



Pais	Total de casos de difteria	Total de casos de tétanos neonatal	Total de casos de tétanos	Total de casos de tos ferina	Total de casos de poliomielitis	Población < 5 años de edad (en miles)
República de Corea	0	-	11	10	0	2.412
África	54	4415	2754	22139	883	121.226
Sudáfrica	NR	3	3	NR	0	5.223
Región mediterránea europea	251	802	914	5164	730	69.036
Egipto	0	58	-	0	0	8.933
Marruecos	-	-	-	-	0	3.378
Arabia Saudí	7	22	32	21	1	3.200
República Árabe Siria	0	5	5	-	1	2.526
Región europea	500	32	192	26425	0	51.298
Rusia	353	-	29	4644	0	7.225
Turquía	0	32	51	272	0	7.212
Ucrania	98	-	-	1518	0	1.924
Región del sudeste asiático	6402	1308	6791	37764	419	176.158
India	5725	755	3124	26044	66	120.011
Malasia	3	6	-	8	0	2.734

- representa los datos no informados.

Referencia: (adaptado de las enfermedades que pueden prevenirse mediante la vacunación de la OMS: resumen mundial de 2006 en la página web de la OMS de 2008)

Resumen de epidemiología

Tabla 30: Incidencia, prevalencia, mortalidad y perfil demográfico de la indicación en la población objetivo

Indicación/población objetivo Niños de < 5 años de edad	Población total mundial: 615 millones de personas Población de los 16 países objetivo (Tabla 29): 271 millones de personas
Incidencia de la indicación objetivo	Tétanos: 198.000 casos por año entre niños de < 5 años de edad Difteria: 0 a 2 en 100.000 Tos ferina: 0,5 a 144 en 100.000, según el país, el sistema de vigilancia y la confirmación del diagnóstico Enfermedad invasiva por Hib: de < 1 a 5 en 100.000, en niños de < 5 años de edad en países después de la introducción de las vacunas



	<p>Poliomielitis: casos informados en pocos países de África y Asia</p> <p>Seroprevalencia de la hepatitis B: menos de un 2 % a un 36 %</p>
Prevalencia de la indicación objetivo	No se aplica
Mortalidad en la indicación objetivo	<p>Tétanos: tasa de mortalidad por caso de un 10 a un 70 %</p> <p>Difteria: tasa de mortalidad por caso de un 3 a un 23 %</p> <p>Tos ferina: tasa de mortalidad por caso de un 0,6 a un 13,3 %, según la edad de los sujetos, la población de origen y la tasa de contagio por caso, el 90 % de todas las muertes relacionadas con la tos ferina ocurrió en bebés de < 4 meses de edad.</p> <p>Enfermedad invasiva por Hib: tasa de mortalidad por caso de un 3 a un 20 %</p> <p>Poliomielitis: tasa de mortalidad por caso entre los paralizados de un 5 a un 10 %</p> <p>Hepatitis B: 1 millón de muertes anuales relacionadas con complicaciones</p>
Riesgo potencial para la salud	<p>Tétanos: riesgo de espasmos del músculo de la masticación, trismo</p> <p>Difteria: la faringitis membranosa puede ocasionar obstrucción respiratoria; la toxina puede causar parálisis del miocardio e insuficiencia cardíaca.</p> <p>Tos ferina: las complicaciones leves de la tos ferina incluyen hemorragias subconjuntivales y epistaxis como consecuencia de los paroxismos. Existen tres tipos de complicaciones principales, que suelen ser mortales en los bebés: pulmonares, encefálicas y nutricionales.</p> <p>Hib: meningitis, bacteremia, epiglotitis.</p> <p>Poliomielitis: discapacidad. Hepatitis B: riesgo de hepatitis crónica y fulminante, que son las causas principales de la cirrosis y el cáncer hepáticos.</p>
Perfil demográfico de la población objetivo	<p>Tasa de mortalidad en lactantes: 12,0 a 56,0 en 1000 nacidos vivos</p> <p>Tasa de mortalidad en niños (< 5 años de edad): 13,0 a 69,0 en 1000 nacidos vivos</p>

1.7.2 Comorbilidad significativa en la población objetivo

No se aplica. Esta vacuna se usa con fines profilácticos en la población pediátrica mundial.





Tabla 31: Comorbilidad significativa en la población objetivo

Indicación/población objetivo	Las estimaciones de los niños (< 15 años de edad) que vivirán con VIH son las siguientes: 1,8 millones en África subsahariana, 140.000 en el sur y sudeste de Asia, 31.000 en Latinoamérica, 20.000 en Europa del Este y Asia central, 16.000 en Asia del Este y 15.000 en Medio Oriente y el Norte de África (página web del SIDA, resumen mundial de la epidemia del SIDA, 2008)
--------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.7.3 Epidemiología de los riesgos identificados y potenciales de la población objetivo cuando no está expuesta al producto

Tabla 32: Epidemiología de los riesgos identificados y potenciales en la población objetivo cuando no está expuesta al producto

Riesgo identificado	Episodio hipotónico hiporreactivo
Incidencia de la afección	No se aplica. Este evento se observa solo después de la vacunación.
Prevalencia de la afección	No se aplica
Mortalidad de la afección	No se aplica

Riesgo identificado	Hinchazón extensa de una extremidad
Incidencia de la afección	No se aplica. Este evento se observa solo después de la vacunación.
Prevalencia de la afección	No se aplica
Mortalidad de la afección	No se aplica

Riesgo potencial	Convulsiones
Incidencia de la afección	Reino Unido: la incidencia del estado epiléptico convulsivo es de 0,51 en 1000 por año (IC del 95 %: 0,35 a 0,66) en niños de < 1 año de edad y 0,29 en 1000 por año (IC del 95 %: 0,19 a 0,35) en niños de 1 a 4 años de edad (49) Países Bajos: la incidencia de convulsiones febriles es de 4,8 en 1000 por año (3 a 72 meses de edad) (19) Brasil: 0,04 en 1000 dosis después de la vacunación contra DPT. (6)
Prevalencia de la afección	La prevalencia de la epilepsia activa en niños y adolescentes en Europa es de 4,5 a 5,0 en 1000. (50) La prevalencia de por vida de la convulsión (con exclusión de las convulsiones febriles) es de un 2 a un 5 %. (51)
Mortalidad de la afección	La mortalidad por caso para el primer episodio de estado epiléptico convulsivo fue de un 3 % (2 a 7 %) (49).





Riesgo potencial	Reacciones anafilácticas
Incidencia de la afección	Incidencia de la anafilaxia en niños de 0 a 4 años de edad: 9,9 episodios en 100.000 personas por año (IC del 95 %: 5,6 a 16,6). La causa más frecuente fue la alimentación, seguida de las picaduras de himenoptera y los medicamentos. (52)
Prevalencia de la afección	La prevalencia de por vida de la anafilaxia es de un 1 a un 2 % de la población total (53)
Mortalidad de la afección	Tasa de mortalidad por choque anafiláctico: 5 de 100 casos (IC del 95 %: 0.1- 24.9) (54)

Riesgo potencial	Apnea
Incidencia de la afección	La incidencia de apnea en los bebés según la base de datos THIN de Reino Unido: 1 de 10.000 personas por año.
Prevalencia de la afección	No se aplica (evento transitorio y agudo).
Mortalidad de la afección	La tasa de mortalidad en el estudio de lactantes con un evento que, aparentemente, pone en riesgo la vida (ALTE) fue de 0,6 %. (50)

Riesgo potencial	Encefalopatía; encefalitis
Incidencia de la afección	La encefalopatía es uno de los síntomas (alteraciones del estado mental) observados en otras enfermedades (síndrome de Reye, insuficiencia hepática aguda, epilepsia, gripe, etc.). En un estudio sobre la encefalopatía progresiva en Noruega, la tasa de incidencia específica de la edad en 100.000 fue la siguiente: 79,89 (< 1 año); 8,64 (1 a 2 años); 1,90 (2 a 5 años). El 66 % (55/84) de los casos fue metabólico, el 32 % (27/54) fue neurodegenerativo y el 2 % (2/84) tuvo encefalopatía por VIH. (55) Encefalitis (todas las causas): 0,08 a 7,4 casos en una población de 100.000.
Prevalencia de la afección	No se aplica (afección aguda).
Mortalidad de la afección	La mortalidad se relaciona con las causas subyacentes de los trastornos, el tratamiento o ambos.

Riesgo potencial	SIDS
Incidencia de la afección	Tasa de SIDS en Argentina (2005): 0,49 en 100.000 nacidos vivos En el Reino Unido: la Fundación para la Muerte Súbita Infantil en el Reino Unido informa una tasa de muerte súbita de 0,41 en 100.000 nacidos vivos. Países Bajos (0): 10 a 15 en 100.000 nacidos vivos por año.
Prevalencia de la afección	No se aplica.
Mortalidad de la afección	Siempre es mortal.





1.8 Efectos de la clase farmacológica

De acuerdo con las conclusiones del grupo de trabajo de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a mediados de 2007, se emitió una advertencia específica sobre el riesgo de apnea en bebés muy prematuros después de la inmunización con todas las vacunas pediátricas.

Tabla 33: Efectos de la clase farmacológica

Riesgo	Frecuencia en estudios clínicos del producto farmacéutico	Frecuencia observada con otros productos en la misma clase farmacéutica (fuente de los datos/referencia de la revista)	Comentarios
No se aplica.			

1.9 Requisitos adicionales de la Unión Europea

Además de la tolerancia individual a la vacuna Hexaxim, algunos riesgos pueden estar relacionados con el uso de la vacuna. A continuación se analizan estos riesgos potenciales:

1.9.1 Posible sobredosis

La posibilidad de sobredosis es baja. Según los análisis anteriores realizados en las vacunas pediátricas combinadas comercializadas por sanofi pasteur, la administración accidental de dos dosis de vacunas que contienen los mismos antígenos no cambia el perfil de seguridad de la vacuna. Cuando ocurren eventos adversos, estos son similares a los eventos adversos sistémicos y en lugar de la inyección muy comunes.

1.9.2 Posible transmisión de agentes infecciosos

Todos los lotes se someten a un proceso de control de calidad para obtener una aprobación oficial conforme a los requisitos de la Unión Europea.

1.9.3 Posible uso indebido con fines ilegales

El posible uso indebido con fines ilegales es poco probable con respecto a la naturaleza del producto. Solo los profesionales de la atención médica usan la vacuna; esto limita el riesgo de un uso ilegal.

1.9.4 Posibles usos no prescritos

Los posibles usos no prescritos son mínimos.



1.9.5 Posibles usos pediátricos no prescritos

La vacuna es para uso pediátrico.

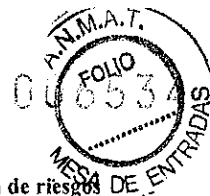
1.9.6 Otras subsecciones según corresponda para el producto

No se aplica.

1.10 Resumen de preocupaciones sobre los problemas de seguridad presentes

Tabla 34: Resumen de preocupaciones sobre los problemas de seguridad presentes

Riesgos importantes identificados	Eventos identificados: <ul style="list-style-type: none">• Episodio hipotónico hiporreactivo• Hinchazón extensa de una extremidad
Riesgos importantes potenciales	Eventos generalmente identificados en vacunas similares: <ul style="list-style-type: none">• Convulsiones• Anafilaxia Eventos bajo estricta supervisión de efectos de clase o razones históricas: <ul style="list-style-type: none">• Apnea• Encefalopatía; encefalitis
Información faltante importante	Para la vacuna Hexaxim, no se estudió lo siguiente: <ul style="list-style-type: none">• Bebés prematuros• Individuos inmunocomprometidos (por enfermedad o tratamiento)• Sujetos que sufren de enfermedades agudas o crónicas, entre ellas, insuficiencia cardiaca o renal• Sujetos con antecedentes de convulsiones• No se estudió ni se excluyó la población con polimorfismos genéticos.



2 PLAN DE FARMACOVIGILANCIA (PvP)

2.1 Prácticas de farmacovigilancia de rutina

Las prácticas de farmacovigilancia realizadas por el Departamento Global de Farmacovigilancia y Epidemiología (GPED) de sanofi pasteur consisten en la recolección de datos de seguridad de diferentes fuentes de todo el mundo. En la sección 1.8.1 del DTC se proporcionan más detalles.

Las prácticas de farmacovigilancia de rutina realizadas en el Departamento Global de Farmacovigilancia de sanofi pasteur consisten en la recolección y evaluación sistemáticas de datos de seguridad clínica, con el objetivo de establecer el perfil de seguridad y maximizar la evaluación de beneficios y riesgos de las vacunas de sanofi pasteur a través del ciclo de vida útil de los productos.

Personal capacitado y calificado procesa todos los casos informados de eventos adversos (AE) (espontáneos y provenientes de la bibliografía y de estudios clínicos), según los procedimientos operativos estándar (POE). Los datos se almacenan en la base de datos validada del sistema de farmacovigilancia global. Las normas de calidad se cumplen en todo el ciclo, lo que incluye la recolección de datos, la documentación, seguimiento, validación, evaluación, presentación de informes y archivado de los casos. Las actividades de farmacovigilancia de rutina también incluyen la presentación acelerada de informes, conforme a las reglamentaciones, la generación de informes regulares de actualización de seguridad y la detección y evaluación de señales.

2.1.1 Presentación acelerada de informes según las reglamentaciones internacionales

Todos los SAE se informan dentro de los 15 días calendario a partir de la recepción, mientras que los SAE que se producen en un estudio clínico y que ocasionan la muerte o que suponen un riesgo para la vida y que, posiblemente, estén relacionados con el producto se informan a las Autoridades Sanitarias (HA) dentro de un período de siete días naturales.

Para los estudios clínicos, todos los eventos adversos graves relacionados "esperados o inesperados" se presentan ante las HA, conforme a la política de la empresa.

2.1.2 Presentación de informes regulares de actualización de seguridad

Para comprender mejor el perfil de seguridad del producto, se preparan informes periódicos de actualización de seguridad (PSUR), según lo exigen las HA.

Los PSUR presentan la experiencia de seguridad de todo el mundo de un producto farmacéutico/biológico en intervalos de tiempo definidos después de la autorización de las siguientes actividades:

- Informar todos los datos nuevos y relevantes de seguridad.
- Relacionar estos datos con la exposición del paciente.



- Resumir el estado de autorización del mercado en diferentes países y cualquier variación importante relacionada con la seguridad.
- Indicar si se deben realizar cambios en la información del producto para optimizar su uso.

2.1.3 Detección y análisis de señales

El proceso de detección de señales del Departamento de GPE de sanofi pasteur se basa en una revisión clínica de los casos informados individuales y de las series de casos, complementada con métodos cuantitativos de detección de señales que dependen de las bases de datos externas disponibles; por ejemplo, el Sistema para Informar Eventos Adversos de las Vacunas (VAERS) se usa para los productos con licencia comercial en los Estados Unidos.

Métodos cualitativos de detección de señales

El Oficial de Seguridad de Productos (PSO) revisa todos los casos informados e identifica los informes significativos que el Equipo Clínico y la Plataforma de Farmacoepidemiología deben analizar con más detalle, para determinar si el informe, o el grupo de informes, representan una posible señal de seguridad. Este proceso de revisión abarca lo siguiente: informes del resumen de los casos individuales (ICSR) que incluyen eventos adversos graves, listas cronológicas semanales de los ICSR que no sean graves, control semanal de la bibliografía publicada, resultados de investigaciones de elaboración para los ICSR graves con un número de lote conocido, comunicados de las Autoridades Sanitarias y análisis agregados al momento del PSUR.

Detección cuantitativa de señales por medio de bases de datos

El análisis de desproporcionalidad de un evento adverso espontáneo tiene como objetivo identificar los eventos adversos del producto de interés que se informan con más frecuencia de lo esperado, según la base de datos acumulada de informes que incluye a todos los productos.

Actualmente, sanofi pasteur no tiene acceso a una base de datos lo suficientemente grande de datos posteriores a la comercialización como para aplicar este método particular; sin embargo, el proceso está implementado y es posible que se aplique en el futuro.

Los eventos adversos de interés especial (AESI) se revisan por rutina, independientemente de los niveles de desproporcionalidad.

Todos los hallazgos importantes cumplen con el proceso establecido para la priorización y evaluación de las señales de seguridad descritas en la siguiente sección.

Comunicación y evaluación de las señales

Las reuniones del Equipo Clínico se llevan a cabo cada dos semanas y se presentan y analizan las posibles señales identificadas por el PSO. Las decisiones tomadas se reflejan en las minutas de la reunión. De la misma manera, las posibles señales presentadas en las reuniones mensuales de evaluación y detección de seguridad se registran en las minutas de la reunión junto con las decisiones tomadas.

Todas las posibles señales de seguridad identificadas en los estudios clínicos o de fuentes espontáneas, tanto de los métodos cuantitativos como de la revisión de casos, se revisan en las reuniones mensuales de evaluación y detección de señales, lideradas por el Director Global de Farmacoepidemiología. En estas reuniones, se plantea un análisis médico y científico entre los





2.1.4 Calidad del producto

El Departamento de Operaciones de Calidad de sanofi pasteur realiza un seguimiento y evalúa todas las quejas o informes de clientes sobre un defecto o posible defecto en la calidad del producto, relacionados o no con un evento adverso. Se analizan los datos a partir de su recepción y se evalúan las tendencias para determinar acciones de calidad, según sean necesarias. Luego, estos datos se revisan junto con el Departamento de GPE para determinar si existen posibles consecuencias para la seguridad de las personas.

2.1.5 Socios, oficinas y filiales locales de la red de farmacovigilancia internacional

Dentro y fuera de la Unión Europea, sanofi pasteur opera con filiales, oficinas y socios. Las operaciones internacionales están organizadas en tres unidades de negocios principales:

- África, Medio Oriente y Europa del Este (AMEE)
- Asia, Pacífico
- Latinoamérica

La organización de farmacovigilancia internacional incluye al Director de la Plataforma Internacional y a tres Oficiales de PV Internacional (IPO), uno en cada unidad de negocios, respectivamente ubicados en Francia, México y Singapur.

Los IPO se encargan de preparar y actualizar los materiales de capacitación y de realizar las capacitaciones obligatorias de los Oficiales de Farmacovigilancia Local (LPO). Brindan apoyo a los LPO en las actividades de farmacovigilancia, garantizan el cumplimiento de las reglamentaciones correspondientes y de las normas de sanofi pasteur, y se mantienen en contacto con el Departamento de GPE en la sede central y con la EU QPPV.

En el Apéndice 9, se presentan ejemplos de la organización de farmacovigilancia en los países internacionales.

El contacto principal de PV en los países es el Oficial de Farmacovigilancia Local (LPO) asignado en cada planta. A esta persona se le asigna la responsabilidad de la farmacovigilancia de un país o región.

El Oficial de Farmacovigilancia Local garantiza que se implemente un sistema de farmacovigilancia en el país o región con los recursos, procedimientos, capacitaciones y herramientas necesarios para cumplir con las reglamentaciones de las Autoridades Sanitarias Nacionales. También es responsable del manejo de los informes de seguridad de casos individuales en el ámbito nacional, así como otras actividades de farmacovigilancia que incluyen, entre otras: presentar los PSUR, revisar la bibliografía, responder las preguntas de las Autoridades Sanitarias y de los profesionales de la atención médica y capacitar a los representantes de ventas. Las actividades de farmacovigilancia se llevan a cabo según el procedimiento de farmacovigilancia del país en función de una plantilla desarrollada en el Departamento de GPE.

En los países en los que los socios son responsables de las actividades de farmacovigilancia, se implementan acuerdos de seguridad.





2.2 Resumen de las preocupaciones por la seguridad y las medidas planificadas de farmacovigilancia

Las preocupaciones por la seguridad y las medidas planificadas de farmacovigilancia se resumen en la Tabla 35.

Tabla 35: Resumen de las preocupaciones de seguridad y las acciones planificadas de farmacovigilancia

Preocupación de seguridad	Acciones planificadas
Riesgos importantes identificados <ul style="list-style-type: none">• Episodio hipotónico hiporreactivo• Hinchazón extensa de una extremidad	Actividades de farmacovigilancia de rutina Análisis acumulados de PSUR Supervisión exhaustiva de los estudios clínicos en curso y de los planificados. Identificación como AESI, evaluación médica por parte del equipo de gestión de seguridad, capacitación de los investigadores, formularios estandarizados de seguimiento de los AESI/riesgos importantes potenciales e identificados, revisión de los estudios clínicos en curso por parte del IDMC. RCP: estos eventos se incluyen en la sección 4.8 Eventos adversos del RCP de la vacuna Hexaxim.

