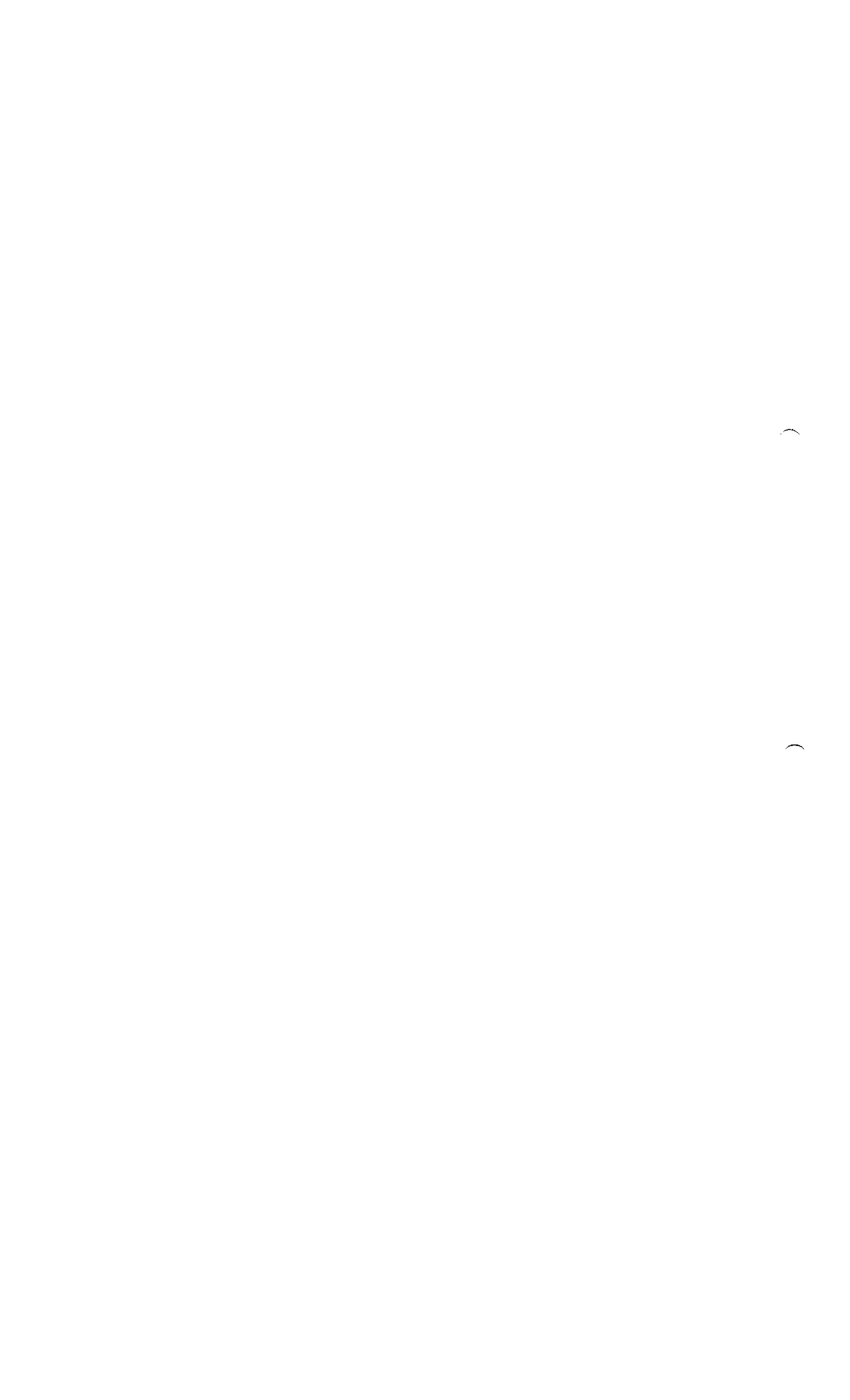




4 Farmacología de seguridad

Se realizó un estudio de farmacología de la seguridad cardiovascular y respiratoria en conejos después de una y hasta tres inyecciones intramusculares de QIV (SP0171 PS1404).

El informe del estudio se incluye en la sección 4.2.3.7 Otros estudios de toxicidad y se resume en las secciones 2.6.6 Resumen escrito de toxicología y 2.6.7 Resumen de toxicología en tablas.





Lista de referencias

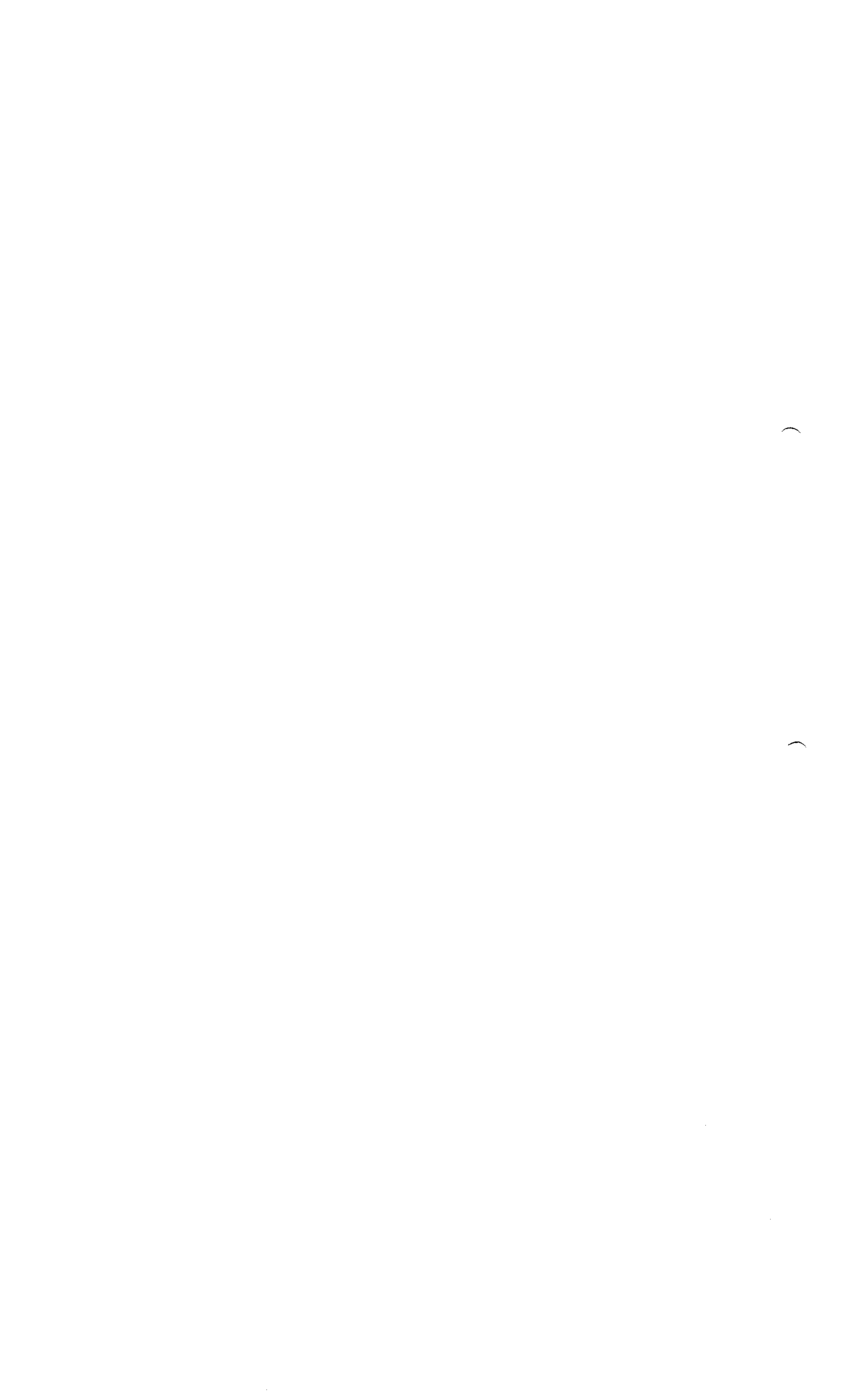
- 1 EMA Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module (EMA/CHMP/VWP/457259/2014) dated July 2014.



Sección 2.6.3 Resumen de farmacología en tablas

Índice

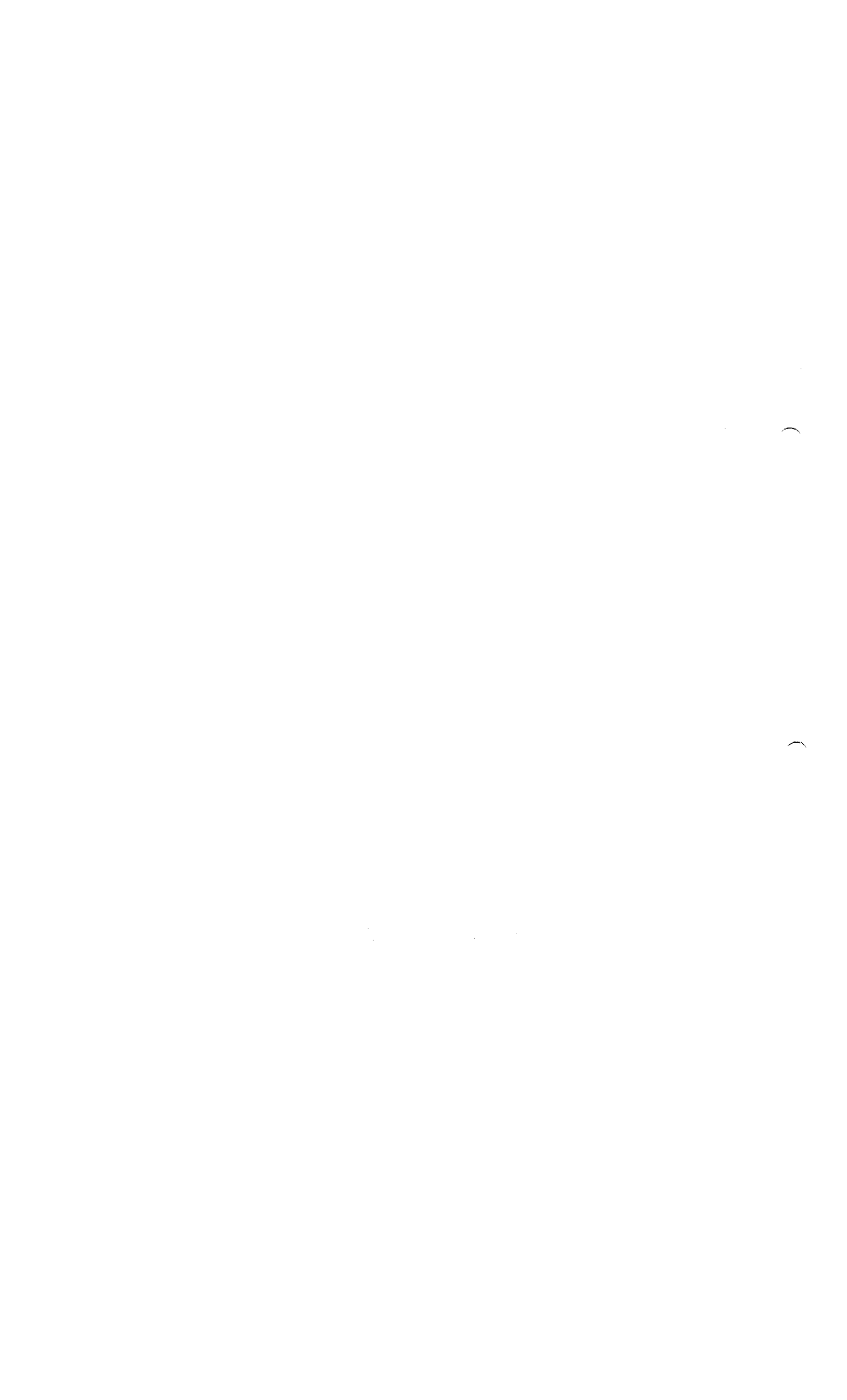
1	Farmacología: Panorama	2
2	Estudio realizado con QIV	3
2.1	Inmunogenicidad en ratones BALB/c de las vacunas QIV en comparación con las vacunas TIV	3
2.2	Inmunogenicidad de la vacuna QIV en ratones BALB/c.....	4
3	Farmacología de seguridad	5
4	Interacciones medicamentosas farmacodinámicas	5





1 Farmacología: Panorama


Elemento de prueba: vacuna antigripal tetravalente (QIV)



2 Estudio realizado con QIV

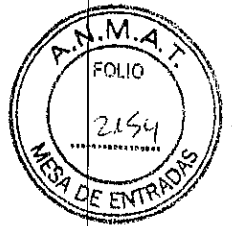
2.1 Inmunogenicidad en ratones BALB/c de las vacunas QIV en comparación con las vacunas TIV

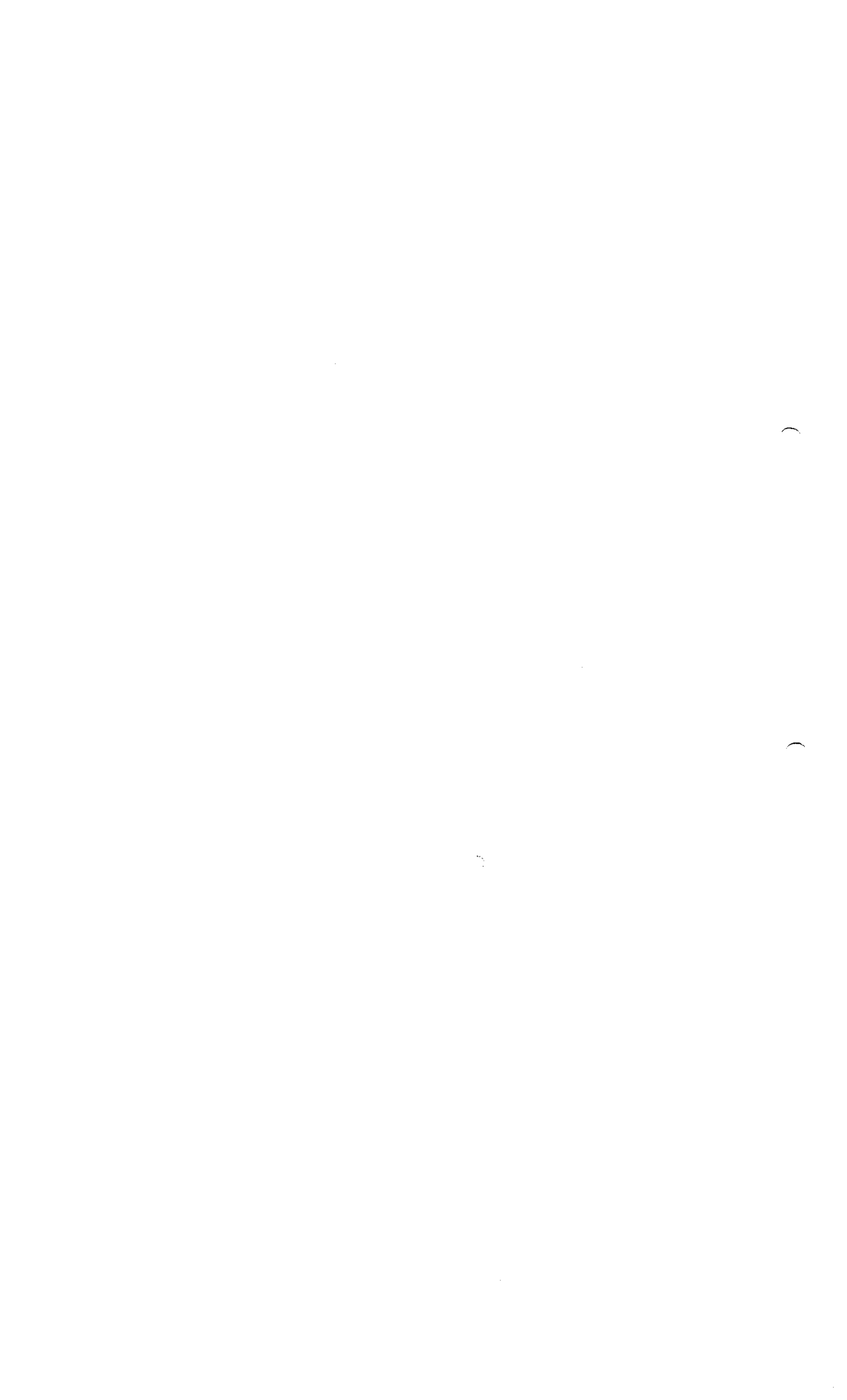
Tipo de estudio	Especie y raza	Método de administración	Duración de la dosificación	Dosis	Institución de prueba	Número del estudio	Ubicación del informe del estudio
Inmunogenicidad (Comparación de la respuesta inmunitaria inducida tras la inmunización subcutánea de ratones Balb/c ByJ con aumentos de dosis de la vacuna antigripal tetravalente y de la vacuna antigripal trivalente)	Ratones BALB/c ByJ	subcutáneo/a	2 vacunaciones, separadas por 3 semanas	QIV Virus análogo a A/California/07/2009 (H1N1)pdm09, virus análogo a A/Texas/50/2012 (H3N2), virus análogo a B/Massachusetts/2/2012 y virus análogo a B/Brisbane/60/2008 TIV1: Vaxigrip comercial Virus análogo a A/California/07/2009 (H1N1)pdm09, virus análogo a A/Texas/50/2012 (H3N2) y virus análogo a B/Massachusetts/2/2012 TIV2: Vaxigrip alternativa Virus análogo a A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, virus análogo a A/Texas/50/2012 (H3N2) y virus análogo a B/Brisbane/60/2008 1 DH, 1/3 DH, 1/9 DH, 1/27 DH en 500 µL	Sanofi Pasteur, Francia	F.RE.QIV002.Ms	4.2.1.1 Farmacodinamia primaria


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.

RED_00068401

Confidential/Proprietary Information
 Página 3 de 5



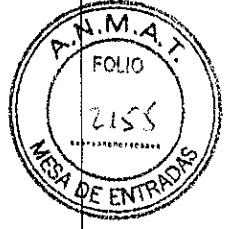


2.2 Inmunogenicidad de la vacuna QIV en ratones BALB/c

Tabla 1: Estudio F.RE.QIV002.Ms

Especie/raza	Número de animales por grupo	Producto	Dosis, vía y calendario	Hallazgos principales
Ratones BALB/c ByJ	20 hembras	QIV: lote S4456, S4457 y S4458 TIV1: Vaxigrip comercial, lote L7213 TIV2: Vaxigrip alternativa, lote S4466	Para cada vacuna (QIV o TIV): 1 DH (15 µg de cada HA en D0 y D21 (SC)) 1/3 DH (5 µg de cada HA en D0 y D21 (SC)) 1/9 DH (3,33 µg de cada HA en D0 y D21 (SC)) 1/27 DH (1,11 µg de cada HA en D0 y D21 (SC))	La inmunogenicidad se evaluó con la medición de los anticuerpos funcionales mediante inhibición de la hemaglutinación. Después de una única vacunación (D21), no se observó ninguna diferencia significativa en la inmunogenicidad entre las vacunas QIV y TIV para las dos cepas A (H1N1 y H3N2). Para las cepas B, los títulos de IHA se mantuvieron muy bajos o por debajo del límite de detección. Después de la segunda inmunización (D35), las respuestas de IHA funcionales medidas con las vacunas QIV fueron similares a las inducidas por las vacunas trivalentes comercial y alternativa, excepto para la cepa B que no estaba incluida en la vacuna TIV, para la que se observó la superioridad de las vacunas QIV sobre las vacunas TIV relacionadas.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





3 Farmacología de seguridad

Se realizó un estudio de farmacología de la seguridad cardiovascular y respiratoria en conejos después de una y hasta tres inyecciones intramusculares de QIV (SP0171 PS1404).

El informe del estudio se incluye en la sección 4.2.3.7 Otros estudios de toxicidad y se resume en las secciones 2.6.6 Resumen escrito de toxicología y 2.6.7 Resumen de toxicología en tablas.

4 Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

No se ha investigado ninguna información relativa a las interacciones medicamentosas en animales.



Sección 2.6.4 Resumen escrito de farmacocinética

1 Resumen breve

No se realizaron estudios farmacocinéticos para demostrar la adsorción, la distribución, el metabolismo ni la excreción de los principios activos de la QIV, de conformidad con las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, CPMP/SWP/465/95)(1) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2).

2 Métodos de análisis

No se aplica.

3 Absorción

No se aplica.

4 Distribución

No se aplica.

5 Metabolismo (comparación entre especies)

No se aplica.

6 Excreción

No se aplica.



7 Interacciones medicamentosas farmacocinéticas

No se aplica.

8 Otros estudios farmacocinéticos

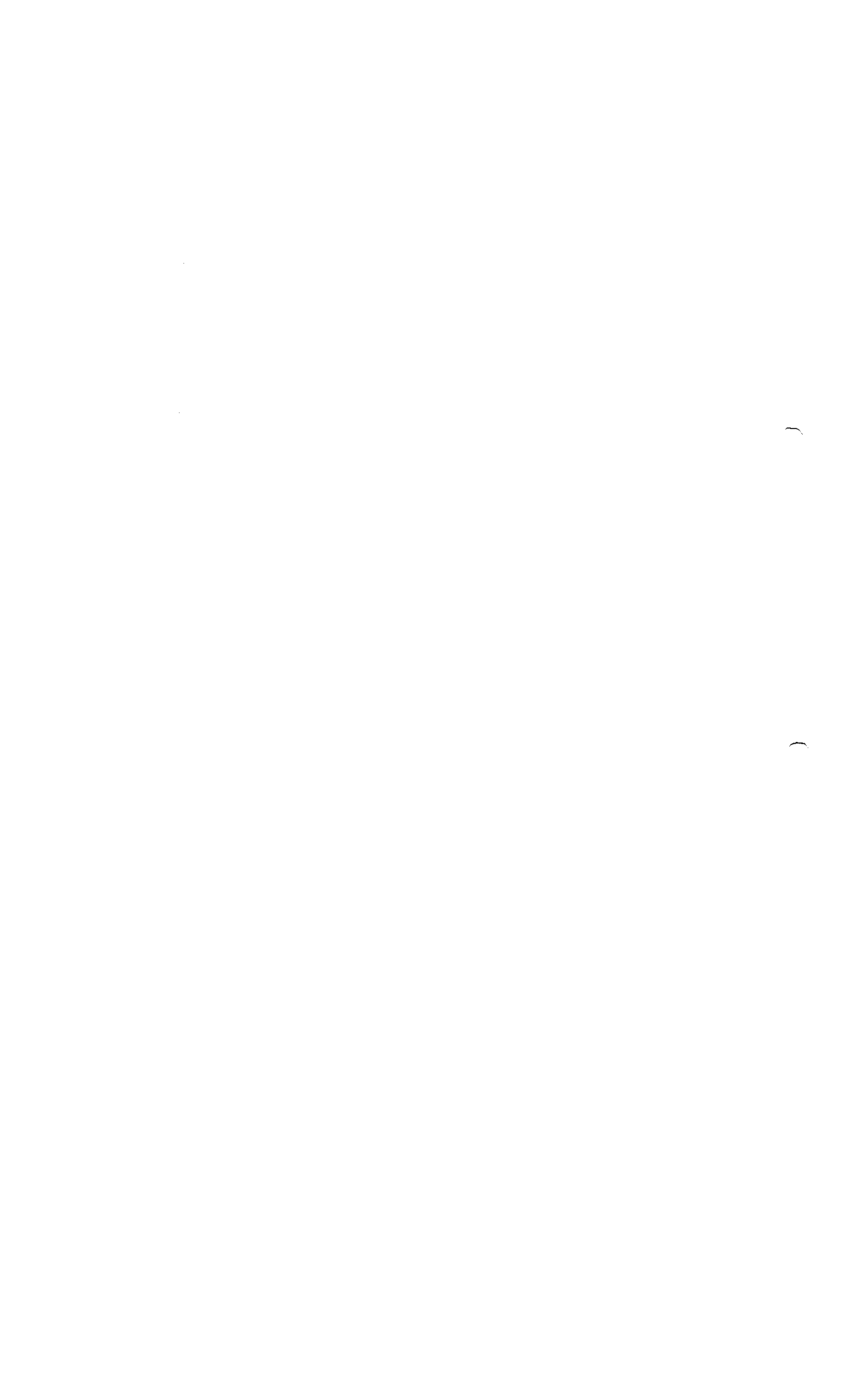
No se aplica.

9 Discusión y conclusiones

No se aplica.

10 Tablas y figuras

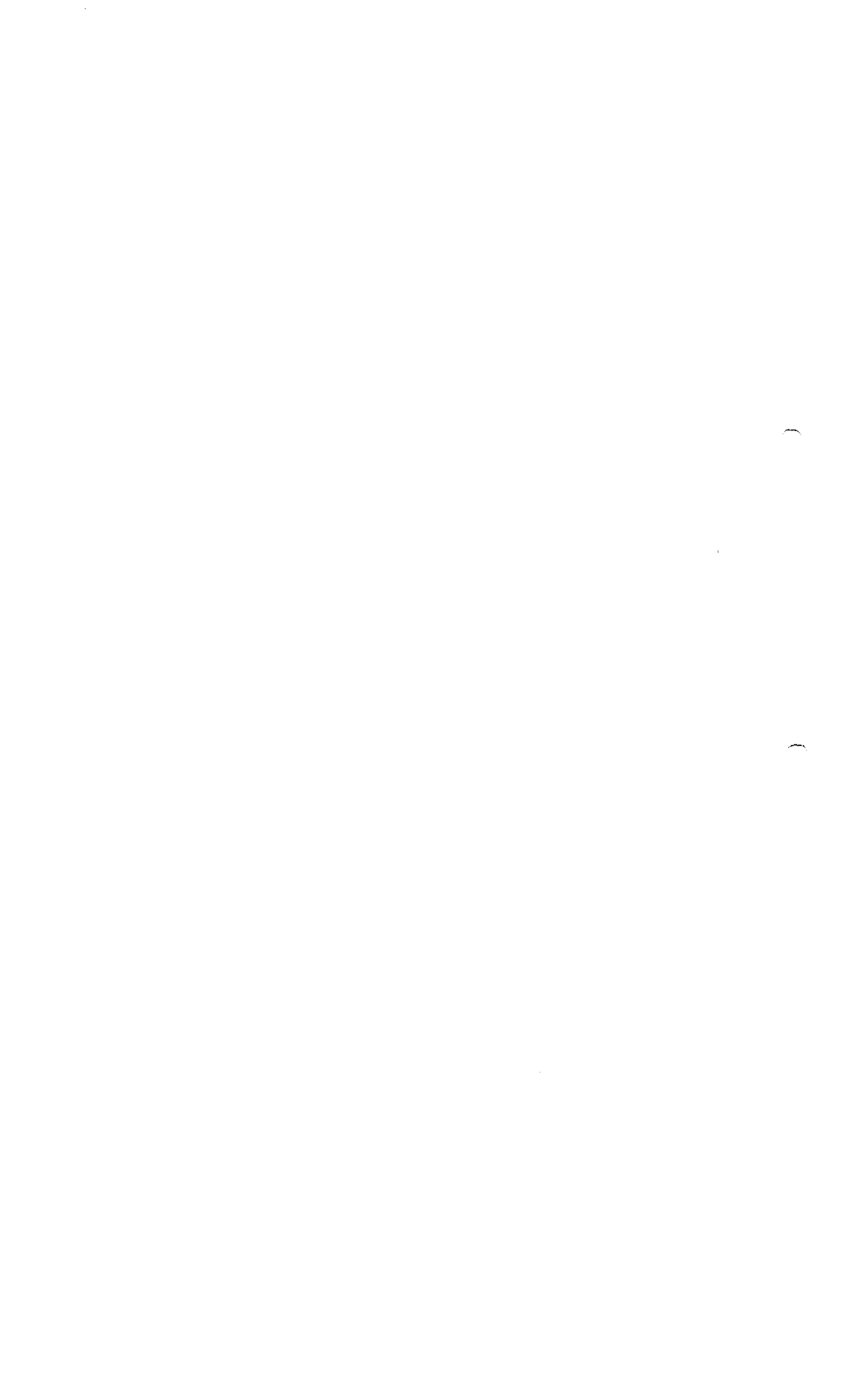
No se aplica.





Lista de referencias

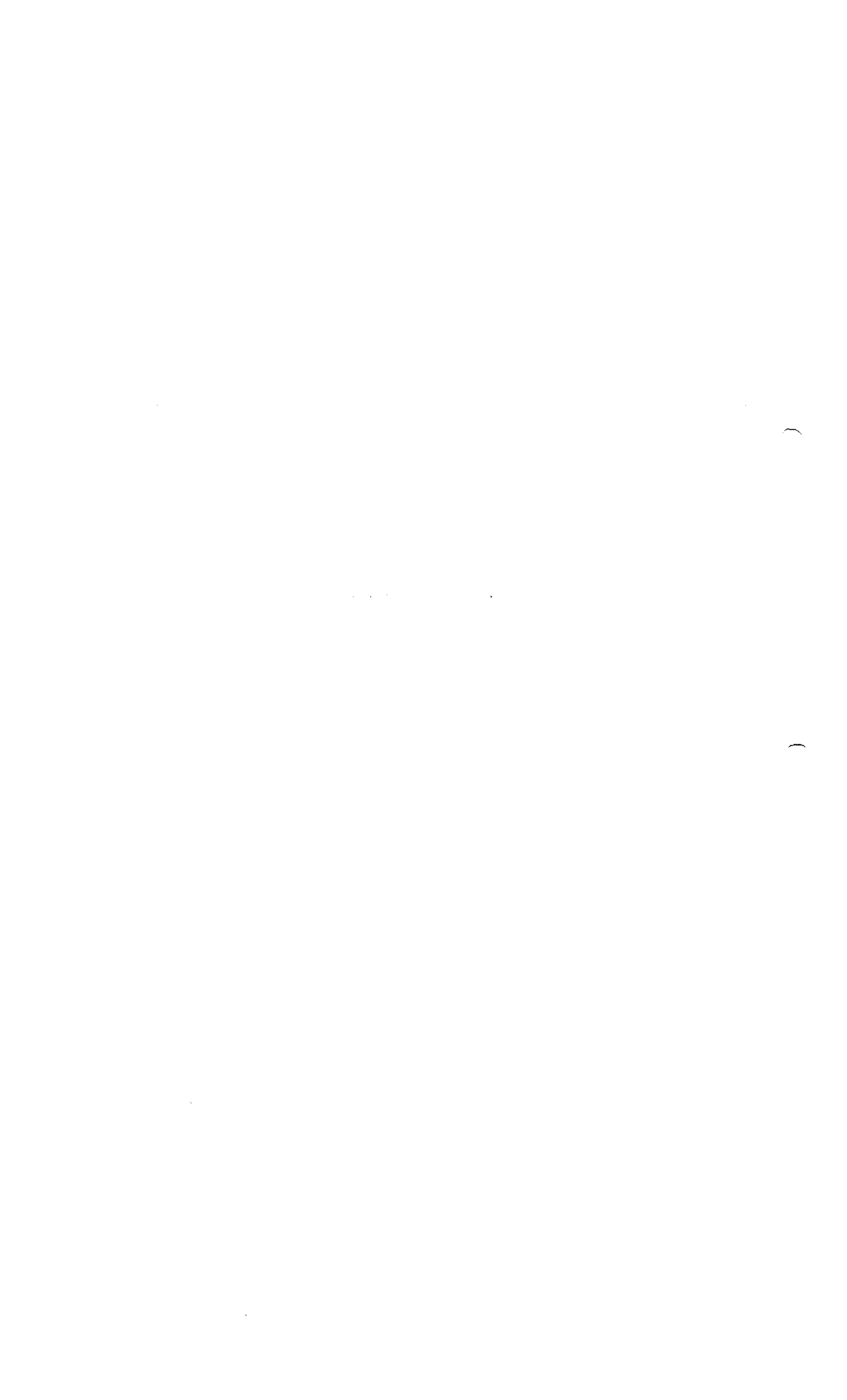
- 1 The European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines. CPMP/SWP/465/95. London, 17 December 1997
- 2 World Health Organization. Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines. WHO Technical Report Series Report No. 927: Annex 1, 2005:31-63.





Sección 2.6.5 Resumen de farmacocinética en tablas

No se presenta ningún resumen en tablas en esta sección porque no se llevaron a cabo estudios de farmacocinética/ADME con la vacuna QIV.





Sección 2.6.6 Resumen escrito de toxicología

Índice

Índice 1

Lista de tablas	2
Lista de abreviaturas.....	3
1 Resumen breve.....	4
2 Toxicidad a dosis única.....	5
3 Toxicidad a dosis repetidas	5
3.1 Estudio de tolerancia local y toxicidad a dosis repetidas.....	5
4 Genotoxicidad.....	6
5 Carcinogenia.....	6
6 Toxicidad reproductiva y del desarrollo	6
6.1 Toxicidad reproductiva y del desarrollo con la vacuna antigripal tetravalente	6
7 Tolerancia local	8
8 Otros estudios de toxicidad.....	8
8.1 Efecto de una única inyección y de inyecciones repetidas por vía intramuscular sobre la función cardiovascular	8
9 Discusión y conclusión	9
Lista de referencias	10



Lista de tablas

Tabla 1: Programa de Toxicología 4



Lista de abreviaturas

DART	toxicidad reproductiva y del desarrollo
ECG	electrocardiograma
ELISA	enzimoinmunoanálisis de adsorción
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
BPL	buenas prácticas de laboratorio
HA	hemaglutinina
IM	intramuscular
µg	microgramo
mL	mililitro
NZW	blanco de Nueva Zelanda
QIV	vacuna antigripal tetravalente
TIV	vacuna antigripal trivalente
OMS	Organización Mundial de la Salud

1 Resumen breve

El programa de seguridad no clínica de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) estacional evaluó la toxicidad sistémica y local, toxicidad reproductiva y del desarrollo (DART) y los efectos sobre las funciones cardiovasculares y respiratorias.

Los estudios de seguridad no clínica se detallan en la Tabla 1 y en la sección 3, 6 y 8.

Tabla 1: Programa de Toxicología

Tipo y duración del estudio	Vía de administración	Especie	Productos administrados
Toxicidad a dosis repetidas SP0171 RD1403 3 inyecciones: los días 1, 15 y 29 Período de observación: 2 o 14 días	Intramuscular	Conejo blanco de Nueva Zelanda	QIV, Presentación monodosis 15 µg HA/cepa gripal / 0,5 mL Número de lote: S4457 Cepas gripales: A/H1N1/California/7/2009 A/H3N2/Texas/50/2012 B/Brisbane/60/2008 B/Massachusetts/2/2012
Toxicidad reproductiva y del desarrollo SP0171 DV1207 Cinco inyecciones: 24 y 10 días antes del apareamiento, los días 6, 12 y 27 de gestación Período de observación: 29 días después del coito o 35 días después del parto	Intramuscular	Conejo blanco de Nueva Zelanda	QIV, Presentación monodosis 15 µg HA/cepa gripal / 0,5 mL Número de lote: 1150-QIV-IM (correspondiente al producto llenado sin etiquetar FDNC1059) Cepas gripales: A/H1N1/California/7/2009 A/H3N2/Victoria/210/2009 B/Brisbane/60/2008 B/Florida/4/2006
Farmacología de seguridad SP0171 PS1404 3 inyecciones: los días 1, 15 y 29 Período de observación: 7 días	Intramuscular	Conejo blanco de Nueva Zelanda	QIV, Presentación monodosis 15 µg HA/cepa gripal / 0,5 mL Número de lote: S4457 Cepas gripales: A/H1N1/California/7/2009 A/H3N2/Texas/50/2012 B/Brisbane/60/2008 B/Massachusetts/2/2012



2 Toxicidad a dosis única

Se evaluó la seguridad no clínica después de una dosis única como parte del estudio de toxicidad a dosis repetidas (vea la sección 3).

3 Toxicidad a dosis repetidas

3.1 Estudio de tolerancia local y toxicidad a dosis repetidas

El objetivo del estudio (estudio SP0171 RD1403) consistía en evaluar la tolerancia local y la toxicidad sistémica de la QIV en conejos tras la administración de tres inyecciones intramusculares a intervalos de dos semanas.

El informe de este estudio se incluye en la sección 4.2.3.2 Toxicidad de dosis repetidas y se resume en esta sección y en la sección 2.6.7 Resumen tabulado de toxicología.

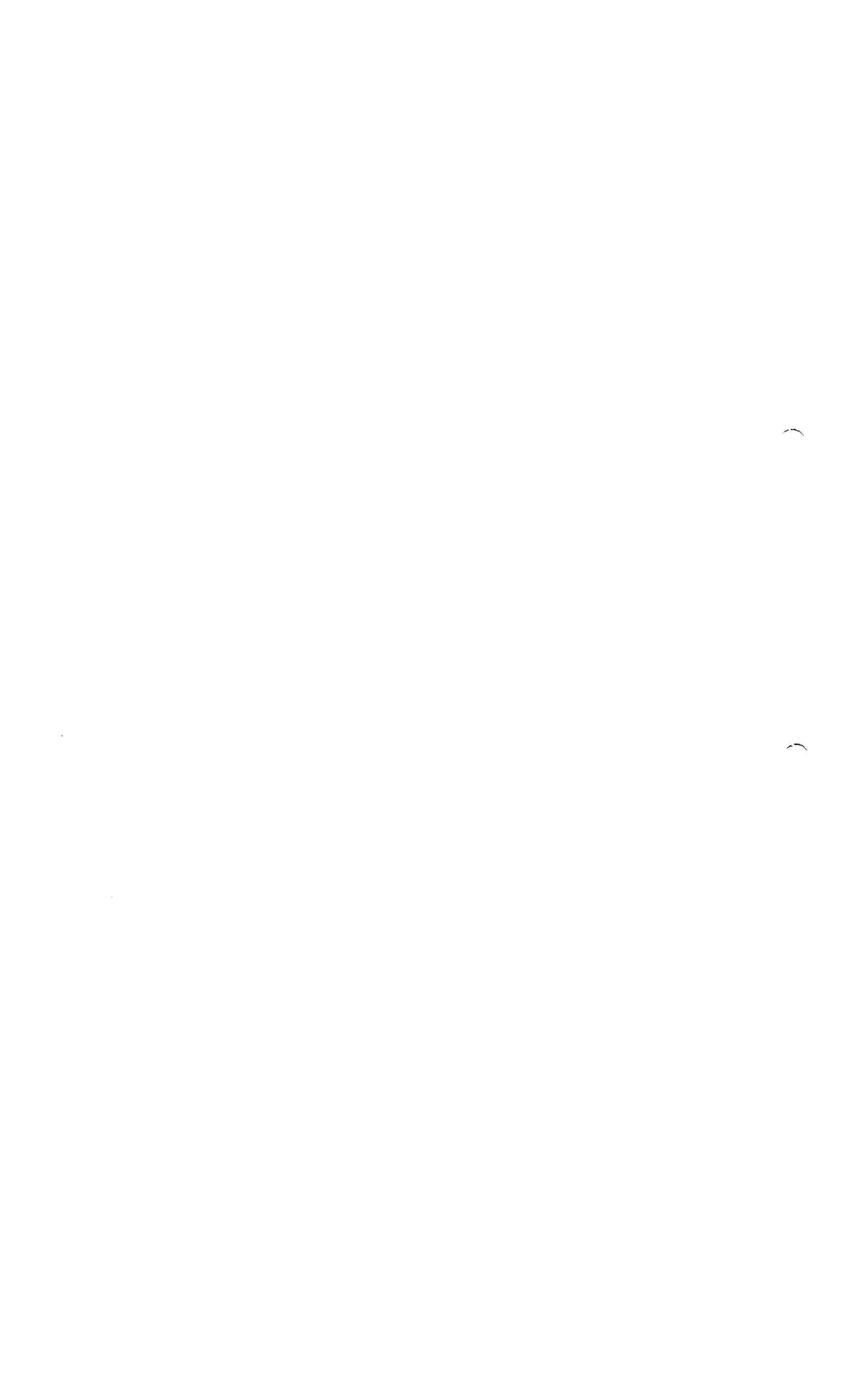
Dos grupos de conejo blanco de Nueva Zelanda (NZW), 10 machos y 10 hembras, recibieron tres inyecciones intramusculares a intervalos de dos semanas (los días 1, 15 y 29) de una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % (grupo de control) o una dosis humana de QIV (grupo vacunado) en 0,5 mL. Se observó a cinco animales/sexo/grupo durante dos días después de la última administración, y se observó a los otros cinco animales/sexo/grupo durante 14 días después de la última administración.

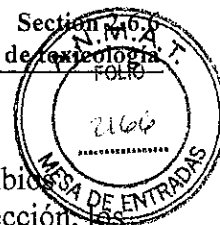
Se observó a todos los animales diariamente en busca de signos clínicos, reacciones en el lugar de la inyección y para conocer la mortalidad. En el estudio, se registró el peso corporal dos veces a la semana y el consumo de alimentos diariamente. Se realizaron exámenes oftalmológicos antes de la prueba, el día 3 y el día 31. Se registró la temperatura corporal en 4 ocasiones (es decir, antes de la administración, 3, 6 y 24 horas después de la administración): antes de la prueba y en cada uno de los días de administración. Se extrajeron muestras de sangre para análisis de hematología, coagulación y parámetros de química clínica, antes de la prueba, dos días después de la primera inyección (es decir, el día 3) y 2 o 14 días después de la tercera inyección (es decir, los días 31 y 43, respectivamente). Se extrajeron muestras de sangre para análisis de inmunogenicidad antes de la prueba, 14 días después de la primera inyección (es decir, el día 15) y 2 o 14 días después de la tercera inyección (es decir, el día 31 o 43, respectivamente).

Al final del período de observación de 2 días o 14 días, se realizó la necropsia de los animales y se registraron las observaciones del examen macroscópico. Se pesaron los órganos seleccionados, se recolectaron órganos/tejidos específicos para conservación y se procesaron para el examen histopatológico, como se indica en las guías de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas (1).

El análisis de inmunogenicidad confirmó que todos los conejos vacunados estuvieron expuestos a la vacuna QIV, mientras que los conejos del grupo de control no lo estuvieron.

No se presentaron muertes prematuras durante el estudio y no hubo signos clínicos adversos. El peso corporal, el consumo de alimento y la temperatura corporal no se vieron afectados por la QIV y no se observó ningún hallazgo oftalmológico relacionado con la QIV. No hubo efectos





relacionados con la QIV en los parámetros de patología clínica. No se produjeron cambios relacionados con la QIV en el peso de los órganos. Dos días después de la tercera inyección, los hallazgos macroscópicos relacionados con el tratamiento se limitaron a una coloración roja registrada en los lugares de la inyección de los conejos vacunados. En el examen histopatológico, los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a los lugares de inyección, que por lo general coincidían con los hallazgos del análisis macroscópico. Los hallazgos consistieron en una mayor incidencia y/o gravedad de degeneración/necrosis miofibrilar, basofilia/regeneración miofibrilar y/o inflamación muscular intersticial en los animales vacunados que en los de control. Se registró fascitis, hemorragia e inflamación intersticial del panículo en uno o más lugares de inyección, sólo en los animales vacunados. Al final del período de recuperación, todavía se observaban en el examen microscópico los hallazgos relacionados con el tratamiento, con signos de recuperación parcial.

4 Genotoxicidad

No se realizaron estudios de genotoxicidad con la vacuna antigripal tetravalente, dado que es un producto biológico cuya formulación final carece de componentes nuevos, para los que se considerara necesario realizar pruebas de genotoxicidad, en comparación con la vacuna antigripal trivalente (TIV) autorizada (Vaxigrip®). Además, esto concuerda con la nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas (CPMP/SWP/465/95) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (2) y las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la evaluación no clínica de vacunas (1).

5 Carcinogenia

No se llevaron a cabo estudios de carcinogenia ya que no se consideró que la vacuna antigripal tetravalente tuviera un efecto genotóxico y, por ende, un potencial cancerígeno, lo cual se ajusta a la "Nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas" (CPMP/SWP/465/95) de la EMA y a las guías de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas (1) (2).

6 Toxicidad reproductiva y del desarrollo

6.1 Toxicidad reproductiva y del desarrollo con la vacuna antigripal tetravalente

El objetivo del estudio (estudio SP0171 DV1207) consistía en evaluar la toxicidad de la QIV en conejos hembra y en el desarrollo de las crías luego de la administración antes del apareamiento y durante la gestación.

El informe de este estudio se incluye en la sección 4.2.3.5 Toxicidad reproductiva y del desarrollo y se resume en esta sección y en la sección 2.6.7 Resumen tabulado de toxicología.



Dos grupos de 55 conejos NZW hembra recibieron cinco inyecciones intramusculares, 21 días antes del inicio del apareamiento y en los días 6, 12 y 27 de gestación supuesta (es decir, los días 6, 12 y 27 después del coito), de solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % (grupo de control) o una dosis humana de QIV (grupo vacunado) en 0,5 mL.

Veinticinco conejas por grupo se sometieron a una cesárea al final de la gestación (es decir, el día 29 después del coito) y se realizaron evaluaciones rutinarias de embriotoxicidad (subgrupo de cesárea). Se permitió que las treinta conejas restantes parieran sus camadas (subgrupo de parto).

En el subgrupo de cesárea se revisó el estado clínico materno, las reacciones locales en el lugar de la inyección, el peso corporal y el consumo de alimentos antes del apareamiento y durante la gestación. Se realizó la necropsia a todas las hembras el día 29 después del coito y se sometieron a una cesárea. Todos los fetos se pesaron, se determinó su sexo y se examinaron para descartar deformidades externas e internas. Se examinó internamente la cabeza de aproximadamente la mitad de los fetos mediante cortes seriados. Los cuerpos eviscerados de todos los fetos se procesaron para examinar el esqueleto.

En el subgrupo de parto se revisó el estado clínico materno, las reacciones locales en el lugar de la inyección, el peso corporal y el consumo de alimentos antes del apareamiento y durante la gestación y lactancia. Se registraron los parámetros de la camada, incluso el número de crías nacidas, supervivencia de las crías y su peso hasta el día 35 después del parto. Se evaluó el desarrollo físico y del comportamiento, así como las pruebas funcionales de las crías durante la lactancia. Se sometió a necropsia a todas las conejas y crías supervivientes el día 35 después del parto y se les realizó un examen macroscópico. Se sometió a necropsia y se determinó el sexo de las crías muertas (cuando era posible).

Finalmente, también se realizó un examen macroscópico a todas las hembras de ambos grupos y se pesaron los ovarios. Se recogieron la vagina, el útero, los ovarios y los tejidos anómalos, y se fijaron en formol neutro al 10%, pero no se examinaron.

Se recolectaron muestras de sangre para la evaluación de la inmunogenicidad de al menos 10 hembras por subgrupo antes de la prueba, 3 días antes del inicio del apareamiento y el día 29 después del coito o el día 35 después del parto. Para la evaluación de inmunogenicidad se tomaron también muestras de un máximo de 10 fetos o crías de las conejas de las que se tomaron muestras al final.

No hubo muertes prematuras relacionadas con el tratamiento ni signos clínicos relacionados con el tratamiento antes del apareamiento ni durante los períodos de gestación y lactancia. No hubo reacciones relacionadas con el tratamiento en los lugares de inyección. No se observó efecto alguno de la vacuna sobre el peso corporal, el aumento del peso corporal ni en el consumo de alimentos de las conejas durante los períodos anterior al apareamiento, de gestación o de lactancia.

No hubo ninguna influencia de la vacuna sobre el comportamiento de apareamiento ni sobre la fertilidad de las hembras.

En el subgrupo de cesárea un total de 24 hembras quedaron preñadas en el grupo de vacuna en comparación con 23 hembras en el grupo de control y todas las hembras preñadas tuvieron fetos viables. Tampoco hubo efectos de la vacuna sobre los datos anteriores y posteriores a la implantación, tamaño de la camada, peso de los fetos ni proporción de machos y hembras. La





exploración de los fetos vivos reveló 4 fetos malformados de camadas diferentes en el grupo de vacuna en comparación con 6 fetos (de 4 camadas) en el control. Ni la incidencia ni el tipo de malformaciones insinuó asociación alguna con el tratamiento debido a su naturaleza diversa porque forman parte del trasfondo de cambios morfológicos de la raza de conejo utilizada.

En el subgrupo de parto, 29 conejas gestantes completaron el parto en el grupo de vacuna en comparación con 24 en el grupo de control. Todas las hembras parieron crías vivas. La supervivencia de las crías y el desarrollo desde el nacimiento hasta el destete no se vieron afectados adversamente por la administración de la vacuna. No hubo ningún hallazgo relacionado con la vacuna en la necropsia de las crías del grupo de vacuna.

No hubo ninguna influencia de la vacuna sobre el peso de los ovarios en los subgrupos de cesárea ni de parto. Ni la incidencia ni el tipo de observaciones en la necropsia materna, incluso los cambios locales en los lugares de inyección, indicaron asociación alguna con la vacuna.

La exposición a la QIV con la dosis humana indujo una respuesta humoral específica continua, determinada por ELISA, en todas las conejas. Se demostró también la exposición de los fetos y las crías a los anticuerpos maternos específicos de la vacuna.

7 Tolerancia local

La tolerancia local se evaluó como parte del estudio de toxicidad a dosis repetidas en conejos (para obtener más datos vea la sección 3).

8 Otros estudios de toxicidad

8.1 Efecto de una única inyección y de inyecciones repetidas por vía intramuscular sobre la función cardiovascular

El objetivo del estudio de farmacología de seguridad (estudio SP0171 PS1404) consistió en evaluar el efecto de la QIV sobre las funciones cardiovasculares y respiratorias, así como la temperatura corporal en conejos conscientes monitoreados a distancia en un período de 24 horas luego de una a tres inyecciones intramusculares a intervalos de dos semanas.

El informe de este estudio se incluye en la sección 4.2.3.7 Otros estudios de toxicidad y se resume en esta sección y en la sección 2.6.7 Resumen tabulado de toxicología.

Dos grupos de conejo NZW (5 y 6 machos en el grupo de control y en el grupo de la vacuna, respectivamente) recibieron tres inyecciones intramusculares a intervalos de dos semanas (los días 1, 15 y 29) de una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % (grupo de control) o una dosis humana de QIV (grupo vacunado) en 0,5 mL.

La presión arterial, la temperatura corporal y las señales del electrocardiograma (ECG) se registraron de manera continua cada día de tratamiento, aproximadamente desde 2 horas antes de la administración hasta 24 horas después de la administración. Se analizaron los siguientes parámetros en varios momentos de medición (antes de la dosificación y 0,5, 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 24



horas después de la dosificación): presión arterial (sistólica, diastólica y media), frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y parámetros electrocardiográficos, así como la temperatura corporal. Se examinaron las señales del ECG para detectar cualquier anomalía en la morfología de la forma de onda. Además, durante el estudio se realizó una observación del comportamiento y se monitoreó el lugar de la inyección.

No se presentaron muertes prematuras durante el estudio y no hubo signos clínicos adversos. Las observaciones clínicas se limitaron a eritema y/o edema transitorios que indican una reactividad local leve.

Los parámetros de presión arterial, frecuencia cardíaca, ECG y frecuencia respiratoria, así como la temperatura corporal, no se vieron afectados por el tratamiento con la QIV después de una y hasta tres inyecciones.

9 Discusión y conclusión

La evaluación de la seguridad no clínica de la QIV incluyó los datos de un estudio de toxicidad a dosis repetidas, un estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo y un estudio de farmacología de seguridad, que evaluó las funciones cardiovasculares y respiratorias, así como la temperatura corporal. Todos estos estudios se realizaron en conejos a los que se les administraron inyecciones intramusculares repetidas de la QIV con la dosis humana.

No se observaron efectos adversos sistémicos en los estudios de seguridad no clínica. Los efectos relacionados con la QIV se limitaron a una inflamación local mínima y transitoria en el músculo en el que se aplicó la inyección, observada en el estudio de toxicidad a dosis repetidas y en el estudio de farmacología de seguridad. Además de la ausencia de toxicidad materna, el estudio DART no mostró efectos adversos sobre el desempeño del apareamiento, la fertilidad, el desarrollo embriofetal (incluida una evaluación de teratogenicidad) ni sobre el desarrollo posnatal temprano de los conejos. El estudio de farmacología de seguridad no reveló ningún efecto en las funciones cardiovasculares y respiratorias ni en la temperatura corporal.

Los datos de seguridad no clínica demostraron que los conejos toleraban bien las inyecciones intramusculares de las vacunas QIV con 15 µg de HA por cepa y que solamente se presentaba reactividad local baja como parte de una respuesta típica debido a la administración de la vacuna.



Lista de referencias

- 1 World Health Organization. Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines. WHO Technical Report Series Report No. 927: Annex 1, 2005:31-63.
- 2 The European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines. CPMP/SWP/465/95. London, 17 December 1997



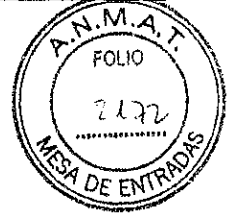


Sección 2.6.7 Resumen de toxicología en tablas

Índice

Lista de abreviaturas.....	2
1 Toxicología: Panorama	3
2 Toxicocinética: Panorama de los estudios de toxicocinética	4
3 Toxicocinética: Panorama de los datos de toxicocinética	4
4 Toxicología: Lista de productos analizados en estudios de seguridad no clínica	5
5 Toxicidad de dosis única: Panorama de todos los estudios de dosis única.....	6
6 Toxicidad a dosis repetidas: Estudios no fundamentales	6
7 Toxicidad a dosis repetidas: Estudios fundamentales	7
8 Genotoxicidad: in vitro	10
9 Genotoxicidad: in vivo	10
10 Carcinogenia	10
11 Toxicidad reproductiva y del desarrollo: Estudios no fundamentales.....	10
12 Toxicidad reproductiva y del desarrollo: efectos sobre el desarrollo embriofetal (fundamental).....	11
13 Toxicidad reproductiva y del desarrollo: efectos sobre el desarrollo prenatal y posnatal, incluida la función materna (fundamental).....	16
14 Estudios en animales jóvenes	16
15 Tolerancia local	16
16 Otros estudios de toxicidad.....	17
Lista de referencias.....	18





Lista de abreviaturas

EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (EE.UU.)
BPL	buenas prácticas de laboratorio
HA	hemaglutinina
IM	intramuscular
µg	microgramo
mL	mililitro
QIV	vacuna antigripal tetravalente

