influenzae* tipo b) en sus calendarios de inmunización de rutina para la inmunización primaria de lactantes.

La indicación propuesta para Hexaxim es un esquema primario de 3 dosis seguido por una dosis de refuerzo en el segundo año de vida de acuerdo con los calendarios de inmunización nacionales.

El programa de desarrollo clínico ha validado el uso de Hexaxim con los calendarios de inmunización comunes de rutina desde el esquema más utilizado del PAI, que es de 2, 4 y 6 meses, hasta el más condensado (de 6, 10 y 14 semanas). Hexaxim se puede administrar en sujetos que hayan recibido o no la vacuna Hep B al nacer.

1.4.2 Datos del uso real posterior a la autorización

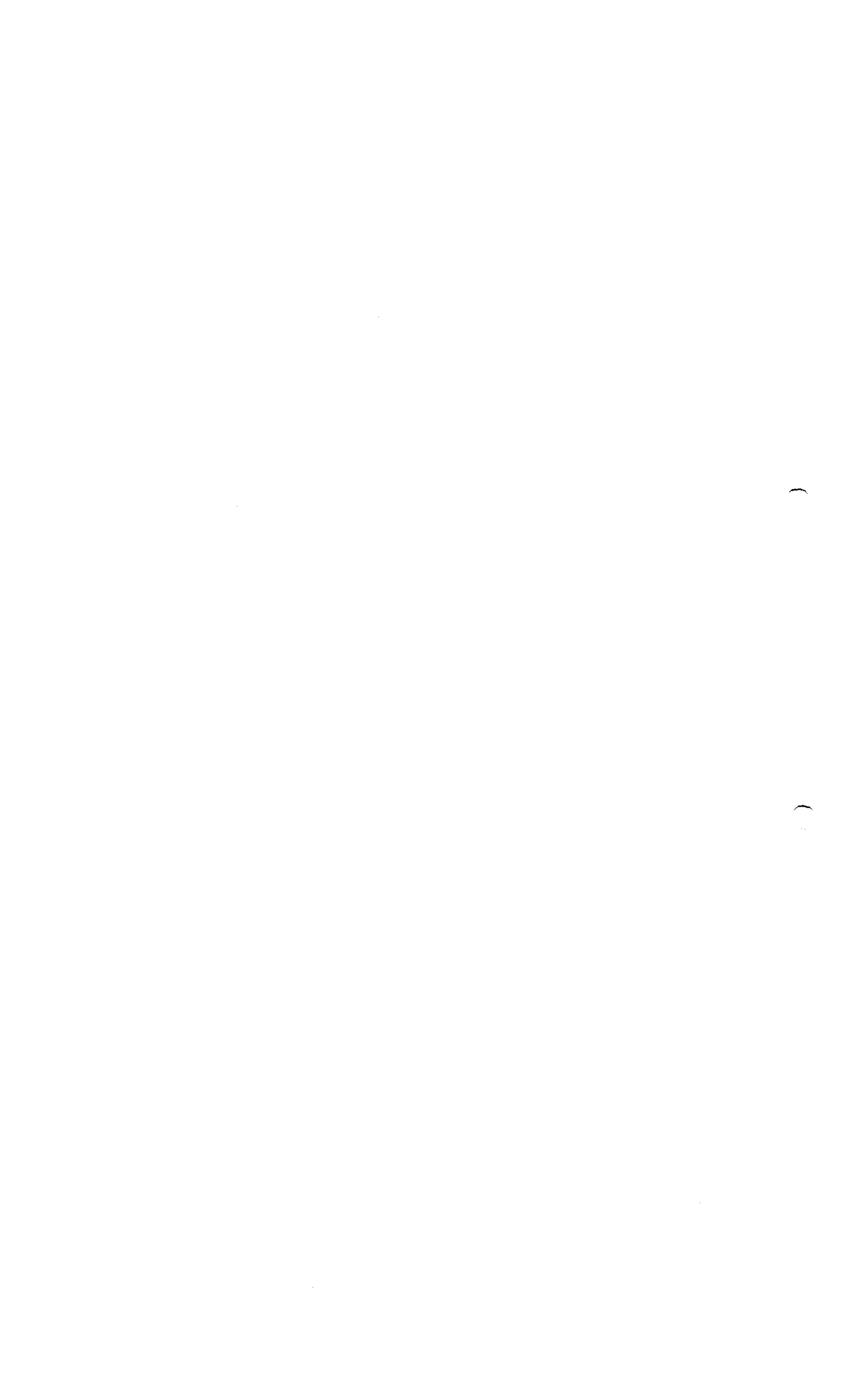
No se aplica. Hexaxim todavía no está autorizado en ningún país.

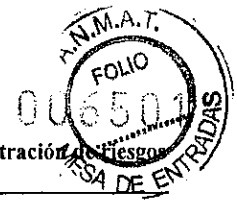
1.4.3 Acciones regulatorias emprendidas

No se ha emprendido ninguna acción regulatoria.

Tabla 17: Acciones regulatorias emprendidas

Problema	País	Acción emprendida	Fecha
No se aplica.			





1.5 Eventos adversos/reacciones adversas

Se agruparon los datos de seguridad de 11 estudios completados con Hexaxim para el análisis integrado.

En resumen, 3896 sujetos formaron parte de la población SafAS y recibieron una dosis de Hexaxim como primera dosis en la serie primaria o fase de refuerzo: 3630 lactantes en la serie primaria y 1511 niños en la fase de refuerzo. Los análisis presentados en esta sección se basan en la población SafAS.

Se creó un Comité Independiente de Monitoreo de Datos (IDMC) de acuerdo con la decisión de la Junta de Seguridad de Productos (PSB) antes del comienzo de los estudios de fase III. Este comité ha supervisado los estudios finalizados y sigue vigente para supervisar los estudios en curso.

Reacciones solicitadas

Al igual que con cualquier vacuna pediátrica que contiene antígenos combinados de D, T, aP, IPV, Hep B y PRP-T, las reacciones más comunes esperadas y producidas fueron dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, fiebre, llanto, vómitos, anorexia, irritabilidad y somnolencia. Estos eventos se registraron durante los 7 primeros días posteriores a cualquier dosis en los estudios clínicos. Según la definición del protocolo, los eventos solicitados se consideraron eventos relacionados (reacciones).

Los perfiles de seguridad observados después de cualquier administración primaria o de refuerzo presentaron un mayor riesgo de reacciones adversas después de cualquier serie primaria que después del refuerzo. La explicación puede ser que cualquier serie primaria es un resultado acumulativo de 3 inyecciones consecutivas, mientras que el refuerzo implica sólo una dosis única. El análisis detallado de las reacciones solicitadas después de cada dosis se proporciona en la Sección 2.7.4 del DTC.



Las reacciones solicitadas informadas con mayor frecuencia después de cualquier dosis primaria o de refuerzo fueron dolor en el lugar de la inyección (82,6 %) e irritabilidad (79,5 %). Los eventos solicitados después de cada dosis, después de cualquier dosis primaria y después de cualquier dosis primaria o de refuerzo, se presentan en la Tabla 18.

Las reacciones solicitadas de grado 3 (correspondiente a la mayor gravedad) se presentan en la Tabla 19.

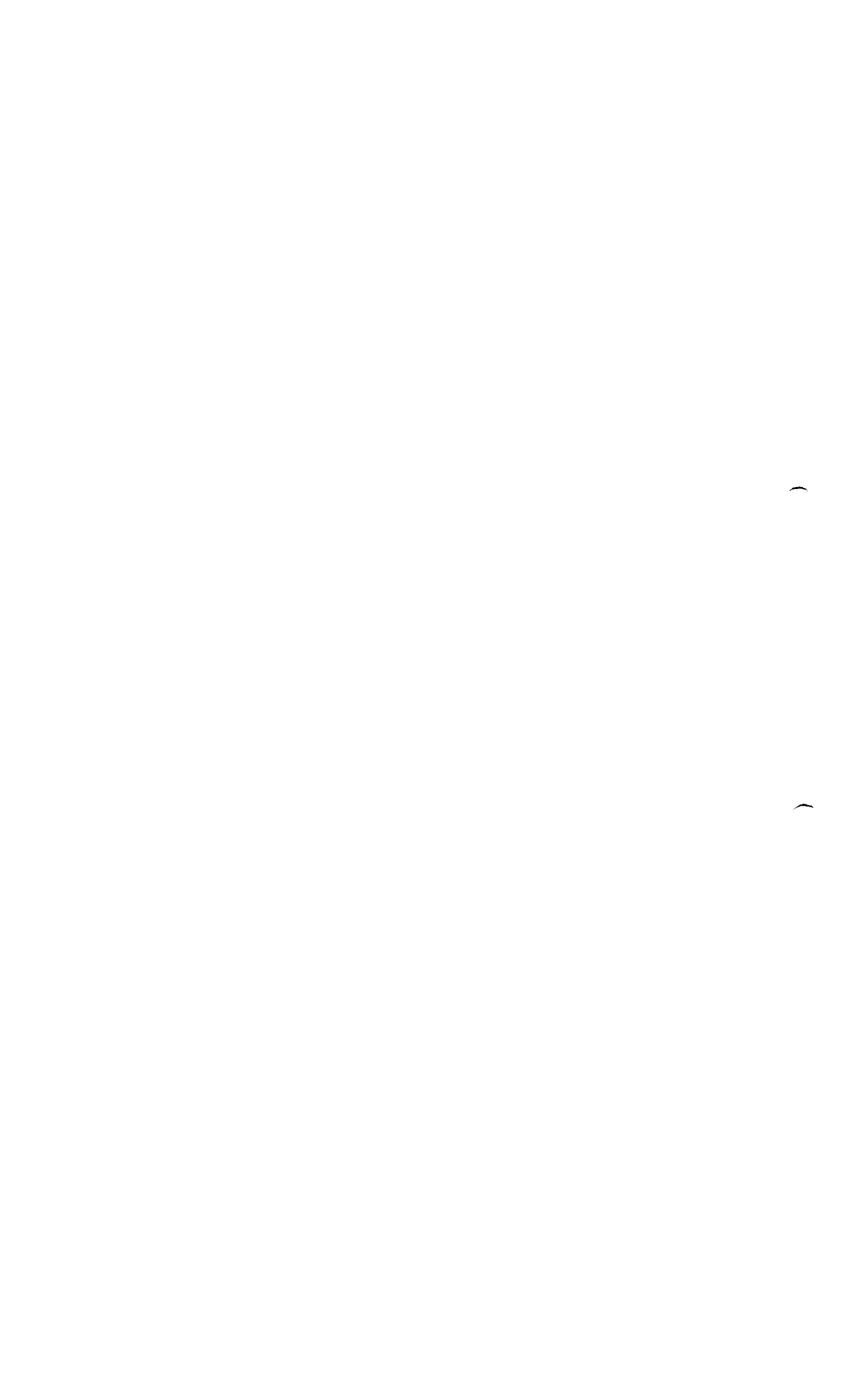


Tabla 18: Reacciones solicitadas después de cada una de las inyecciones de vacuna primaria; después de cualquiera de las inyecciones de vacuna primaria; después del refuerzo y después de cualquiera de las inyecciones de vacuna primaria o del refuerzo

Hexaxim*	Después de la dosis 1 (n=3630)	Después de la dosis 2 (n=3481)	Después de la dosis 3 (n=3435)	Después de cualquiera de las dosis de la serie primaria (n= 3630)	Después de la dosis de refuerzo (n= 1511)	Después de cualquiera de las dosis primarias o del refuerzo (n= 3896)
	%	%	%	%	%	%
Sujetos que manifestaron al menos un/una:						
Reacción solicitada	88,3	83,9	79,9	96,8	82,9	96,4
Reacción en el lugar de la inyección	70,6	68,4	65,8	90,0	72,5	89,8
Dolor en el lugar de la inyección	63,9	58,8	49,8	82,1	66,2	82,6
Eritema en el lugar de la inyección	26,7	34,1	39,1	59,1	47,3	62,7
Hinchazón en el lugar de la inyección	20,2	22,2	26,2	44,1	26,6	46,2
Induración en el lugar de la inyección	45,0	40,9	41,7	69,1	6,7	63,6
Reacción sistémica	79,9	73,0	64,1	92,3	68,8	92,2
Fiebre	18,1	24,0	22,1	41,1	15,1	42,6
Vómitos	19,7	14,2	15,3	33,9	13,9	35,2
Llanto	53,5	48,1	36,3	72,7	36,5	72,2
Somnolencia	40,8	28,9	21,9	54,1	26,3	54,9
Anorexia	25,7	23,3	22,4	44,3	37,4	49,1

DIRECTORA TÉCNICA
SANOPI PASTEUR S.A.  
SANOPI PASTEUR S.A.





Hexaxim*	Después de la dosis 1 (n=3630)	Después de la dosis 2 (n=3481)	Después de la dosis 3 (n=3435)	Después de cualquiera de las dosis de la serie primaria (n= 3630)	Después de la dosis de refuerzo (n= 1511)	Después de cualquiera de las dosis primarias o del refuerzo (n= 3896)
Sujetos que manifestaron al menos un/una:	%	%	%	%	%	%
Irritabilidad	61,5	54,7	44,1	78,6	55,4	79,5
Diarreat	23,2	17,8	11,7	37,0	20,0	35,5

Fuente: 5.3.5.3, informes de análisis de datos, tablas de la 20 a la 25

n: número de sujetos

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

† A3L01 y A3L02 solamente

ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

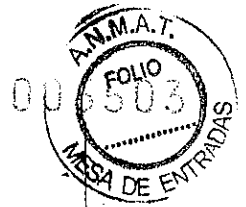




Tabla 19: Reacciones solicitadas de grado 3 después de cada una de las inyecciones de la vacuna primaria; después de cualquier inyección de vacuna primaria; después del refuerzo y después de cualquiera de las inyecciones de vacuna primaria o del refuerzo

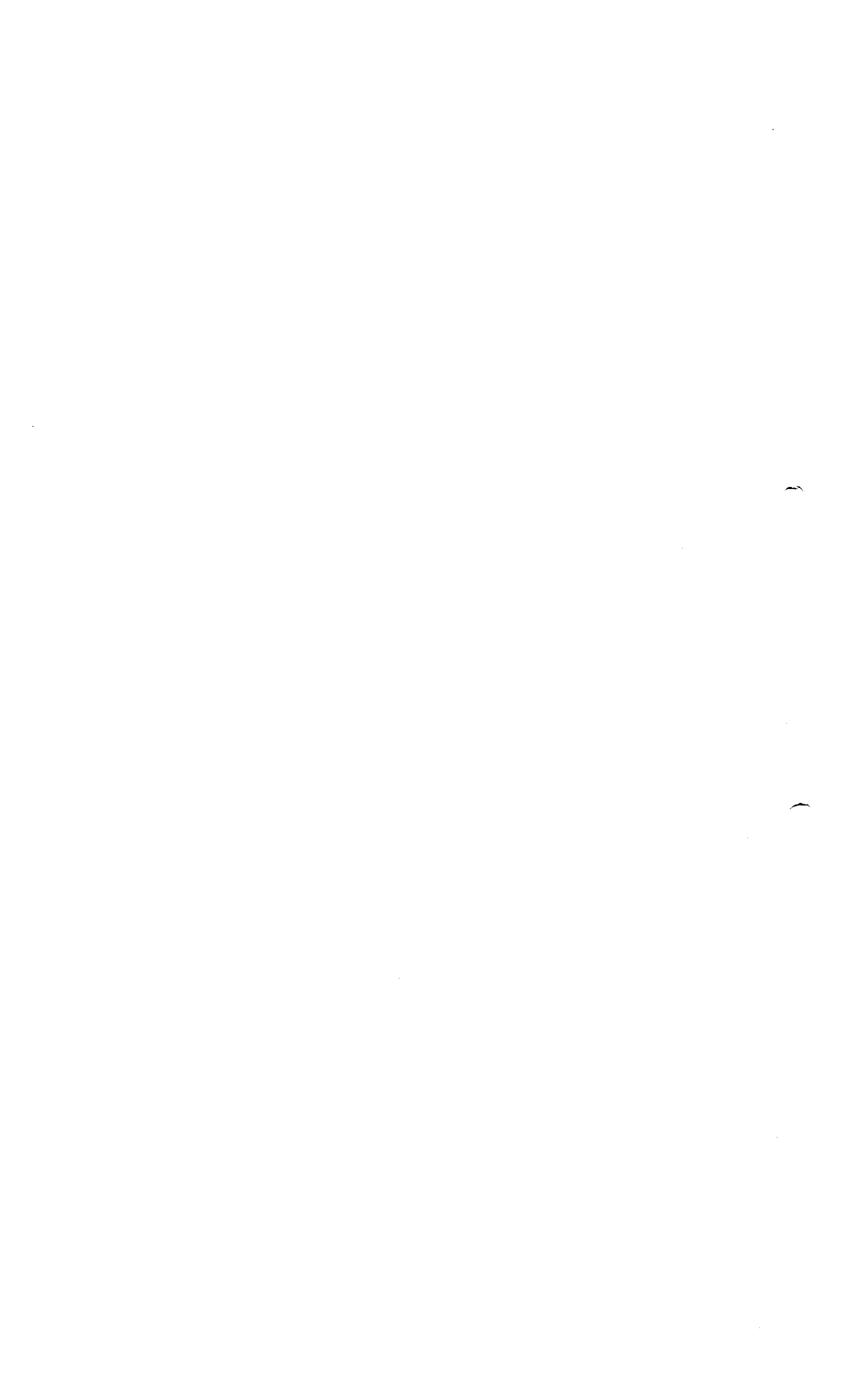
Hexaxim*	Después de la dosis 1 (n=3630)	Después de la dosis 2 (n=3481)	Después de la dosis 3 (n=3435)	Después de cualquiera de las dosis de la serie primaria (n= 3630)	Después de la dosis de refuerzo (n= 1511)	Después de cualquiera de las dosis primarias o del refuerzo (n= 3896)
	%	%	%	%	%	%
Reacción en el lugar de la inyección						
Dolor en el lugar de la inyección	10,4	6,6	3,0	15,4	3,6	15,4
Eritema en el lugar de la inyección	0,7	0,7	1,2	2,5	1,7	3,0
Hinchazón en el lugar de la inyección	1,0	0,8	0,6	1,9	1,4	2,3
Reacción sistémica						
Pirexia	0,1	0,5	0,9	1,5	0,5	1,6
Vómitos	1,2	0,9	1,2	2,6	0,4	2,6
Ljanto	1,9	1,4	1,3	4,0	1,3	4,0
Somnolencia	4,4	1,6	1,6	6,4	1,1	6,3
Anorexia	0,9	1,2	1,6	3,0	3,2	3,8
Irritabilidad	3,7	3,4	2,3	7,7	2,1	7,8

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

Fuente: 5.3.5.3, informes de análisis de datos, tablas de la 50 a la 61
número de sujetos

KRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.







Eventos adversos no solicitados no graves

Los 10 eventos adversos no solicitados no graves informados con mayor frecuencia dentro de los 30 días posteriores a la vacunación con Hexaxim se presentan en la Tabla 20. Estos eventos son compatibles con las afecciones médicas que comúnmente se observan en lactantes y niños (es decir, principalmente síntomas relacionados con infecciones respiratorias y gastrointestinales y dermatitis del pañal). Casi todos estos eventos no estuvieron relacionados con la administración de la vacuna. El análisis completo de eventos adversos no solicitados se encuentra disponible en la Sección 2.7.4. del DTC.

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

Orden del intervalo	Término preferido	% de sujetos
1	Nasofaringitis	26,1
2	Faringitis	14,1
3	Diarrea	10,0
4	Infección del tracto respiratorio superior	7,3
5	Tos	7,2
6	Pirexia	6,3
7	Rinitis	5,9
8	Dolor abdominal	5,6
9	Dermatitis del pañal	5,2
10	Gastroenteritis	4,6

Fuente: 5.3.5.3, informes de análisis de datos, Tabla 137
*28 días para el estudio A3L15

Reacciones adversas no solicitadas no graves

Las reacciones adversas no solicitadas no graves comúnmente informadas ($\geq 1\%$) (es decir, el investigador evaluó la relación causal del evento adverso no solicitado no grave como "relacionado" o no existió relación) dentro de los 30 días posteriores a la vacunación con Hexaxim se muestran en la Tabla 21.

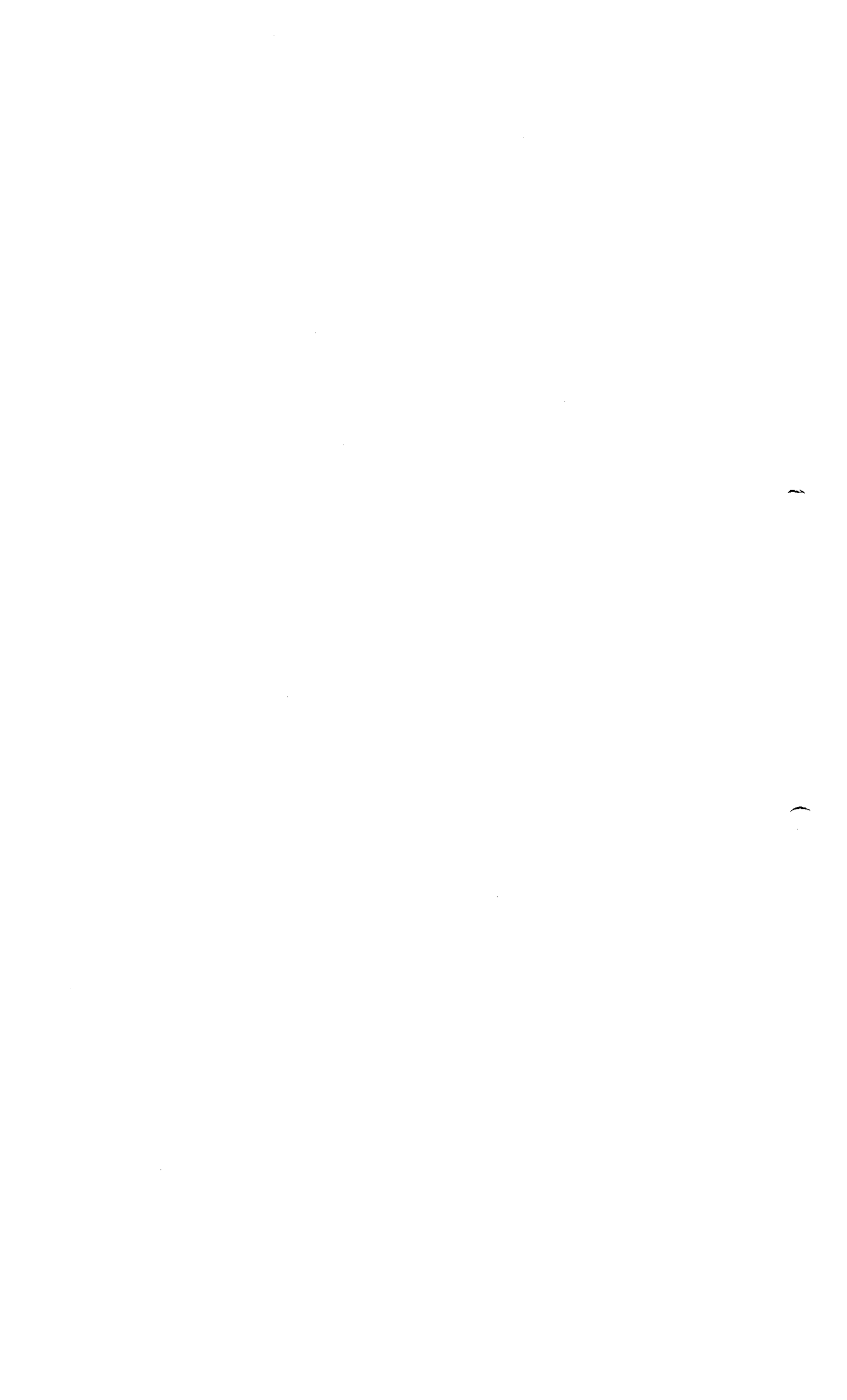




Tabla 21: Reacciones adversas no solicitadas no graves (mayores o iguales al 1 %) presentadas dentro de los 30 días* posteriores a cualquier inyección primaria y de refuerzo de Hexaxim por término preferido, basándose en el análisis integrado de seguridad

Categoría	Término preferido	%
1	Nódulo en el lugar de la inyección	2,1
2	Hematoma en el lugar de la inyección	1,8
3	Hemorragia en el lugar de la inyección	1,3

Fuente: 5.3.5.3, informes de análisis de datos, Tabla 158
*28 días para el estudio A3L15

Las reacciones adversas no graves informadas con mayor frecuencia dentro de los 30 días de las vacunaciones de serie primaria y de refuerzo estuvieron relacionadas con reacciones en el lugar de la inyección y suelen ocurrir después de la administración de inyecciones.

Con respecto a las reacciones adversas sistémicas no graves, la mayoría de los eventos informados luego de cualquier dosis de Hexaxim aparecieron una sola vez, a excepción del dolor abdominal (n de eventos = 3), diarrea (n = 2) y exantema maculopapuloso (n = 3).

Las reacciones adversas no solicitadas de grado 3 se informaron de manera individual con una frecuencia $\leq 0,1$ %.

En la sección de eventos adversos de interés especial (AESI) a continuación se presenta información complementaria sobre las reacciones cutáneas relacionadas.

Eventos adversos graves

En general, dentro de los 11 estudios finalizados, 205 de 3896 sujetos (5,3 %) informaron un total de 247 eventos adversos graves luego de la administración de Hexaxim.


Los SAE informados con mayor frecuencia son de naturaleza infecciosa: gastroenteritis (n = 51), bronquiolitis (n = 30), bronconeumonía (n = 23), neumonía (n = 22). Además, se informaron 13 casos de convulsiones febriles y 1 caso de convulsión, ninguno de los cuales se consideró relacionado con la administración de la vacuna. Para mayor información, consulte la sección 1.5.2.2 Riesgos importantes potenciales


Los SAE ocurrieron con una frecuencia similar en los grupos de Hexaxim y de control.

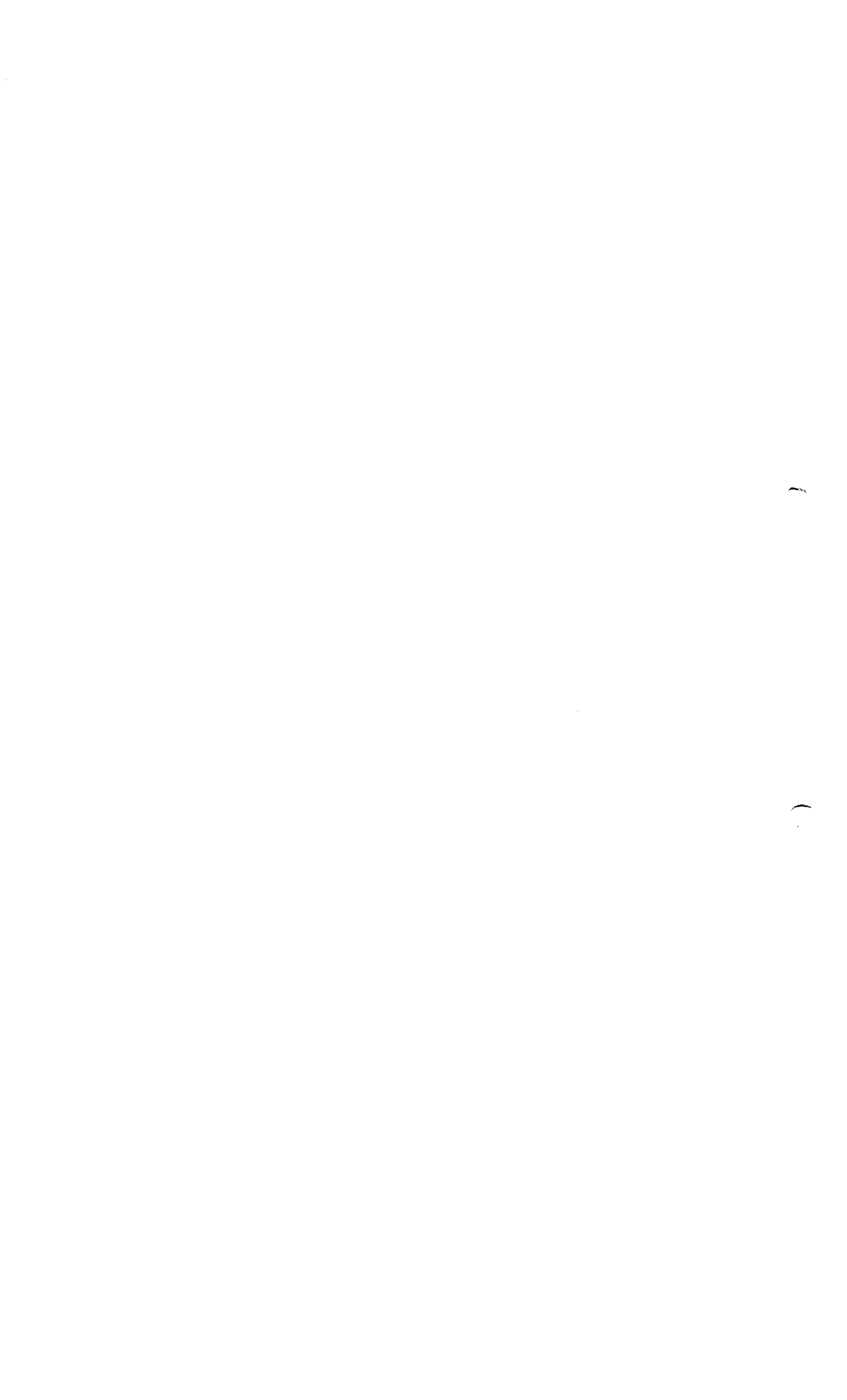
SAE relacionados

De los 247 SAE informados, uno se consideró relacionado con la administración de Hexaxim.

El sujeto A3L04-002-01241, un sujeto de sexo femenino de siete semanas de edad, presentó palidez, hipotonía, hiporrespuesta y disnea 7 horas después de la primera dosis de Hexaxim y se le diagnosticó episodio hipotónico hiporreactivo (HHE). El evento duró 3 horas. El sujeto se recuperó de forma espontánea y fue retirado del estudio.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





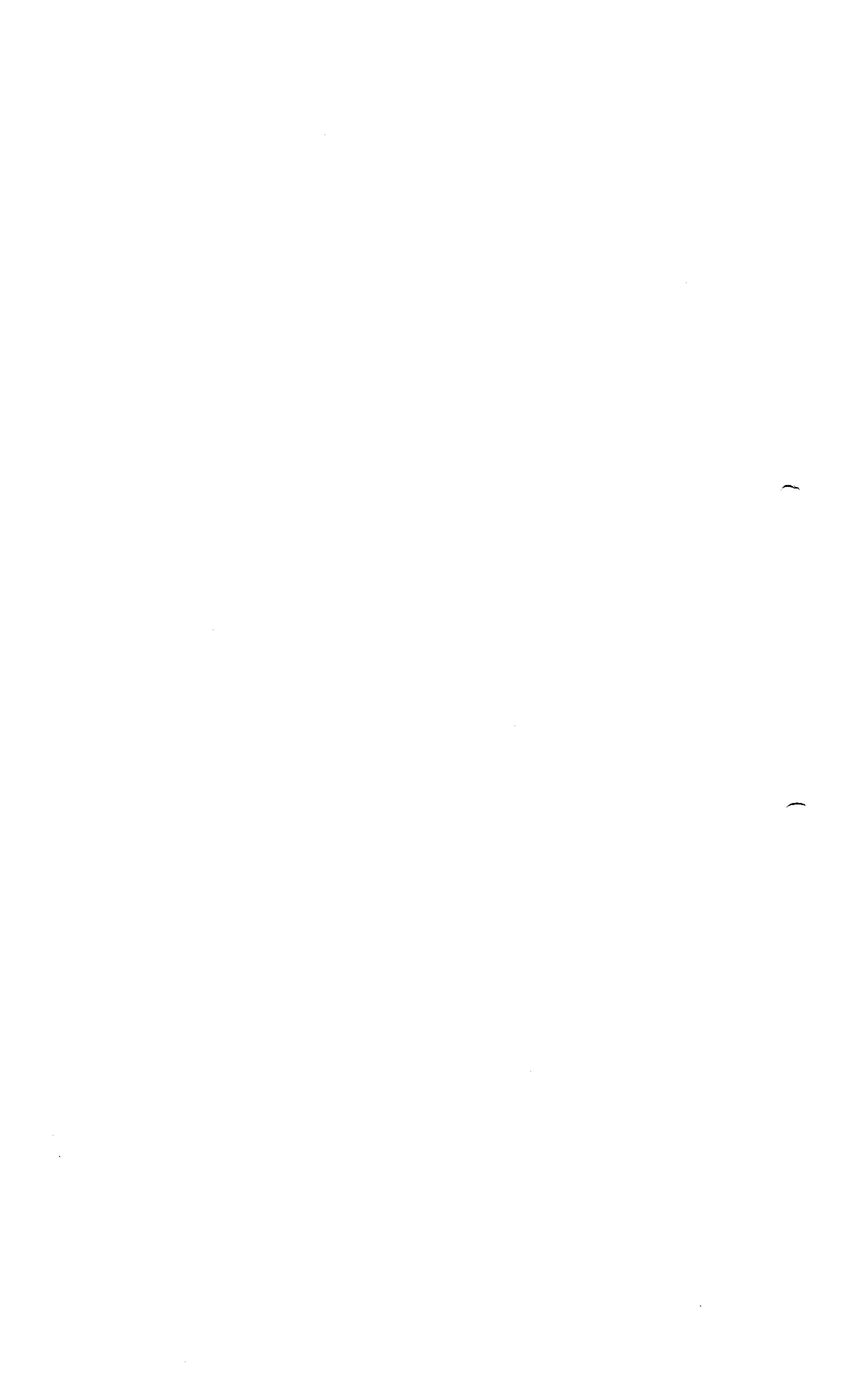
Muertes

Once sujetos murieron mientras estaban incluidos en los grupos de Hexaxim de los estudios completados. Ninguno se consideró relacionado con la vacuna del estudio administrada. Los detalles se presentan en la Tabla 22.

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

Estudio	Identificación del paciente	Dosis	Tiempo hasta el inicio	Causa de muerte (<i>término preferente o literal</i>)
A3L04	001-00126	1	23 días	Hemorragia gástrica
A3L04	001-00191	3	15 días	Laringotraqueitis
A3L04	001-00207	1	60 días	Bronconeumonía
A3L04	001-00700	3	87 días	Quiste de colédoco (cirugía)
		3	120 días	Neumonía adquirida en el hospital
A3L04	002-01333	1	58 días	Síndrome bronquial obstructivo
A3L11	003-00161	1	53 días	Asfixia por sofocación
A3L15	001-00228	3	213 días	Infección por VIH*
		3	217 días	Infección del tracto respiratorio
A3L15	002-00072	3	1 mes†	Bronquitis
A3L15	002-00099	3	350 días‡	Gastroenteritis
A3L15	002-00136	3	298 días§	Neumonía
A3L15	002-S0024	2	26 días	Neumonía

- * A este sujeto se le diagnosticó VIH después de su inclusión en el estudio
- † No estuvo disponible la información sobre el tiempo exacto hasta el inicio
- ‡ El sujeto murió después del período de seguimiento de 6 meses después de la serie primaria, antes del inicio del estudio de refuerzo; por lo tanto, no se menciona en las tablas “dentro del período de seguimiento de 6 meses”.
- § El sujeto murió después del período de seguimiento de 6 meses después de la serie primaria, antes del inicio del estudio de refuerzo; por lo tanto, no se menciona en las tablas “dentro del período de seguimiento de 6 meses”.





Eventos adversos de interés específico (AESI)

Los AESI se definieron con referencia al perfil de seguridad conocido de vacunas pediátricas similares comercializadas por sanofi pasteur y otros patrocinadores, teniendo en cuenta los eventos adversos generalmente clasificados para las vacunas pediátricas combinadas:

- Hinchazón extensa de una extremidad (ELS)
- Episodio hipotónico hiporreactivo (HHE),
- Convulsiones febriles, convulsiones,
- Reacciones anafilácticas

y otros eventos supervisados minuciosamente, con respecto al efecto de clase o a antecedentes, tales como:

- Apnea,
- Encefalopatía o trastornos neurológicos graves similares, encefalitis o encefalomiелitis desmielinizante aguda (ADEM).
- Síndrome de muerte súbita infantil (SIDS)/muerte súbita inesperada (SUD),

La ELS fue el único AESI registrado como reacción solicitada en tres de los cuatro estudios de refuerzo (A3L15bo, A3L21 y A3L22).

Se hicieron indagaciones sobre otros AESI en la base de datos del estudio clínico entre reacciones solicitadas inmediatas, AE no solicitados y SAE registrados en todos los estudios, de acuerdo con su registro de hora respectivo.

A excepción de la encefalitis, la cual pudo haber tenido un tiempo de demora hasta el inicio (hasta 42 días), la mayoría de los AESI, a saber: ELS, HHE, convulsiones, reacciones anafilácticas o alérgicas y apnea tienen un tiempo hasta el inicio que indica una posible relación con la administración de la vacuna, cuando ocurren dentro de los 3 días posteriores a la vacunación. Por lo tanto, la revisión médica de estos eventos se centró más específicamente en el período de 3 días posterior a la vacunación. Los casos relacionados que ocurrieron >3 días después de la inmunización también se evaluaron médicamente.

En los casos en que había documentos de referencia publicados por los grupos de trabajo de la Colaboración de Brighton disponibles, estos documentos se utilizaron para evaluar el nivel de certeza diagnóstica de los AESI.

Luego de la administración de Hexaxim se informó un caso de HHE (descrito anteriormente en la sección SAE relacionados) y 2 casos de ELS. Estos eventos se describen en la sección 1.5.2.1 Riesgos importantes identificados

No se informó ningún caso relacionado de convulsiones, anafilaxis, apnea, encefalitis, SIDS y SUD para Hexaxim. En la Sección 1.5.2.2 Riesgos importantes potenciales y en la Sección 01.5.2.3 Otros eventos se proporciona más información relacionada con estos AESI.

Reacciones alérgicas no anafilácticas relacionadas

A pesar de que no se identificó ninguna reacción anafiláctica utilizando la definición de casos de la Colaboración de Brighton, un total de 14 sujetos presentó 15 eventos relacionados de tipo alérgico. De éstos, 13 eventos se informaron dentro de los 3 días posteriores a la inmunización y 2

1

2



se informaron más de 3 días después de la inmunización (2 erupciones cutáneas en el lugar de la inyección ocurrieron 5 días y 11 días después de la inmunización, respectivamente). Ninguna de las reacciones fue grave y todas se explican en detalle a continuación.

Nueve sujetos presentaron reacciones alérgicas en el lugar de la inyección: dermatitis en el lugar de la inyección (n = 1), prurito en el lugar de la inyección (n = 1), erupción en el lugar de la inyección (n = 4), urticaria en el lugar de la inyección (n = 2), vesícula en el lugar de la inyección (n = 1).

Cinco sujetos experimentaron una reacción alérgica sistémica: exantema (n = 1), exantema generalizado (n = 1), exantema maculopapuloso (3 sujetos, 4 eventos).

No se observó ninguna diferencia en la aparición de estas reacciones alérgicas entre hombres y mujeres. La intensidad de cada reacción se evaluó como grado 1 para 10 reacciones, grado 2 para 2 reacciones, grado 3 para 2 reacciones y faltó la intensidad registrada para 1 reacción. La duración de los eventos varió de 1 a 8 días, 66 % de los sujetos (10/15) se recuperaron dentro de un período de 4 días.

La frecuencia de la reacción de hipersensibilidad fue de 3,6 por cada 1000 sujetos y de 12,4 por cada 10.000 dosis.

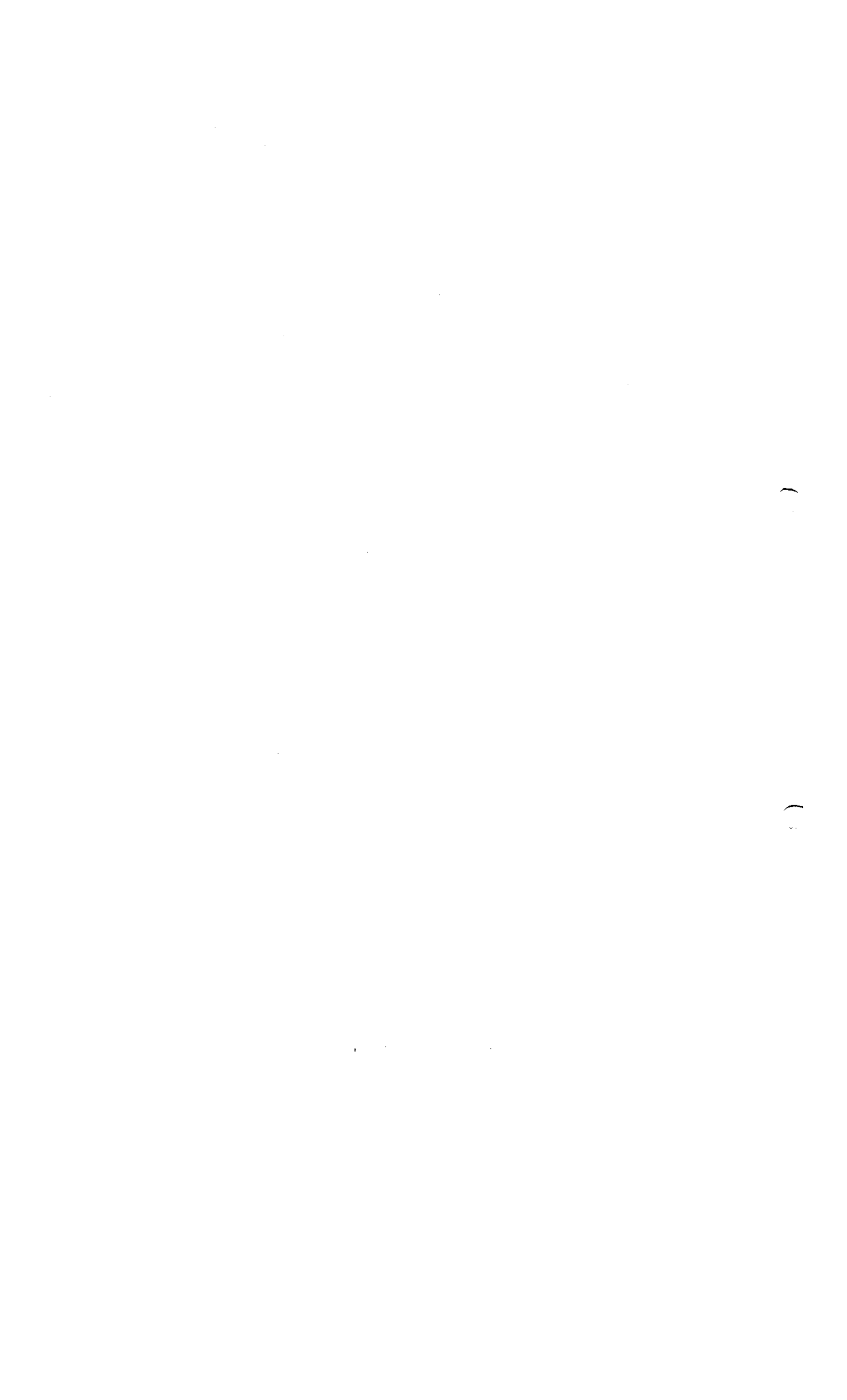
La naturaleza y la intensidad de las reacciones de hipersensibilidad concuerdan con el perfil de seguridad esperado de vacunas combinadas similares.

1.5.1 Preocupaciones sobre la seguridad recientemente identificadas (desde el último EU-RMP presentado)

Hasta el momento no existen actualizaciones del EU-RMP ya que este es el primer EU-RMP para Hexaxim.

Tabla 23: Preocupaciones sobre la seguridad recientemente identificadas

Preocupación de seguridad 1	
Detalles	No se aplica.
Fuente	
Implicaciones para la bibliografía del producto	
¿Existen nuevos estudios propuestos en el plan de farmacovigilancia? Sí/No	
¿Existen nuevas medidas de minimización propuestas? Sí/No	





1.5.2 Detalles los riesgos potenciales y de los riesgos importantes (incluidos los recientemente identificados)

1.5.2.1 Riesgos importantes identificados

Episodio hipotónico hiporreactivo:

De acuerdo con la Colaboración de Brighton, HHE se identifica como el inicio repentino de tono muscular reducido, hiporrespuesta y cambio en el color de la piel, es decir, palidez o cianosis. (2) Se ha documentado que los HHE ocurren luego de la inmunización con las vacunas D, T, PRP-T y Hep B. Los episodios más informados han sido posteriores a la administración de la vacuna contra la tos ferina, particularmente la vacuna de célula entera. El HHE se observa con mayor frecuencia durante la inmunización primaria, principalmente después de la primera dosis. (3)

El HHE se identificó como evento de interés al comienzo del proyecto. De acuerdo con la convención interna de sanofi pasteur, este evento siempre se considera grave.

Durante el desarrollo clínico, se informó un caso relacionado de HHE en un sujeto 7 horas después de la administración de la primera dosis de Hexaxim, tal como se describe arriba. Este caso se evaluó como certeza diagnóstica de nivel 1 (nivel más alto), utilizando la definición de caso de la Colaboración de Brighton.

La frecuencia observada en la base de datos actual de Hexaxim: 0,28 por cada 1000 primeras dosis es compatible con las tasas informadas después de la primera dosis informada en un estudio reciente que evalúa la definición de caso de la Colaboración de Brighton en los Países Bajos. (4) Vea la Tabla 24: Riesgos importantes identificados .

Hinchazón extensa de una extremidad (ELS)

La hinchazón extensa de una extremidad es un evento adverso muy común luego de la administración de vacunas pediátricas DTaP. En raras ocasiones, el aumento de tamaño o de volumen en el lugar de la inyección pueden extenderse a una parte o a toda la extremidad del sujeto vacunado o comprometer toda la circunferencia de la extremidad inyectada (5).

Actualmente, no hay disponible una definición internacional común para ELS.

De acuerdo con las convenciones de sanofi pasteur, la ELS se define como una hinchazón que comienza en el lugar de la inyección y se extiende más allá de una o ambas articulaciones. La ELS a menudo se relaciona con enrojecimiento o inflamación que desaparecen de manera espontánea en unos días. El riesgo de desarrollar ELS en lactantes y niños pequeños aparentemente se incrementa con las dosis subsiguientes de vacunas acelulares contra la tos ferina, con las cuales el mayor riesgo se produce después de la 4ª o 5ª dosis.

La revisión del análisis integrado de datos de seguridad generado a partir de los estudios clínicos con Hexaxim presentó 2 sujetos con posible ELS luego de la administración de Hexaxim:

El sujeto A3L02-001-00412 experimentó un edema grave en toda la pierna relacionado con un eritema grave el día de la primera dosis primaria. El episodio se solucionó en un día y no se repitió después de las administraciones subsiguientes de la vacuna.

El sujeto A3L21-003-00310 experimentó una hinchazón grave informada como ELS, relacionada con un eritema grave en el lugar de la inyección (medida máxima de 8 cm)

