

4 Toxicología: Lista de productos analizados en estudios de seguridad no clínica

Elemento de prueba: QIV

Componente	Tipo de material	Número de lote	Tipo de estudio	Número del estudio
QIV, Presentación monodosis Cepas gripales: A/H1N1/California/7/2009 A/H3N2/Texas/50/2012 B/Brisbane/60/2008 B/Massachusetts/2/2012	Lote BPM	S4457	Toxicidad a dosis repetidas	SP0171 RD1403
QIV, Presentación monodosis Cepas gripales: A/H1N1/California/7/2009 A/H3N2/Victoria/210/2009 B/Brisbane/60/2008 B/Florida/4/2006	Lote BPM	1150-QIV-IM (correspondiente al producto llenado FDNC1059)	Toxicidad reproductiva y del desarrollo	SP0171 DV1207
QIV, Presentación monodosis Cepas gripales: A/H1N1/California/7/2009 A/H3N2/Texas/50/2012 B/Brisbane/60/2008 B/Massachusetts/2/2012	Lote BPM	S4457	Farmacología de seguridad	SP0171 PS1404





5 Toxicidad de dosis única: Panorama de todos los estudios de dosis única

Se evaluó la seguridad no clínica después de una dosis única como parte del estudio de toxicidad a dosis repetidas (para conocer los detalles vea la sección 7).

6 Toxicidad a dosis repetidas: Estudios no fundamentales

No se llevaron a cabo estudios no fundamentales de toxicidad a dosis repetidas.



7 Toxicidad a dosis repetidas: Estudios fundamentales

Título del informe: Estudio de tolerancia local y toxicidad a dosis repetidas en conejos después de 3 inyecciones intramusculares administradas a intervalos de dos semanas, seguidas por un período sin tratamiento de dos semanas. **Elemento de prueba:** QIV

Especie/Cepa: conejo /blanco de Nueva Zelanda. **Duración de la dosificación:** 3 administraciones a intervalos de 2 semanas (días 1, 15 y 29) **Estudio n.º:** SP0171 RD1403

Edad inicial: de 10 a 14 semanas. **Duración de la posdosificación:** 2 o 14 días después de la última dosis **Ubicación en el DTC:** 4.2.3.2

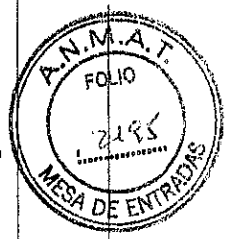
Fecha de la primera dosis: 24 SEP 2014 **Método de administración:** inyección intramuscular (IM)

Vehículo/Formulación: cloruro de sodio al 0,9 % (elemento de control) **Cumplimiento con las BPL:** cumple.

Características especiales: ninguna

Nivel sin efectos adversos observados: no se aplica.

Grupo	Control de solución salina		QIV
Nivel de dosis (µg de HA/cepa gripal)	0		15
Vía de administración/volumen (mL)	IM/0,5*		IM/0,5
Número de animales (sexo)	10 (M)	9 (H)	10 (H)
Hallazgos destacables			
Muertos o sacrificados moribundos	-†	-	-
Peso corporal (%)	-	-	-
Consumo de alimentos (%)	-	-	-
Observación clínica	-	-	-
Temperatura corporal	-	-	-
Oftalmoscopia	-	-	-
Patología clínica Hematología	-	-	-



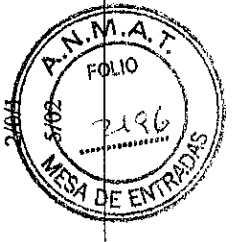
Información confidencial/proprietaria
Página 7 de 18

RED_00067617

Sección 2.6.7
Resumen de toxicología en tablas

Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

Grupo	Control de solución salina	QIV
Nivel de dosis (µg de HA/cepa gripal)	0	15
Vía de administración/volumen (mL)	IM/0,5*	IM/0,5
Química clínica	-	-
Coagulación	-	-
Observaciones del lugar de inyección:†		
Cianosis, muy leve	2/1/2	0/0/0
Eritema, muy leve	6/3/4	1/2/1
Eritema, bien definido	2/0/1	0/0/0
Edema, de muy leve a leve	2/1/1	0/1/0
Observaciones del lugar de inyección (recuperación)		
Número de animales examinados	4	5
Eritema, muy leve	0/0/1	1/1/1
Eritema, bien definido	0/0/0	0/1/1
Edema, muy leve	0/0/0	0/1/0
Necropsia en el día 31 (2 días después de la última dosis)		
Número de animales examinados	5	5
Peso de los órganos (%)	-	-
Patología macroscópica del músculo cuádriceps: rojo	0/0/0	0/1/0
Histopatología del músculo cuádriceps		
Degeneración/necrosis miofibrilar, mínima a leve	2/0/0	5/1/4
Basofilia/regeneración miofibrilar, mínima	1/1/1	1/2/3
Inflamación muscular intersticial, mínima a leve	4/0/3	2/1/4
Inflamación muscular intersticial, moderada	0/0/0	1/0/0
Inflamación intersticial del pániculo, mínima a leve	0/0/0	4/1/2
Fasciitis, de mínima a moderada	0/0/0	5/2/3



ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Sanofi Pasteur Sección 2.6.7
 Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada) Resumen de toxicología en tablas

Grupo	Control de solución salina		QIV
	0	15	
Nivel de dosis (µg de HA/cepa gripal)	IM/0,5*		IM/0,5
Vía de administración/volumen (mL)	0/0/0		4/0/0
Hemorragia, de mínima a leve	0/0/0		5/2/2
<u>Necropsia en el día 43 (14 días después de la última dosis)</u>			
Número de animales examinados	5	4	5
Peso de los órganos (%)	-	-	-
Patología macroscópica	-	-	-
Histopatología del músculo cuádriceps			
Basofilia/regeneración miofibrilar, mínima a leve	1/0/0	1/1/0	2/2/0
Inflamación muscular intersticial, mínima a leve	0/2/0	3/2/1	4/3/4
Inflamación intersticial del pániculo, mínima	0/0/0	0/0/0	1/0/0
Fibrosis muscular, mínima	0/0/0	0/0/0	0/1/0
Degeneración/necrosis miofibrilar, mínima	0/0/0	0/1/0	0/0/0
<u>Inmunogenicidad (antes de la prueba/D15/D31/D43)</u>	-/-/-**		-/+/+††

* IM: intramuscular (3 x 0,5 mL los días 1, 15 y 29)

† Ningún hallazgo destacable

‡ Incidencia en el 1.º/2.º/3.º lugar de inyección

§ Número de animal que presenta el hallazgo para cada lugar de inyección

** No actual

†† Actual





8 Genotoxicidad: in vitro

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) (1) y las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la evaluación no clínica de vacunas (2).

9 Genotoxicidad: in vivo

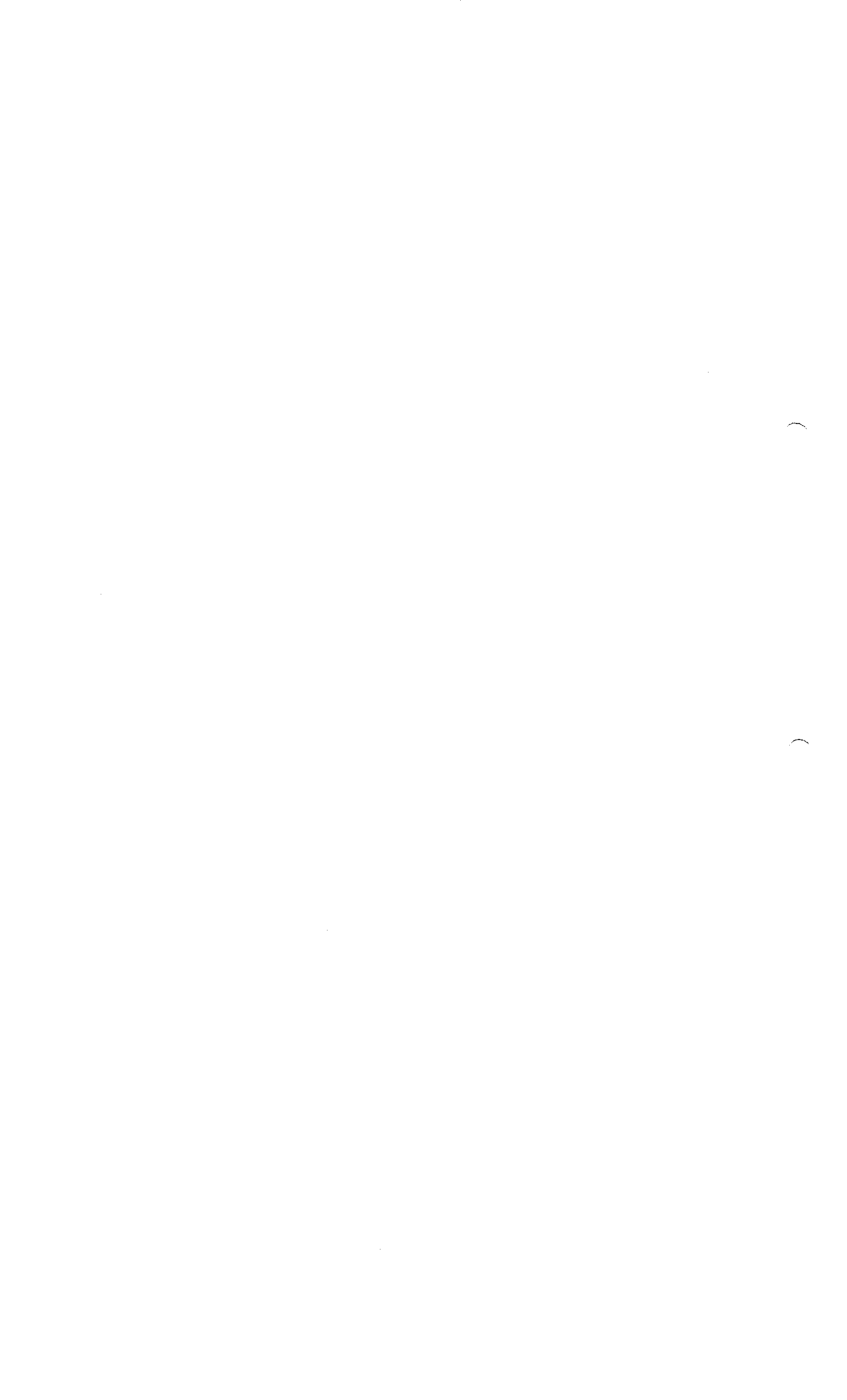
No se realizaron estudios de genotoxicidad con la vacuna antigripal tetravalente, dado que es un producto biológico cuya formulación final carece de componentes nuevos, para los que se considerara necesario realizar pruebas de genotoxicidad, en comparación con la vacuna antigripal trivalente (TIV) comercializada (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) (1) y las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la evaluación no clínica de vacunas (2).

10 Carcinogenia

No se llevó a cabo ningún estudio de carcinogenia, ya que no se consideró que la QIV tuviera efectos genotóxicos 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 (1) y a las guías de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas (2).

11 Toxicidad reproductiva y del desarrollo: Estudios no fundamentales

No se llevaron a cabo estudios no fundamentales de toxicidad reproductiva y del desarrollo.



12 Toxicidad reproductiva y del desarrollo: efectos sobre el desarrollo embriofetal (fundamental)

Título del informe: Estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo por vía intramuscular en conejos.

Diseño similar a ICH 4.1.3: no (subgrupos adicionales a los que se les permitió parir).

Especie/Cepa: conejo/blanco de Nueva Zelanda.

Elemento de prueba: QIV

Estudio n.º: SP0171 DV1207

Duración de la dosificación: 24 y 10 días antes del apareamiento y en los días 6, 12 y 27 de gestación

Día de apareamiento (G0): del 7 de junio de 2012 al 25 de junio de 2012 (subgrupos de parto y de cesárea respectivamente).

Ubicación en el DTC: 4.2.3.5.2

Día de cesárea (G29): 24 a 26, 28, 29 y 31 de julio de 2012.

Edad inicial: 19 a 21 semanas al inicio del apareamiento.

Día de necropsia de las hembras y de las camadas (L35): del 12 al 18 de agosto de 2012.

Método de administración: intramuscular (cinco lugares de inyección diferentes).

Fecha de la primera dosis: 14 de mayo de 2012 y 1 de junio de 2012 (subgrupos de parto y de cesárea respectivamente).

Vehículo/Formulación: cloruro de sodio al 0,9 % (elemento de control)

Cumplimiento de las BPL: cumple.

Características especiales: diseño adaptado de la guía de la FDA 2006 (3)

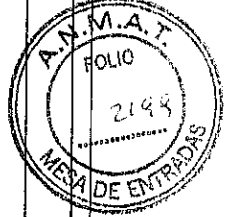
Nivel sin efectos adversos observados: no se aplica.

Tratamiento	Control de solución salina	QIV
Días de administración	M-24, M-10, G6, G12 y G27*	M-24, M-10, G6, G12 y G27
Nivel de dosis (µg de HA/cepa gripal)	0	15
Hembras:		
N.º evaluadas	55	55
N.º preñadas	48	53
N.º que no se apareó	1	0

RED_00067617

Información confidencial/proprietaria

Página 11 de 18



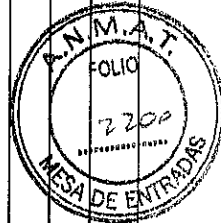
Sanofi Pasteur

Vacuna antigripal tetavalente (virión fraccionado, inactivada)

Sección 2.6.7

Resumen de toxicología en tablas

Tratamiento	Control de solución salina	QIV
Días de administración	M-24, M-10, G6, G12 y G27*	M-24, M-10, G6, G12 y G27
Nivel de dosis (µg de HA/cepa gripal)	0	15
Índice de fertilidad (%)	89	98
N.º sacrificadas (excluidas del estudio)	0	1
Observaciones clínicas (incluso reacciones locales)	-f	-
Peso corporal (%)	-	-
Consumo de alimentos (%)	-	-
Observaciones de la necropsia		
<i>Grupo de cesárea</i>	-	-
<i>Grupo de parto</i>	-	-
N.º de abortos o con reabsorción total de la camada (grupo de cesárea)	0	0
N.º medio de cuerpos lúteos (grupo de cesárea)	10,2	10,1
N.º medio de implantaciones (grupo de cesárea)	9,1	8,4
% medio de pérdida antes de la implantación (grupo de cesárea)	12,6	17,3
% medio de pérdida después de la implantación (grupo de cesárea)	6,2	6,0
Duración media de la gestación (grupo de parto, días)	31,5	31,4
Parto anómalo (grupo de parto)	0	0
Datos de camadas por cesárea:		
N.º de camadas evaluadas	23	24
N.º medio de fetos vivos	8,4	7,8
N.º medio de reabsorciones precoces	0,2	0,2
N.º medio de reabsorciones tardías	0,5	0,3



RED_00067617

Información confidencial/propietaria

Página 12 de 18

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

