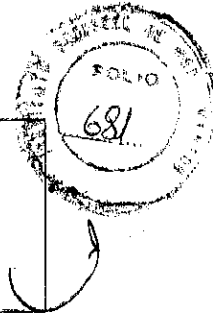




Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.  
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada  
Suspensión inyectable  
Proyecto de Prospecto



### ACCION FARMACOLOGICA:

La administración de la vacuna a animales (monos o ratas) resulta en la formación de anticuerpos neutralizantes.

La administración de la vacuna a humanos produce la formación de anticuerpos y memoria inmunológica. La administración de una segunda dosis de vacuna produce una respuesta secundaria caracterizada por un incremento rápido de los niveles de anticuerpos que indican la presencia de memoria inmunológica.

Generalmente los niveles de anticuerpo son indicadores de protección. Para poliomielitis un título (dilución recíproca en ensayos de neutralización)  $\geq 8$  es indicador de protección. Un esquema de vacunación completo en general resulta en títulos protectores contra los virus de poliomielitis 1, 2 y 3.

El porcentaje de seroprotección en la población general holandesa ha sido estudiado entre 1995 y 1996 (Immunity to Poliomyelitis in the Netherlands, *AM J. Epid.*, 2001:153,3). Durante la década anterior a esta investigación, el nivel de vacunación para inmunización primaria de DTP IPV (3 dosis a los 3, 4 y 5 meses de edad) en el programa de inmunización holandés era del 97%. Las edades de la población estudiada iban de 1 a 79 años. El nivel de seroprotección puede depender del momento de la toma de la muestra sanguínea luego de la vacunación, que no fue como en muchos otros trabajos al mes luego de la vacunación. El intervalo de recolección de muestras sanguíneas luego de la vacunación varió dependiendo de la edad de la persona. Además debe mencionarse que el dato fue obtenido usando la vacuna antipoliomielítica inactivada o la combinación de la vacuna antipolio con otros componentes. EL porcentaje de seroprotección medurado en este estudio se muestra en la siguiente tabla:

	seroprotección	Intervalo de confianza 95%
Polio tipo 1	96,6%	95,9-97,2%
Polio tipo 2	93,4%	92,3-94,5%
Polio tipo 3	89,7%	88,3-91,0%

### FARMACOCINETICA:

CAIF S.A.  
Merle Bernarde Beley  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.148

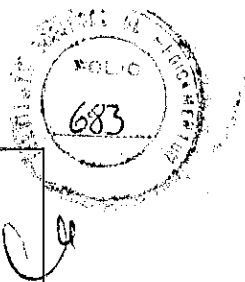
( )

( )



COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A  
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada  
Suspension inyectable  
Proyecto de Prospecto



### POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION:

Cada dosis es de 0,5ml, tanto para niños como para adultos. La vacuna es de administración subcutánea o intramuscular. En niños lactantes se prefiere la región anterolateral del muslo y en edades posteriores el deltoides.

Inmunización primaria: 3 dosis administradas con un intervalo mínimo de 4 semanas (interdosis). Los niños deberán ser inmunizados con las 3 primeras dosis en los 6 primeros meses de vida. (Ej: 2º mes, 4º mes, 6º mes de vida). Luego de completar el esquema inicial (3 dosis) el primer refuerzo puede administrarse a partir del 6º mes (de la última dosis) Si las autoridades locales recomiendan un esquema de vacunación que comienza antes de los 2 meses de vida y/o si el intervalo interdosis fue menor a 8 semanas debiera darse un refuerzo, sin embargo no antes de los 9 meses de vida. En Argentina el esquema de vacunación antipoliomielítica sugerido según las guías nacionales es a los 2, 4 y 6 meses de vida, con un refuerzo a los 18 meses de vida. Con esto se cumple un esquema básico. Se aplicará la quinta dosis (segundo refuerzo) a los 5 o 6 años (es decir, al ingreso escolar a primer grado). Esta quinta dosis completa el esquema de vacunación antipoliomielítica

En adultos no inmunizados, se sugiere a los 0, 1 y 12 meses. En casos de vacunación incompleta se administran las dosis que faltan independientemente del tiempo.

Las personas con inmunización antipoliomielítica completa que viajen a zonas con una alta incidencia de poliomielitis serán candidatos a la revacunación con una única dosis de vacuna antipoliomielítica aproximadamente 1 mes antes de la partida (especialmente si hace más de 10 años de su última dosis).

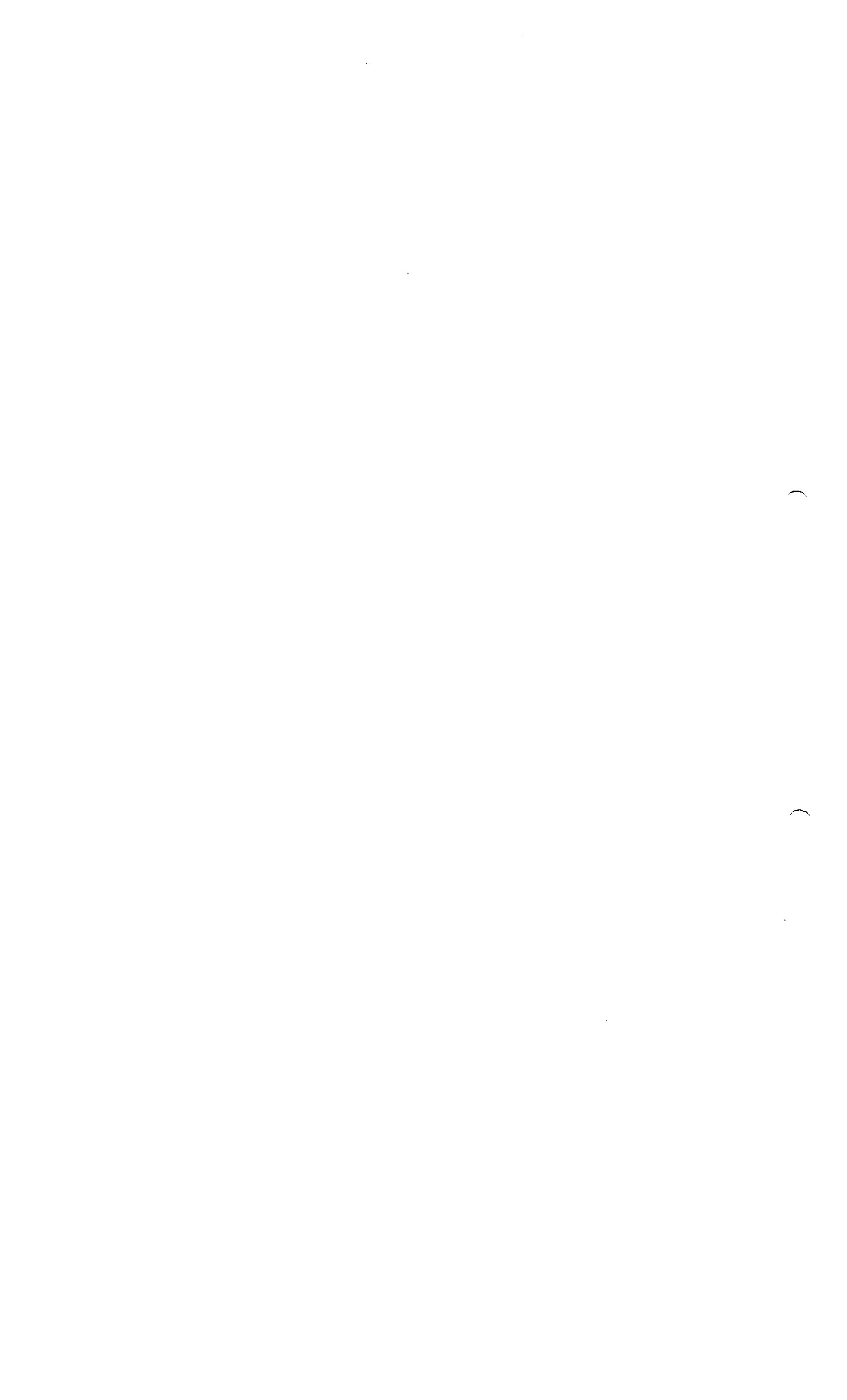
### CONTRAINDICACIONES:

- Reacción previa severa luego de vacunación previa con la misma vacuna.
- Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de esta vacuna.
- Infección severa, fiebre.

### PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS:

El color de la vacuna puede variar de amarillo-anaranjado a rojo-anaranjado. Si la coloración es amarillo claro o violeta no debe utilizarse.

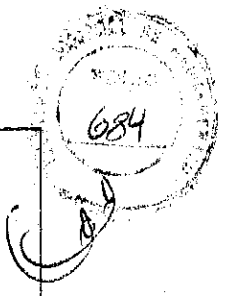
CAIF S.A.  
Maria Bernadita Belay  
Farmacóloga  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.148





COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A  
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada  
Suspension inyectable  
Proyecto de Prospecto



Debe administrarse con precaución a personas sensibles o alérgicas a neomicina, estreptomcina o polimixina B, ya que cada dosis podría contener trazas de estos antibióticos.

Niños mayores y adultos podrían desmayarse luego de la vacunación. Este evento generalmente sucede poco después de la vacunación y puede ocurrir simultáneamente con náuseas y vómitos. Si el paciente se hubiera desvanecido en una vacunación previa o se observaron síntomas indicadores de desmayo, la persona deberá ser vacunada sentada o acostada.

No administrar intravascular.

Como con cualquier vacuna, es necesario tener a mano un adecuado aprovisionamiento para el tratamiento del paciente en caso de presentarse una reacción anafiláctica. Si fueran necesarias inyecciones de epinefrina o corticoesteroides, los mismos deberán administrarse según edad y peso corporal.

Si esta vacuna es administrada a personas con una inmunodeficiencia o bajo algún tipo de terapia inmunosupresora la respuesta inmune esperada podría fallar, por lo tanto se sugiere consultar las recomendaciones/consensos nacionales de vacunación vigentes para conocer las sugerencias locales en cuanto a tiempo posterior a la terapia inmunosupresora para comenzar esquema de vacunación (ej. esperar 1 mes para iniciar vacunación con PVI luego de haberse sometido a radioterapia total o corticoterapia, 3 meses luego de QT, 6 a 12 meses luego de transplante..)

El riesgo potencial de apnea y la necesidad para monitoreo respiratorio por 24 a 48hs debe considerarse al administrar la primer serie de inmunización a cualquier bebé prematuro (nacido con  $\leq 28$  semanas de gestación) y particularmente en aquellos con una historia previa de inmadurez pulmonar. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no debiera postponerse ni suspenderse.

#### **Interacciones:**

La vacuna antipoliomielítica puede administrarse simultáneamente con otras vacunas en diferentes sitios de inyección.

CAIF S.A.  
Merle Bernafda Belay  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.148





COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A  
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada  
Suspensión inyectable  
Proyecto de Prospecto

685

#### **Embarazo:**

Información de un gran número de mujeres expuestas durante el embarazo indican que no existen efectos adversos de la vacuna antipoliomielítica en embarazo sobre la salud del feto o niño recién nacido. Sin embargo la vacuna sólo debiera utilizarse en mujeres embarazadas si hay un claro riesgo de infección.

**Lactancia:** esta vacuna antipoliomielítica puede administrarse durante la lactancia.

**Efecto en conducción/manejo o habilidad para operar máquinas:** es poco probable que la vacuna antipoliomielítica afecte la capacidad de conducir o de operar máquinas que requieran estado de alerta adecuado.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Según la información post marketing, es decir según los reportes voluntarios generados tras la comercialización del producto, se ha establecido que las siguientes reacciones adversas podrían suceder. Éstas ocurrieron mayormente dentro de los 3 días siguientes a la vacunación y fueron temporarias.

#### **-Desórdenes generales y reacciones:**

**Locales:** Raras ( $>1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ): inflamación, enrojecimiento y dolor en sitio de inyección

**Sistémicas:** Raras ( $>1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ): fiebre, malestar

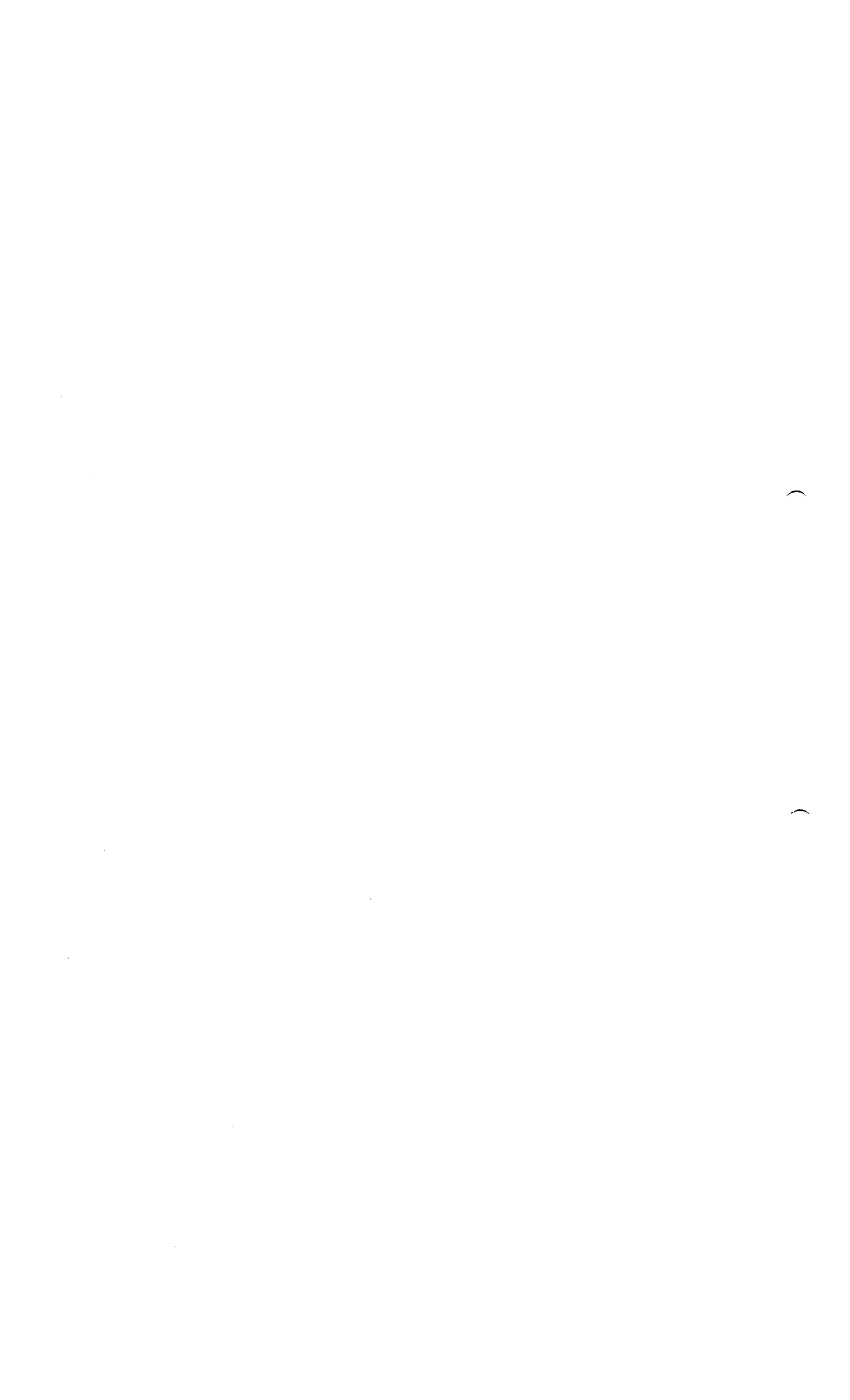
**-Sistema Nervioso :** Muy Raro ( $<1/10.000$ ): (poli)neuropatía

**-Sistema Respiratorio:** apnea en bebés muy prematuros ( $\leq 28$  semanas de gestación)

#### **SOBREDOSIFICACION:**

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**





COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A  
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada  
Suspension inyectable  
Proyecto de Prospecto

686

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-3330160

**PRESENTACION:**

1 vial de 3 ml conteniendo 0.5 ml de la vacuna antipoliomielítica inactivada.

Contiene una sola dosis.

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar en heladera entre 2 y 8 °C, protegido de la luz. No congelar.

No utilizar si el color de la suspensión es amarillo o violeta. El color habitual es naranja o naranja/rojizo.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A

Director Técnico: Veronica Paula Grimoldi

Elaborado por Bilthoven Biologicals BV, Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9-13, 3721 MA Bilthoven, Holanda.

CAIF S.A.  
María Bernarda Bejay  
Farmaceutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.148





COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A  
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada  
Suspension inyectable  
Proyecto de Prospecto

687

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**VAXIPOLIO**

**VACUNA ANTIPOLIOMELITICA INACTIVADA (VPI)**

**Suspension Inyectable**

**Industria Holandesa**

**Venta Bajo Receta**

**FÓRMULA:**

**Cada dosis de 0,5ml de vacuna antipoliomielítica (VPI) contiene:**

Virus inactivado de la poliomieltis tipo 1(Mahoney)\* 40 U.D.; virus inactivado de poliomieltis tipo 2(MEF<sub>1</sub>)\* 8 U.D.; virus inactivado de poliomieltis tipo 3(Saukett)\* 32 U.D.

Excipientes. Formaldehido, 2-fenoxietanol, medio 199, solución diluyente + buffer.

Solución diluyente: fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, rojo fenólico y cloruro de calcio.

U.D: unidades de antígeno D.

\*cultivado en células Vero.

**ACCION TERAPÉUTICA:**

Inmunización activa contra la poliomieltis, inyectable. Vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada, inyectable.

**Código ATC J07BF03**

**INDICACIONES:**

Inmunización antipoliomielítica activa. Prevención de poliomieltis inyectable.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES.**

CAIF S.A.  
Marta Bernarda Delay  
Farmaceutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.146





COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A

VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada

Suspension inyectable

Proyecto de Prospecto

### ACCION FARMACOLOGICA:

La administración de la vacuna a animales (monos o ratas) resulta en la formación de anticuerpos neutralizantes.

La administración de la vacuna a humanos produce la formación de anticuerpos y memoria inmunológica. La administración de una segunda dosis de vacuna produce una respuesta secundaria caracterizada por un incremento rápido de los niveles de anticuerpos que indican la presencia de memoria inmunológica.

Generalmente los niveles de anticuerpo son indicadores de protección. Para poliomielitis un título (dilución recíproca en ensayos de neutralización)  $\geq 8$  es indicador de protección. Un esquema de vacunación completo en general resulta en títulos protectores contra los virus de poliomielitis 1, 2 y 3.

El porcentaje de seroprotección en la población general holandesa ha sido estudiado entre 1995 y 1996 (Immunity to Poliomyelitis in the Netherlands, *AM J. Epid.*, 2001:153,3). Durante la década anterior a esta investigación, el nivel de vacunación para inmunización primaria de DTP IPV (3 dosis a los 3, 4 y 5 meses de edad) en el programa de inmunización holandés era del 97%. Las edades de la población estudiada iban de 1 a 79 años. El nivel de seroprotección puede depender del momento de la toma de la muestra sanguínea luego de la vacunación, que no fue como en muchos otros trabajos al mes luego de la vacunación. El intervalo de recolección de muestras sanguíneas luego de la vacunación varió dependiendo de la edad de la persona. Además debe mencionarse que el dato fue obtenido usando la vacuna antipoliomielítica inactivada o la combinación de la vacuna antipolio con otros componentes. EL porcentaje de seroprotección medurado en este estudio se muestra en la siguiente tabla:

	seroprotección	Intervalo de confianza 95%
Polio tipo 1	96,6%	95,9-97,2%
Polio tipo 2	93,4%	92,3-94,5%
Polio tipo 3	89,7%	88,3-91,0%

### FARMACOCINETICA:

CAIF S.A.  
María Bernarda Belay  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.148



**CAIF**

COMPAÑÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A.

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.  
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada  
Suspensión inyectable  
Proyecto de Prospecto

**POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION:**

Cada dosis es de 0,5ml, tanto para niños como para adultos. La vacuna es de administración subcutánea o intramuscular. En niños lactantes se prefiere la región anterolateral del muslo y en edades posteriores el deltoides.

Inmunización primaria: 3 dosis administradas con un intervalo mínimo de 4 semanas (interdosis). Los niños deberán ser inmunizados con las 3 primeras dosis en los 6 primeros meses de vida. (Ej: 2º mes, 4º mes, 6º mes de vida). Luego de completar el esquema inicial (3 dosis) el primer refuerzo puede administrarse a partir del 6º mes (de la última dosis) Si las autoridades locales recomiendan un esquema de vacunación que comienza antes de los 2 meses de vida y/o si el intervalo interdosis fue menor a 8 semanas debiera darse un refuerzo, sin embargo no antes de los 9 meses de vida. En Argentina el esquema de vacunación antipoliomielítica sugerido según las guías nacionales es a los 2, 4 y 6 meses de vida, con un refuerzo a los 18 meses de vida. Con esto se cumple un esquema básico. Se aplicará la quinta dosis (segundo refuerzo) a los 5 o 6 años (es decir, al ingreso escolar a primer grado). Esta quinta dosis completa el esquema de vacunación antipoliomielítica

En adultos no inmunizados, se sugiere a los 0, 1 y 12 meses. En casos de vacunación incompleta se administran las dosis que faltan independientemente del tiempo.

Las personas con inmunización antipoliomielítica completa que viajen a zonas con una alta incidencia de poliomielitis serán candidatos a la revacunación con una única dosis de vacuna antipoliomielítica aproximadamente 1 mes antes de la partida (especialmente si hace más de 10 años de su última dosis).

**CONTRAINDICACIONES:**

- Reacción previa severa luego de vacunación previa con la misma vacuna.
- Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de esta vacuna.
- Infección severa, fiebre.

**PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS:**

El color de la vacuna puede variar de amarillo-anaranjado a rojo- anaranjado. Si la coloración es amarillo claro o violeta no debe utilizarse.

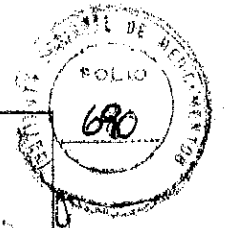
CAIF S.A.  
María Bernarda Belay  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.148





COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A  
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada  
Suspension inyectable  
Proyecto de Prospecto



Debe administrarse con precaución a personas sensibles o alérgicas a neomicina, estreptomina o polimixina B, ya que cada dosis podría contener trazas de estos antibióticos.

Niños mayores y adultos podrían desmayarse luego de la vacunación. Este evento generalmente sucede poco después de la vacunación y puede ocurrir simultáneamente con náuseas y vómitos. Si el paciente se hubiera desvanecido en una vacunación previa o se observaron síntomas indicadores de desmayo, la persona deberá ser vacunada sentada o acostada.

No administrar intravascular.

Como con cualquier vacuna, es necesario tener a mano un adecuado aprovisionamiento para el tratamiento del paciente en caso de presentarse una reacción anafiláctica. Si fueran necesarias inyecciones de epinefrina o corticoesteroides, los mismos deberán administrarse según edad y peso corporal.

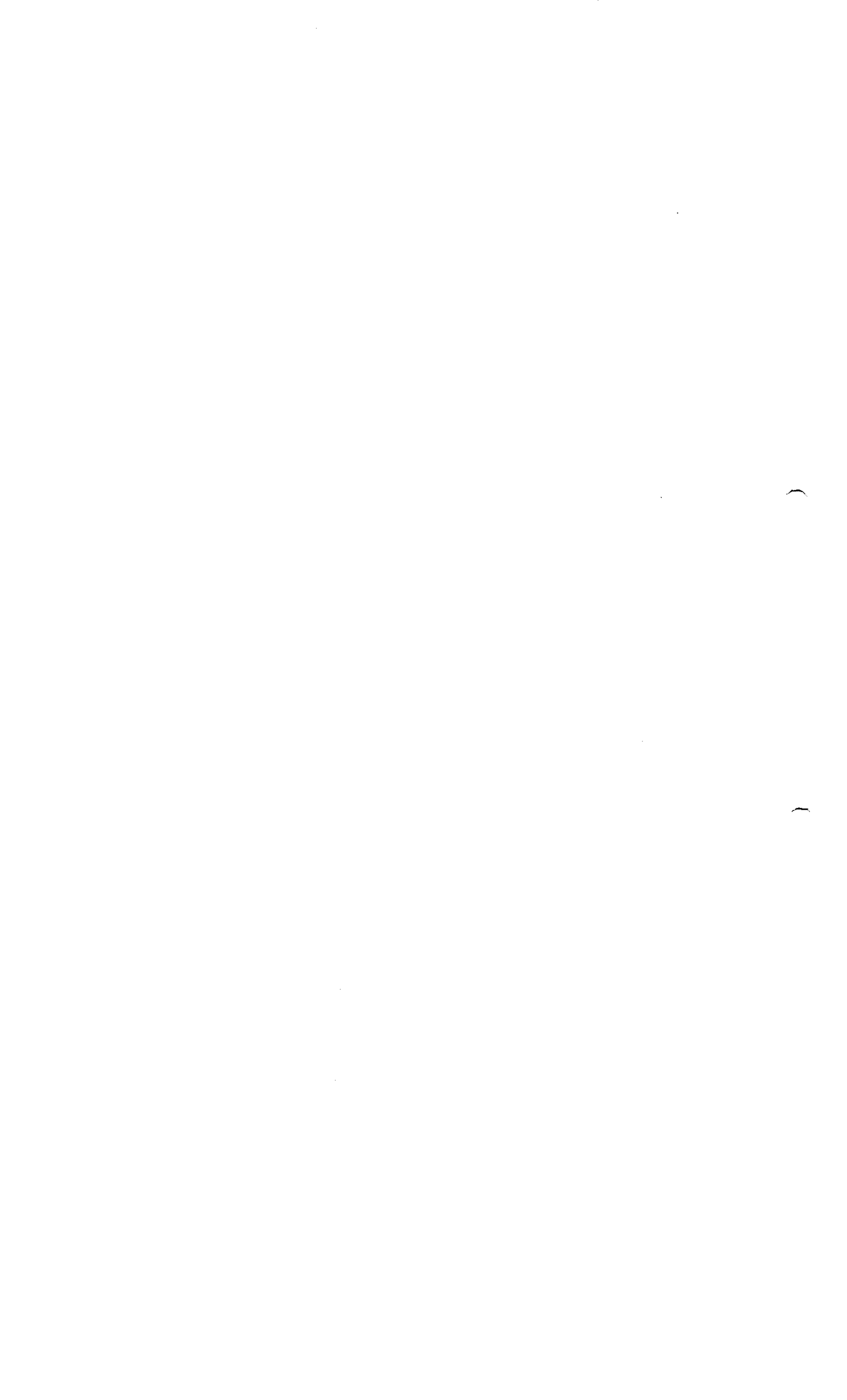
Si esta vacuna es administrada a personas con una inmunodeficiencia o bajo algún tipo de terapia inmunosupresora la respuesta inmune esperada podría fallar, por lo tanto se sugiere consultar las recomendaciones/consensos nacionales de vacunación vigentes para conocer las sugerencias locales en cuanto a tiempo posterior a la terapia inmunosupresora para comenzar esquema de vacunación (ej. esperar 1 mes para iniciar vacunación con PVI luego de haberse sometido a radioterapia total o corticoterapia, 3 meses luego de QT, 6 a 12 meses luego de trasplante..)

El riesgo potencial de apnea y la necesidad para monitoreo respiratorio por 24 a 48hs debe considerarse al administrar la primer serie de inmunización a cualquier bebé prematuro (nacido con  $\leq 28$  semanas de gestación) y particularmente en aquellos con una historia previa de inmadurez pulmonar. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no debiera postponerse ni suspenderse.

#### **Interacciones:**

La vacuna antipoliomielítica puede administrarse simultáneamente con otras vacunas en diferentes sitios de inyección.







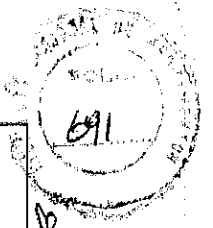
COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A

VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada

Suspension inyectable

Proyecto de Prospecto



### **Embarazo:**

Información de un gran número de mujeres expuestas durante el embarazo indican que no existen efectos adversos de la vacuna antipoliomielítica en embarazo sobre la salud del feto o niño recién nacido. Sin embargo la vacuna sólo debiera utilizarse en mujeres embarazadas si hay un claro riesgo de infección.

**Lactancia:** esta vacuna antipoliomielítica puede administrarse durante la lactancia.

**Efecto en conducción/manejo o habilidad para operar máquinas:** es poco probable que la vacuna antipoliomielítica afecte la capacidad de conducir o de operar máquinas que requieran estado de alerta adecuado.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

Según la información post marketing, es decir según los reportes voluntarios generados tras la comercialización del producto, se ha establecido que las siguientes reacciones adversas podrían suceder. Éstas ocurrieron mayormente dentro de los 3 días siguientes a la vacunación y fueron temporarias.

#### **-Desórdenes generales y reacciones:**

**Locales:** Raras ( $>1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ): inflamación, enrojecimiento y dolor en sitio de inyección

**Sistémicas:** Raras ( $>1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ): fiebre, malestar

**-Sistema Nervioso :** Muy Raro ( $<1/10.000$ ): (poli)neuropatía

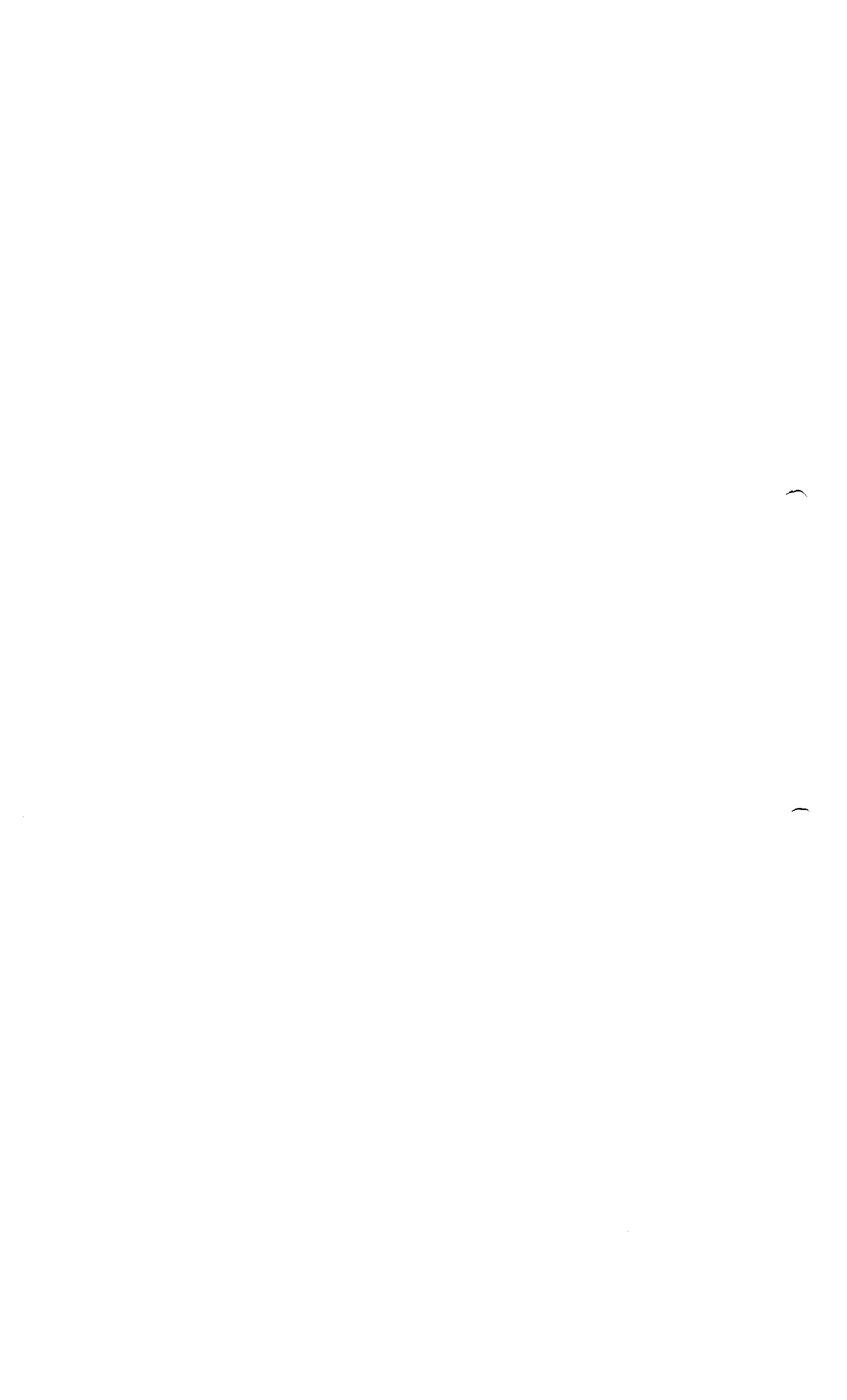
**-Sistema Respiratorio:** apnea en bebés muy prematuros ( $\leq 28$  semanas de gestación)

### **SOBREDOSIFICACION:**

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

CAIF S.A.  
María Bernarda Delav  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.F. 14.148



692

**CAIF**  
COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.  
**Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A**  
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada  
Suspension inyectable  
Proyecto de Prospecto

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-3330160

**PRESENTACION:**

1 vial de 3 ml conteniendo 0.5 ml de la vacuna antipoliomelítica inactivada.

Contiene una sola dosis.

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar en heladera entre 2 y 8 °C, protegido de la luz. No congelar.

No utilizar si el color de la suspensión es amarillo o violeta. El color habitual es naranja o naranja/rojizo.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

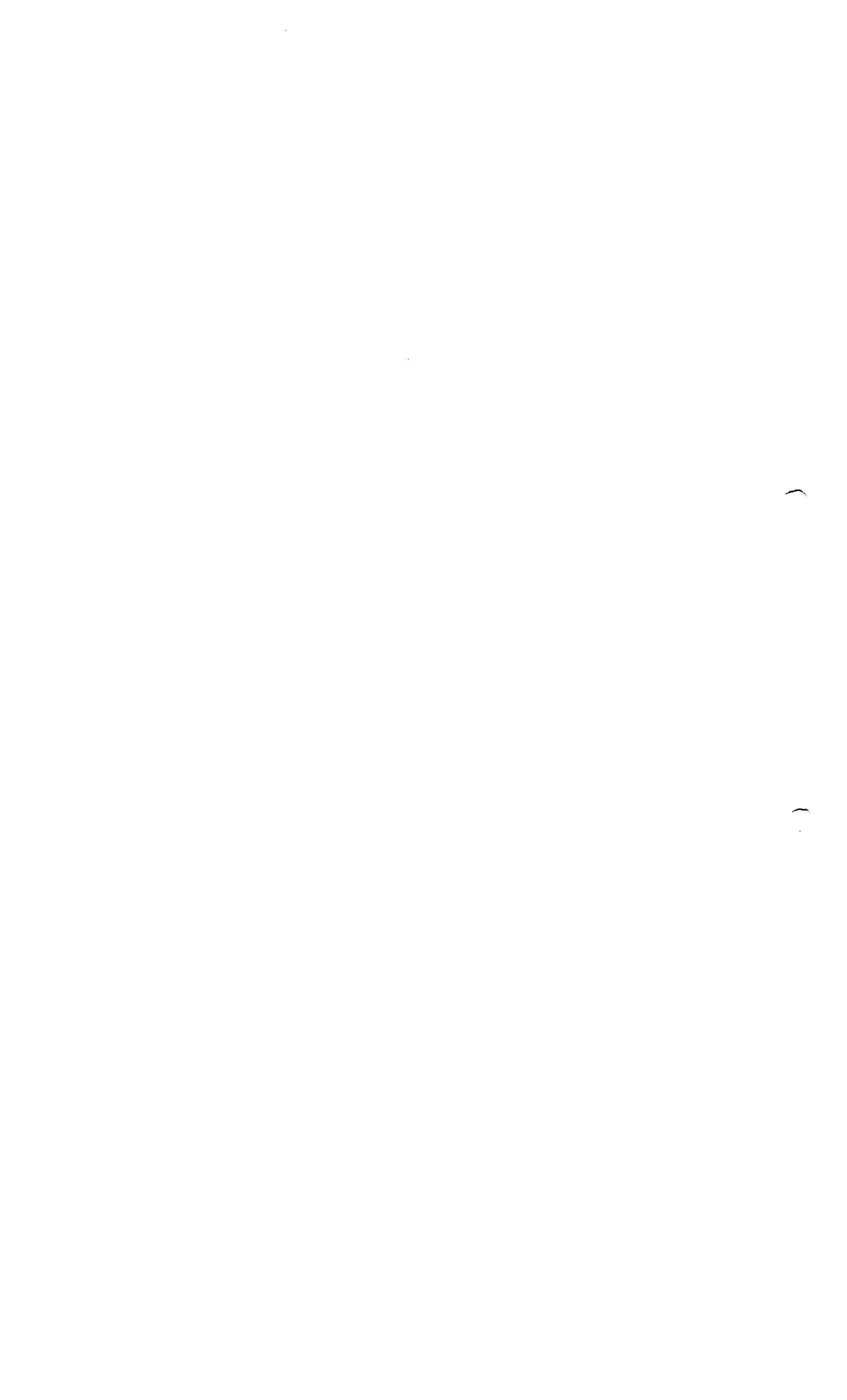
Certificado N°

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A

Director Técnico: Veronica Paula Grimoldi

Elaborado por Bilthoven Biologicals BV, Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9-13, 3721 MA Bilthoven, Holanda.

CAIF S.A.  
María Berwarda Belay  
Farmaceutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.146





World Health  
Organization

20, AVENUE APPIA - CH-1211 GENEVA 27 - SWITZERLAND - TEL CENTRAL +41 22 791 2111 - FAX CENTRAL +41 22 791 3111 - WWW.WHO.INT



Tel. direct: +41 22 791 4788/2051  
Fax direct: +41 22 791 4384  
E-mail: DellepianeN@who.int

In reply please  
refer to: QSS/JFC/ib (2010-174)

Your reference:

Mrs Monique van Oijen  
Regulatory Affairs Department  
Netherlands Vaccine Institute  
PO Box 457  
Bilthoven  
3720 AL  
Netherlands

67 DEC 2010

Dear Mrs van Oijen,

**Acceptability, in principle, of Poliomyelitis vaccine™ (inactivated poliomyelitis vaccine, IPV)  
1 dose presentation produced by the Netherlands Vaccine Institute, Netherlands  
for purchase by United Nations Agencies**

We are pleased to inform you of the positive decision on the acceptability, in principle, of the Poliomyelitis vaccine™ (inactivated poliomyelitis vaccine) 1 dose vial presentation for purchase by United Nations Agencies. This decision is based on appropriate review of the submitted Product Summary File, evaluation of the consistency of final product characteristics, site audit of the manufacturing facilities, follow-up of implementation of recommendations made by WHO reviewers during the evaluation.

This decision applies to Poliomyelitis vaccine™ (inactivated poliomyelitis vaccine), liquid vaccine, with 2-phenoxyethanol and formaldehyde as excipient, in a 3mL glass vial containing one dose (0.5ml) with a shelf life of 24 months at 2-8°C. The product will use a VVM, for which the adequate type needs to be defined, based on stability data that are being generated.

Please note that WHO has advised the UN procuring agencies regarding the acceptability of the vaccine.

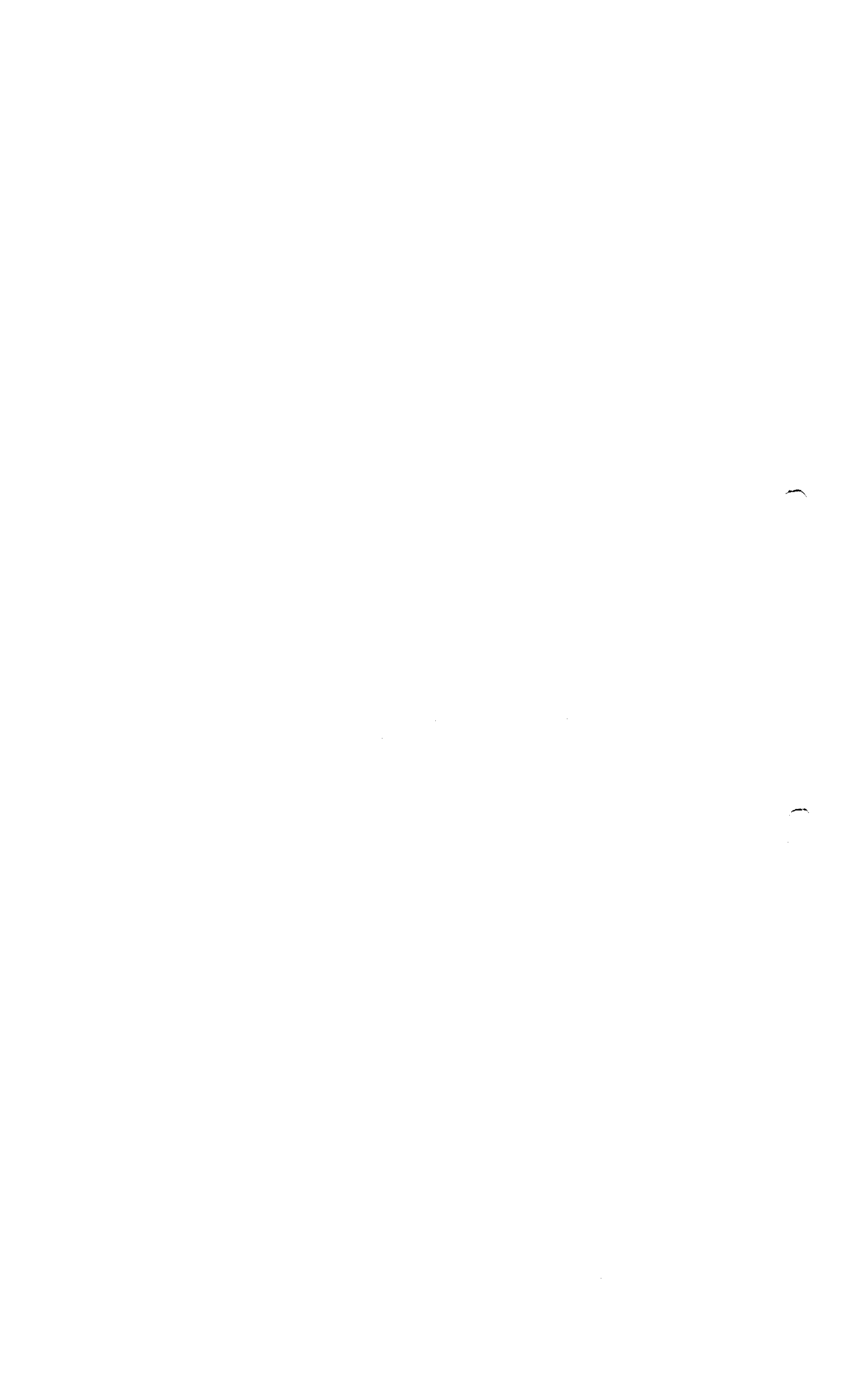
cc: Dr J.Bergers, RIVM

CAIF S.A.  
María Bernarda Belay  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.148

..12

منظمة الصحة العالمية • 世界卫生组织

Organisation mondiale de la Santé • Всемирная организация здравоохранения • Organización Mundial de la Salud





WHO conducts a testing programme for prequalified vaccines to monitor consistency of production and as part of investigation of adverse events from the field. The manufacturer must provide to WHO, upon request, a list of batches manufactured and supplied to UN agencies. Upon request, samples from these batches must be supplied to WHO. The manufacturer must retain, until the expiry date, 50 doses of vaccine from each batch supplied to UN agencies.

The manufacturer must provide WHO with :

- o Reports of serious adverse events following immunization (within 15 days of receipt of the report).
- o Reports of quality complaints from the field for batches supplied to UN agencies.
- o An annual Periodic Safety Update Report summary.
- o Notification of any changes in the facilities, formulation, presentation, methods of manufacture or quality control and specifications or other aspects which might result in a change of safety and/or efficacy of the vaccine or change the basis of the regulatory approval by the NRA. For changes requiring approval of the NRA in the country of manufacture, WHO should be informed within one month of approval by the NRA.  
If the regulations of the manufacturing country do not require NRA approval of such changes, WHO shall be informed of the proposed changes before they are implemented on products supplied to UN agencies.
- o Notification of any problems/constraints in production or quality control which might affect the international supply of this vaccine, both in volume and/or lead times.

If a tender document from UN procuring agencies refers to WHO labelling specifications or package insert requirements that have been updated since the date of prequalification, then the manufacturer must comply with the revised requirements. New labels and package inserts must be reviewed by WHO before implementation.

Thank you for your continued collaboration.

Yours sincerely,

Dr Nora Dellepiane  
Scientist  
Quality, Safety and Standards

CAIF S.A.  
María Bernarda Belay  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.148





**World Health  
Organization**

20, AVENUE APPIA - CH-1211 GENEVA 27 - SWITZERLAND - TEL CENTRAL +41 22 791 2111 - FAX CENTRAL +41 22 791 3111 - WWW.WHO.INT



Tel. direct: +41 22 791 4050/3904  
Fax direct: +41 22 791 4971  
E-mail: woodd@who.int

In reply please  
refer to: QSS/JFC/fc (2012-012)

Your reference:

Dr N.C. Oudendijk  
General Manager  
Bilthoven Biologicals B.V.  
P.O. Box 457  
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9-11  
3720 AL Bilthoven  
Hollande

12 JUN 2012

Dear Dr Oudendijk,

**Transfer of the WHO prequalification of IPV from the Netherlands Vaccine Institute  
to Bilthoven Biologicals B.V.**

In reply to your letter dated 29 May 2012, we are pleased to acknowledge the transfer of all activities related to the production and control of the IPV prequalified by WHO from the Netherlands vaccine Institute (NVI) to a new legal entity, namely Bilthoven Biologicals B.V. (BB).

We understand neither the facilities nor the process of production and control will be altered by this transfer. We also acknowledge that some administrative work is pending to complete the switch from NVI to BB.

We would appreciate if the following items could be sent to WHO; manufacturing license, marketing authorization, GMP certificate, package insert, new packaging box, label and any other relevant documentation needed that supports the transfer once they are made available. This documentation can be submitted as part of the prequalified vaccine annual report (PQVAR) that is due in December 2012.

Yours sincerely,

*David Wood*

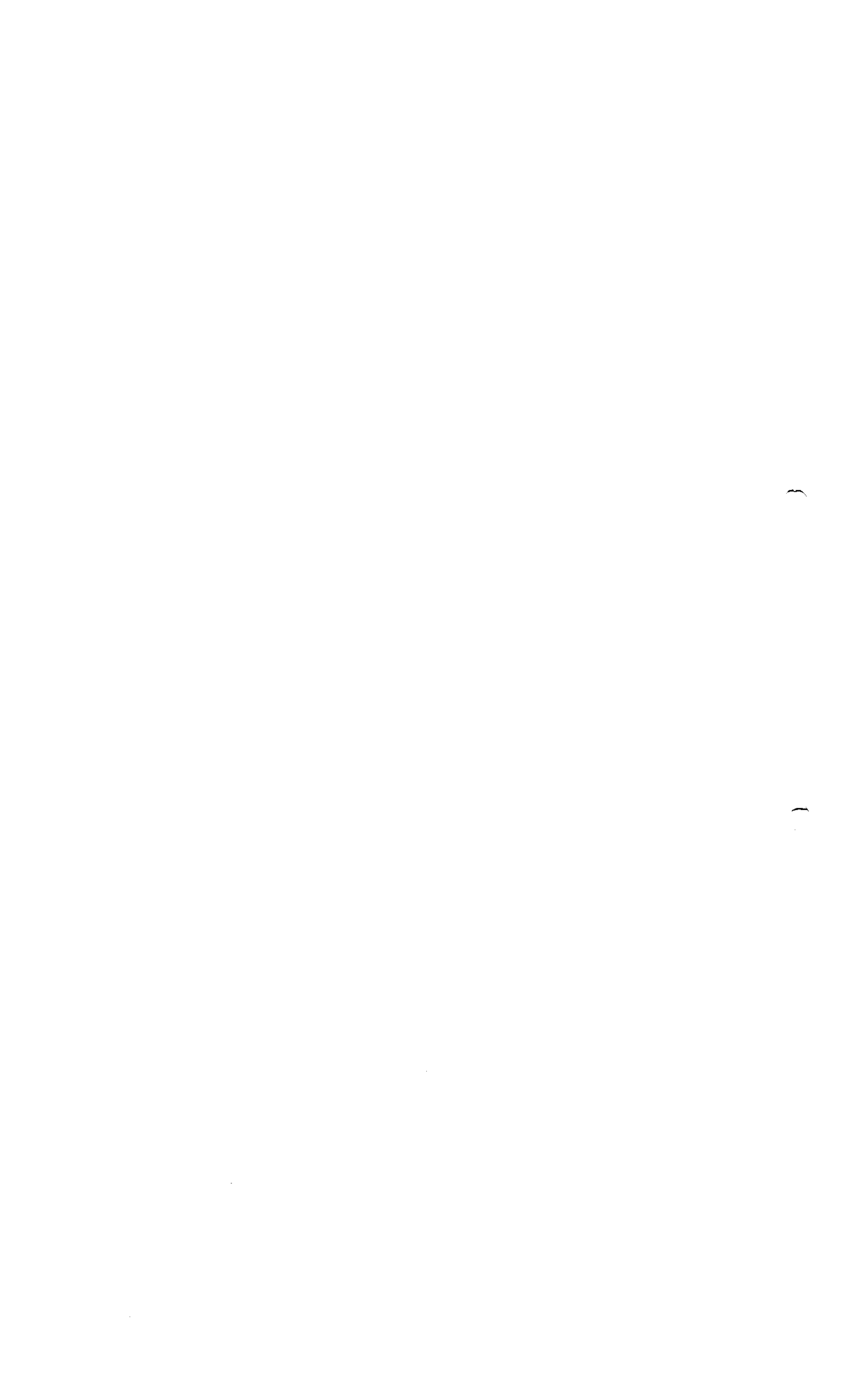
Dr David Wood  
Coordinator  
Quality, Safety and Standards

cc: Dr N. Dellepiane, QSS


CAIF S.A.  
María Bernarda Belay  
Farmaceutica  
Co-Directora Técnica  
M.P. 12/148

منظمة الصحة العالمية • 世界卫生组织

Organisation mondiale de la Santé • Всемирная организация здравоохранения • Organización Mundial de la Salud





 <b>Bilthoven Biologicals</b> Cyrus Poornawalla Group	Inactivated polio vaccine, suspension for injection
	<b>Module 4.2. Non-clinical study reports</b>
	<b>4.2.3.6 – Local Tolerance</b>

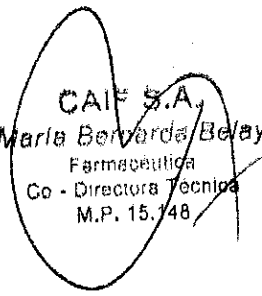
The undersigned hereby certifies that the present study, "Local Tolerance Toxicity Study on IPV-Vero in rats (AVO-CVV 94-131)", was performed in compliance with OECD-Good Laboratory Practices (GLP) guidelines.

The report provides a complete, correct and faithful record of the results obtained.

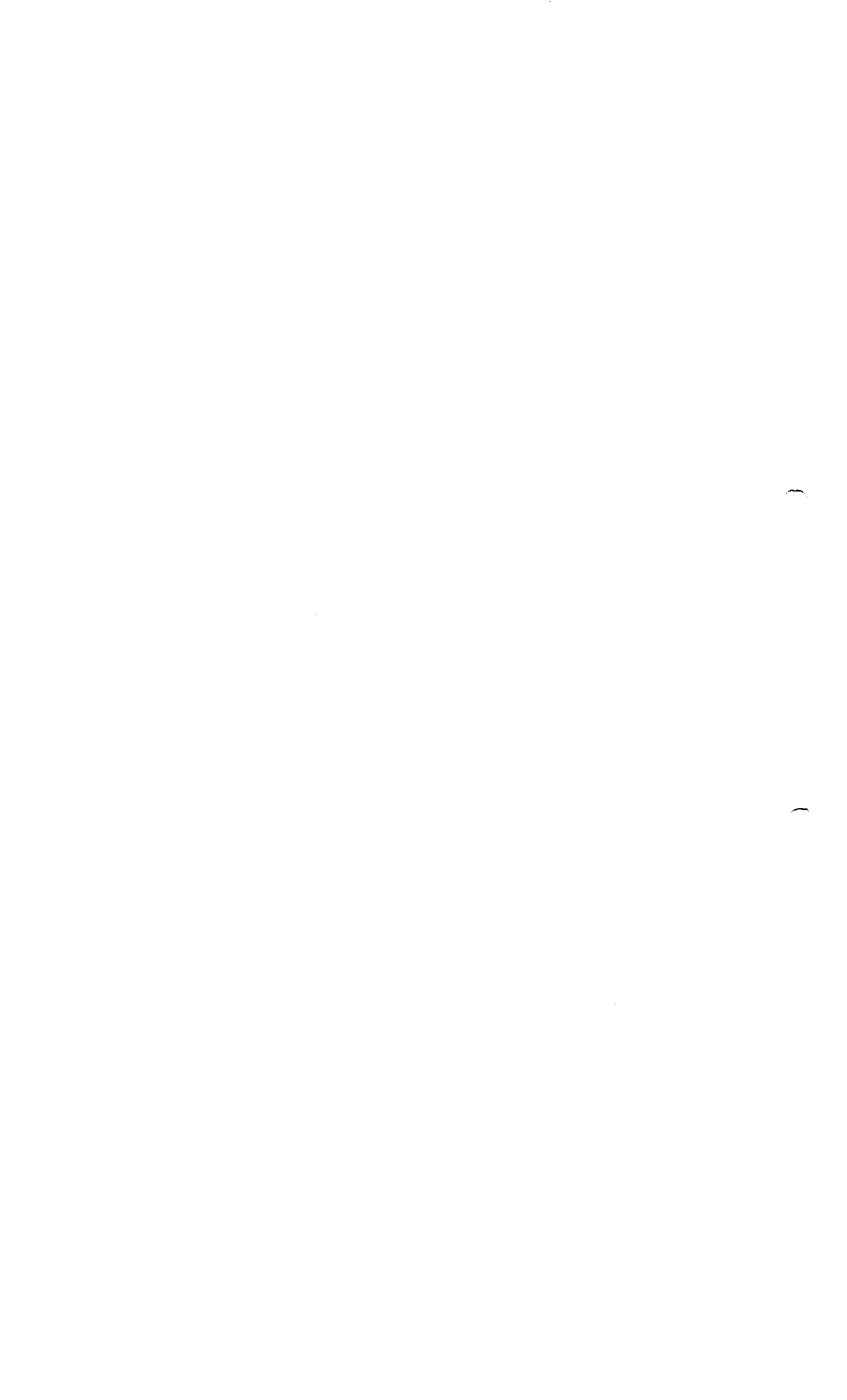
Name: Dr P.W. Wester  
Laboratory: Toxicology, Pathology and Genetics  
Date:  
Signature: 19/04/04

Name: Dr W.H. de Jong  
Laboratory: Toxicology, Pathology and Genetics


19/04/04

  
CAIF S.A.  
Maria Berwarda Belay  
Farmaceutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.748

<b>CONFIDENTIAL</b>	Version: 001 May 2014 Page 1 of 10
---------------------	--

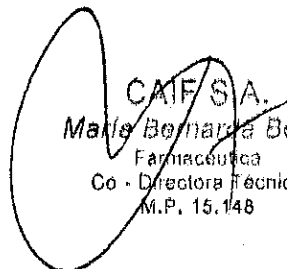


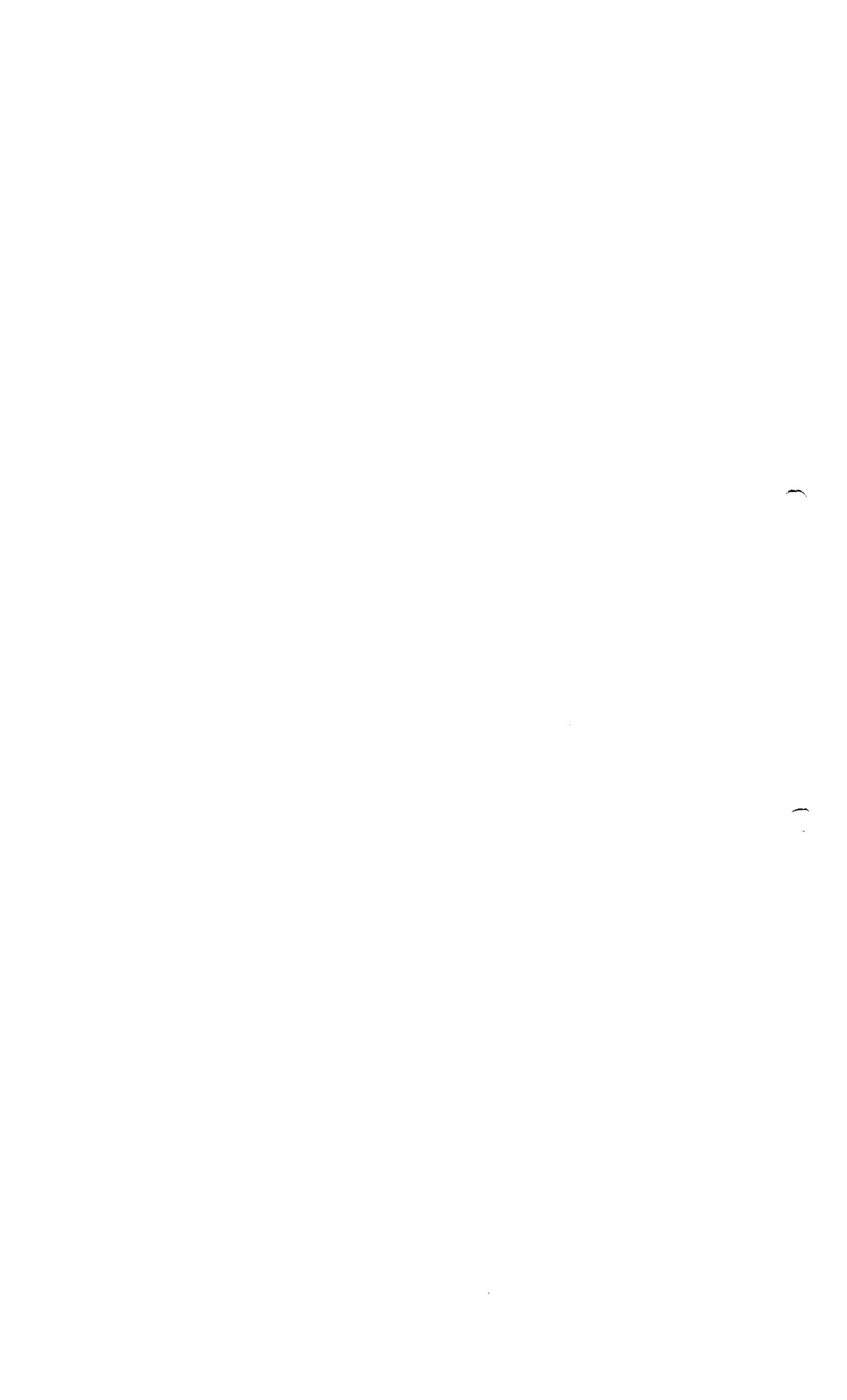


 <b>Bilthoven Biologicals</b> Cyrus Poonawalla Group	Inactivated polio vaccine, suspension for injection
	<b>Module 4.2. Non-clinical study reports</b>
	<b>4.2.3.6 – Local Tolerance</b>


### TABLE OF CONTENTS

1.	INTRODUCTION	3
2.	PRODUCT SPECIFICATION	3
2.1	Finished product	3
2.1.1	Tested product	3
3.	ANIMALS	3
4.	ADMINISTRATION	4
5.	OBSERVATIONS	4
6.	AUTOPSY	4
7.	PRESENTATION OF DATA	4
7.1	macroscopical examination	4
7.2	microscopical examination	4
8.	CONCLUSIONS	5
9.	APPENDICES	6
9.1	overview of the histopathological data	6
9.2	individual data on the histopathological examination	7

  
CAIF S.A.  
Maire Bernarda Belay  
Farmaceutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.148



698

 <b>Bilthoven Biologicals</b> Cyrus Poonawalla Group	Inactivated polio vaccine, suspension for injection
	<b>Module 4.2. Non-clinical study reports</b>
	<b>4.2.3.6 – Local Tolerance</b>

**Local Tolerance Toxicity study on IPV-Vero in rats  
(AVO-CVV 94-131)**

**1. INTRODUCTION**

This report describes the results of local tolerance toxicity study on intramuscular injection of IPV-Vero in rats. The vaccine under study is very similar to the IPV-MK currently used in the Netherlands Immunisation Program. The only difference is that polioviruses for the IPV-MK vaccine were grown on monkey kidney cells, whereas for the IPV-Vero the viruses were grown on the Vero cell line derived from an African green monkey kidney. In the present study, the histopathological reaction at the injection site was examined three weeks after vaccination with the IPV-Vero vaccine and was compared with the IPV-MK vaccine as reference vaccine.

The present study was performed in compliance with Good Laboratory Practices.

**2. PRODUCT SPECIFICATION**

**2.1 FINISHED PRODUCT**

**2.1.1 Tested product**

Poliomyelitis vaccine produced using Vero cells (IPV-Vero; E94-3-3)

The IPV-Vero vaccine contains per (human) dose of 0.5 ml: formaldehyde-inactivated poliovirus produced with Vero-cells (poliovirus strains Mahoney, MEF-1 and Saukett), type 1, 2 and 3: 40-8-32 D-antigen units respectively, and 0.025 mg formaldehyde, in phosphate buffer.

Reference product: Poliomyelitis vaccine produced using subcultured monkey kidney cells (IPV-MK; PU 78-02). The IPV-MK (poliovirus strains Mahoney, MEF-1 and Saukett), contains per (human) dose of 0.5 ml: formalin-inactivated poliovirus type 1, 2 and 3: 40-8-32 D-antigen units and 2-fenoxyethanol: 5 mg and formaldehyde: 0.025 mg, in phosphate buffer.

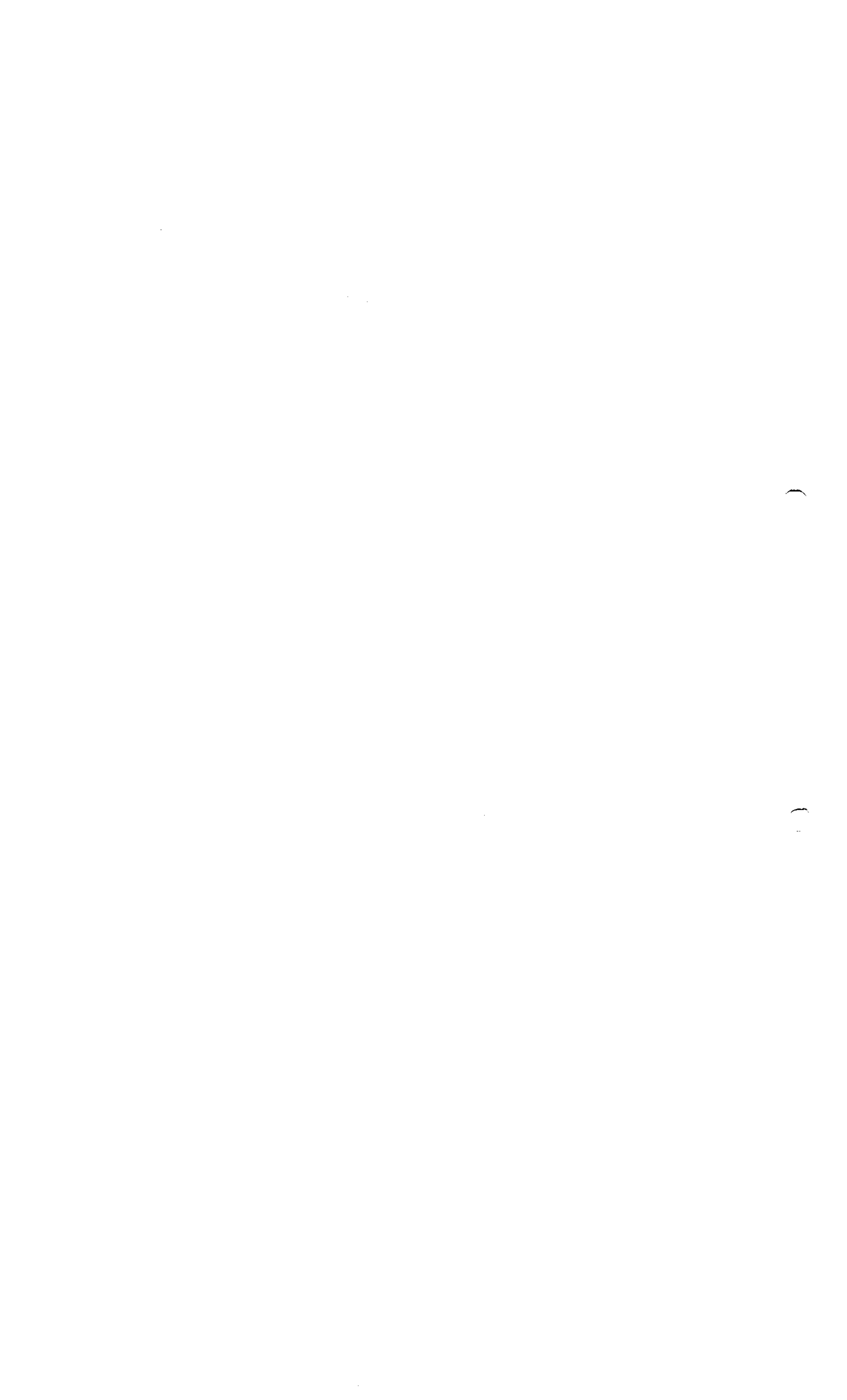
**3. ANIMALS**

Wistar rats (RIV:Tox), 8-10 weeks old, were obtained from the institute's breeding colony. Animals were bred under SPF conditions and barrier maintained during the experiment. The animals were housed in Marcolon cages (n=5). Housing conditions in the Institutional Animal facility (CDL; D6, section B) were as follows: room temperature 22 °C ± 2 °C, with a light regime of 12-12, relative humidity 60-75%, food (RMH.GS) and tap water was provided ad libitum.


Thirty animals were randomly assigned to the three experimental groups, each group containing five animals of each sex. However, mistakenly all the ten animals of group 3 (placebo) were female rats.

<b>CONFIDENTIAL</b>	Version: 001 May 2014 CAIE S. Page 3 of 10
---------------------	--

*María Bernarda Belay*  
 Farmaceutica  
 Co - Directora Técnica  
 M.P. 15.148



699

 <b>Bilthoven Biologicals</b> Cyrus Poonawalla Group	Inactivated polio vaccine, suspension for injection
	<b>Module 4.2. Non-clinical study reports</b>
	<b>4.2.3.6 – Local Tolerance</b>

#### 4. ADMINISTRATION

The three experimental groups received one (human) dose of 0.5 ml of the following injections intramuscularly in the hamstring formation (M. biceps femoris, M. semimembranosus, M. semitendinosus):

- Group 1 (nr 1-10): one dose of 0.5 ml of the reference vaccine, IPV-MK (PU 78-02)
- Group 2 (nr 121-130): one dose of 0.5 ml of the tested vaccine, IPV-Vero (E94-3-3)
- Group 3 (nr 161-170): one dose of 0.5 ml of control placebo (DIFCO, undiluted)

#### 5. OBSERVATIONS

The animals were inspected daily for clinical abnormalities and feed consumption. During the experimental period no mortality occurred and no signs of illness, pain, abnormal locomotion or any other discomfort was observed.

#### 6. AUTOPSY

Three weeks after injection, the animals were euthanised by exsanguination from abdominal aorta under CO<sub>2</sub> narcosis. The injection site and the regional (iliac and inguinal) lymph nodes were macroscopically evaluated for abnormalities. Subsequently, muscle tissue at the injection site was sampled and fixed in 10% neutral buffered formaldehyde for histopathological examination. Sections at different levels were made from the formalin-fixed and paraffin-embedded tissue. Sections were evaluated after Haematoxylin and Eosin (H&E) staining. The results of the histopathological examination were collected in the PATHOS database.

#### 7. PRESENTATION OF DATA

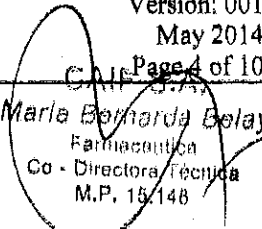
##### 7.1 MACROSCOPIC EXAMINATION

In none of the animals of the three experimental groups any macroscopic changes could be observed in the muscular tissue at the injection site. In two rats from group 1 (no's 4 and 8) and four rats from group 2 (no's 123, 124, 126, 128), a slight enlargement of the iliac lymph node was observed. In two rats from group 1 (no's 4 and 10) a slight enlargement of the inguinal lymph node was observed.

##### 7.2 MICROSCOPICAL EXAMINATION


In all the sampled muscle tissue some hypercellularity of the endomysium (connective tissue surrounding the individual muscle fibers) was observed. This hypercellularity was characterised by an increase in nuclear density. In addition, the nucleus was rounded off with an open structure, which is a sign of high nuclear activity. This phenomenon was mostly observed in a single bundle of muscles that was sharply demarcated from other bundles of muscles (perimysium). The "minimal" hypercellularity has to be interpreted as minimal symptom of regeneration. In the cases graded as "slight" or "moderate"

<b>CONFIDENTIAL</b>	Version: 001 May 2014 Page 4 of 10
---------------------	--

  
**Maria Bernarda Belay**  
 Farmacología  
 Co - Directora Técnica  
 M.P. 15/148





 <b>Bilthoven Biologicals</b> Cyrus Poonawalla Group	Inactivated polio vaccine, suspension for injection
	<b>Module 4.2. Non-clinical study reports</b>
	<b>4.2.3.6 – Local Tolerance</b>

hypercellularity this phenomenon was often associated with symptoms of muscular regeneration, characterised by basophilic sarcoplasmic reticulum and myoblasts in rows. In some animals, a minimal focal myositis was observed characterised by presence of small mononuclear infiltrates.


In a few cases a small number of macrophages containing brown pigmented granules were found in the connective tissue. Presumably, this was hemosiderin caused by (small) haemorrhages in the past as it was not accompanied by an inflammatory reaction.

The different lesions that were scored (myositis, muscular regeneration and hypercellularity) appeared to be uniformly distributed over the three groups. A slight tendency to a more intense local reaction was seen in the male rats as well as in rats receiving a poliomyelitis vaccine (group 1 and 2). However, group 3, that received the placebo, consisted only of female rats instead of 50% male and 50% female rats as the other two groups. This might have influenced the results, since the local reaction at the injection site was generally more intense in male rats. Since scoring of the grades of intensity were rather low (minimal, slight, moderate), and the differences in scoring between the three groups were minimal, it was concluded that there was no biological significance for the observed differences.

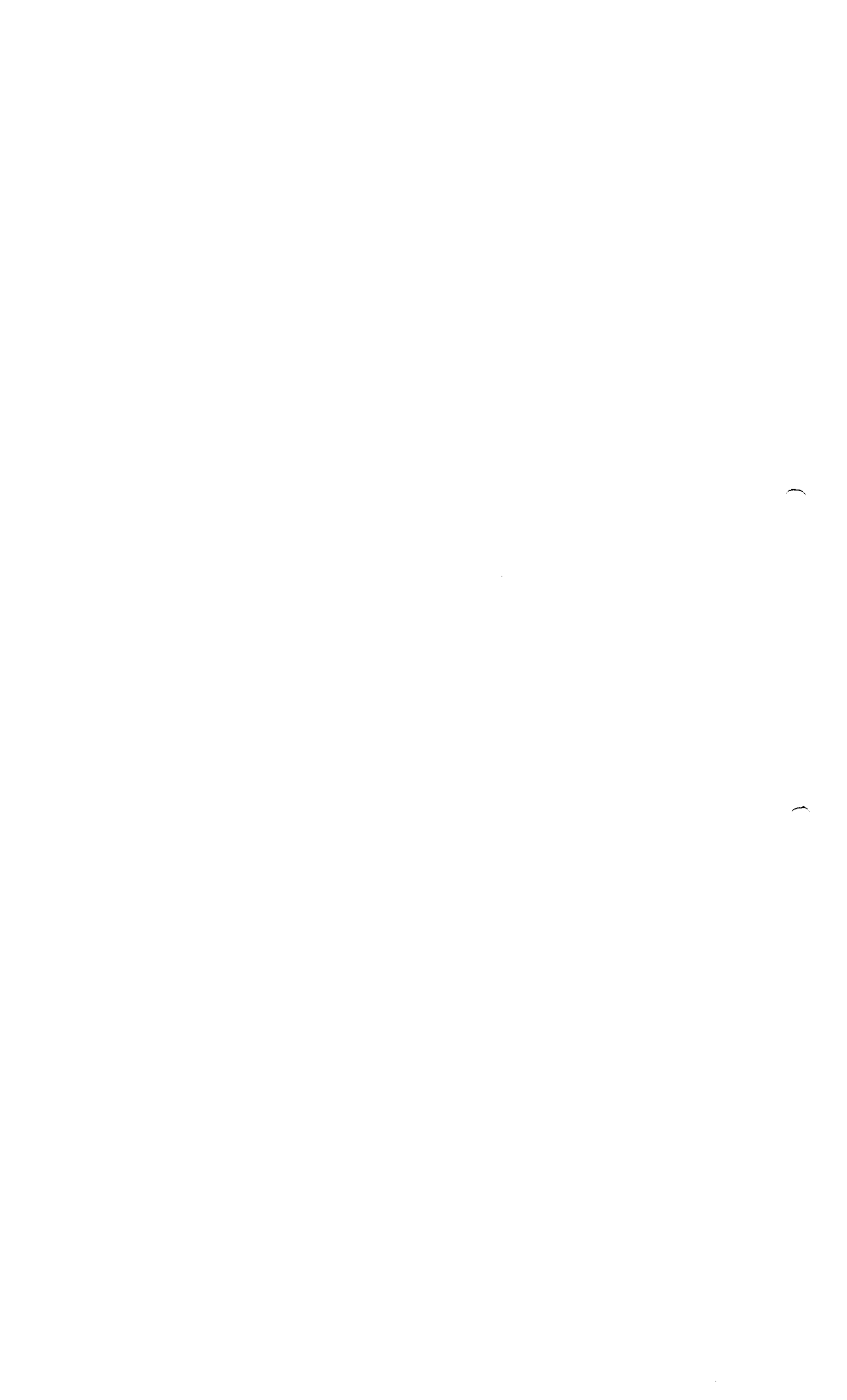
An overview of the results and the individual data on the histopathological examination are presented in respectively Appendix 9.1 and 9.2.

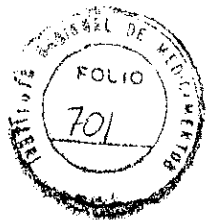
## 8. CONCLUSIONS


In the present study, no significant differences in nature and intensity of the lesions were observed after injection with the IPV-Vero vaccine compared to the IPV-MK vaccine or the placebo. The observed lesions were considered as a reversible residue of a local reaction.

  
CAIF S.A.  
Maria Bernarda Bolay  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.148

<b>CONFIDENTIAL</b>	Version: 001 May 2014 Page 5 of 10
---------------------	--





 <b>Bilthoven Biologicals</b> Cyrus Poonawalla Group	Inactivated polio vaccine, suspension for injection
	Module 4.2. Non-clinical study reports
	4.2.3.6 - Local Tolerance

9. APPENDICES

9.1 OVERVIEW OF THE HISTOPATHOLOGICAL DATA

LOCAL TISSUE REACTION  
POLIO VACCINES

Study number: A94-131  
Appendix 1  
Date: 27 July 1994

TABLE 1

GROUP INCIDENCE: HISTOPATHOLOGY - ALL DATA

Kill type: All

Tissue Observation	Group: Sex: Number:	1 M 5	2 M 5	3 M 5	4 M 5	5 M 5	6 M 5	7 M 5
Injection site								
Number examined		5	5	5	5	5	5	5
Haemosiderin pigment		0	0	0	0	0	0	0
slight		0	0	0	0	0	0	0
Myositis present		2	2	2	2	2	2	2
Muscular regeneration		3	3	3	3	3	3	3
slight		3	3	3	3	3	3	3
Hypercellularity		0	0	0	0	0	0	0
slight		1	1	1	1	1	1	1
moderate		0	0	0	0	0	0	0

*Lu*  
*2/1/94*


CAIF S.A.  
María Bernarda Belay  
Farmaceutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15/148

CONFIDENTIAL

May 2014  
Page 6 of 10





 <b>Bilthoven Biologicals</b> Cyrus Poonawalla Group	Inactivated polio vaccine, suspension for injection
	<b>Module 4.2. Non-clinical study reports</b>
	<b>4.2.3.6 – Local Tolerance</b>

## 9.2 INDIVIDUAL DATA ON THE HISTOPATHOLOGICAL EXAMINATION

(1)

LOCAL TISSUE REACTION  
POLIO VACCINES

Study number: A94-131  
Appendix 2  
Date: 27 July 1994

### INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Animal No. 1 Group 1F Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Hypercellularity: minimal

Animal No. 2 Group 1F Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Muscular regeneration: minimal  
Hypercellularity: slight

Animal No. 3 Group 1F Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Hypercellularity: minimal

Animal No. 4 Group 1F Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Muscular regeneration: minimal  
Hypercellularity: slight

Animal No. 5 Group 1F Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Hypercellularity: slight

Animal No. 6 Group 1M Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Muscular regeneration: minimal  
Hypercellularity: slight

Animal No. 7 Group 1M Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Myositis: focal  
Muscular regeneration: minimal  
Hypercellularity: slight

Animal No. 8 Group 1M Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Muscular regeneration: minimal  
Hypercellularity: slight

Animal No. 9 Group 1M Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Myositis: focal  
Muscular regeneration: minimal  
Hypercellularity: moderate


**CONFIDENTIAL**

Version: 001  
May 2014  
Page 7 of 10

**CAIF S.A.**  
*María Bernarda Bolay*  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.148





 <b>Bilthoven Biologicals</b> Cyrus Poonawalla Group	Inactivated polio vaccine, suspension for injection
	<b>Module 4.2. Non-clinical study reports</b>
	<b>4.2.3.6 – Local Tolerance</b>

(2)

LOCAL TISSUE REACTION  
POLIO VACCINS

Study number: A94-131  
Appendix 2  
Date: 27 July 1994

INDIVIDUAL ANIMAL DATA

Animal No. 10 Group 1M Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Muscular regeneration: minimal  
Hypercellularity: slight

Animal No. 121 Group 2F Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Muscular regeneration: minimal  
Hypercellularity: slight

Animal No. 122 Group 2F Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Hypercellularity: slight

Animal No. 123 Group 2F Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Haemosiderin pigment: slight  
surrounding tissues  
Muscular regeneration: minimal  
Hypercellularity: moderate

Animal No. 124 Group 2F Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Myositis: focal  
Muscular regeneration: minimal  
Hypercellularity: slight

Animal No. 125 Group 2F Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Hypercellularity: minimal

Animal No. 126 Group 2M Day 22 Terminal

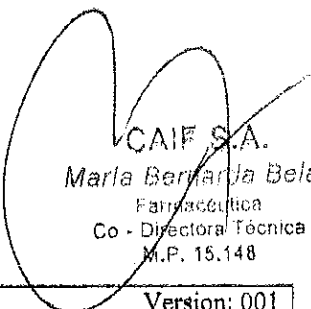
Histopathology:

Injection site                      Muscular regeneration: minimal  
Hypercellularity: moderate

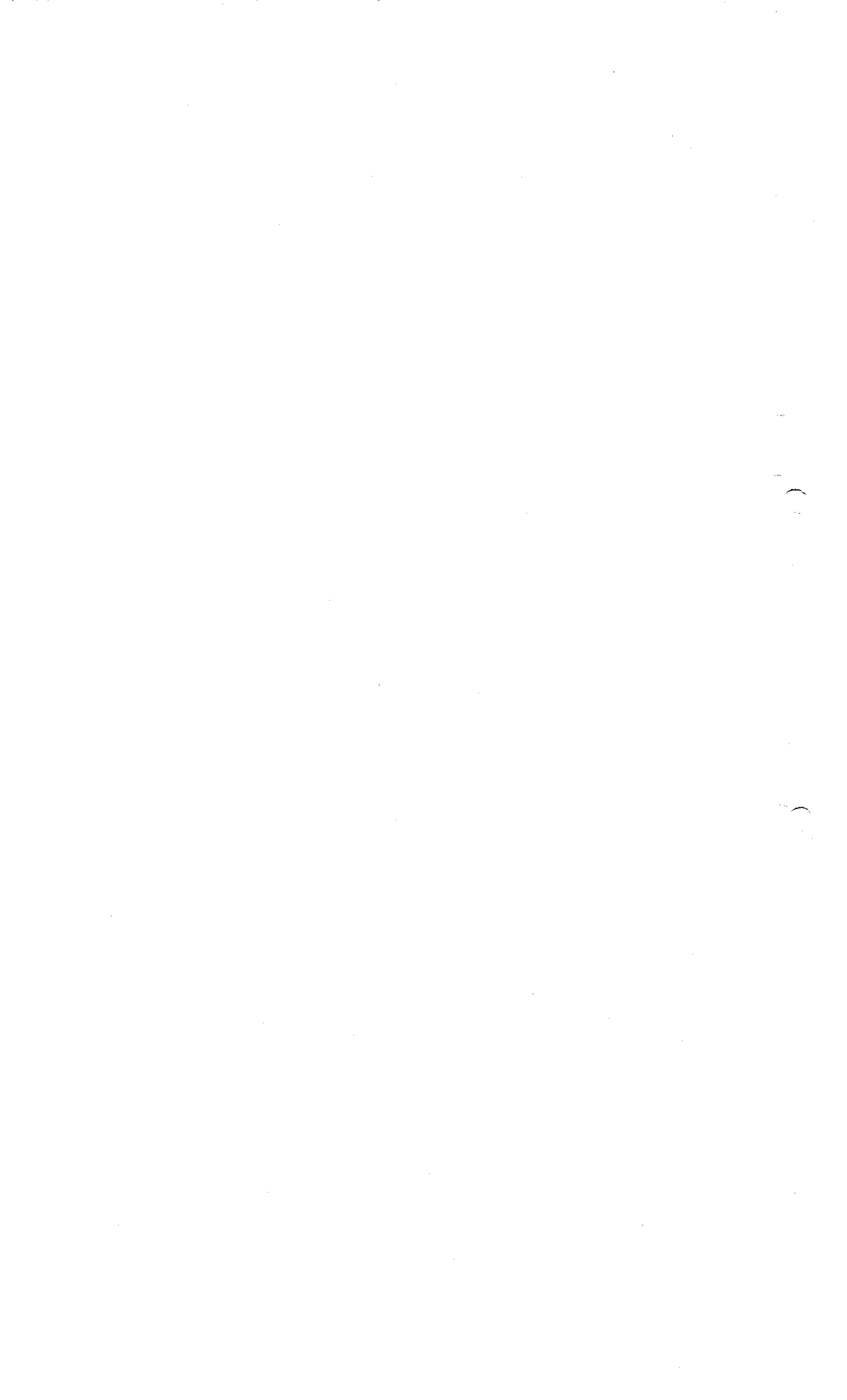
Animal No. 127 Group 2M Day 22 Terminal

Histopathology:

Injection site                      Muscular regeneration: minimal  
Hypercellularity: moderate

  
 CAIF S.A.  
 María Bernárda Belay  
 Farmacéutica  
 Co - Directora Técnica  
 M.P. 15.148

<b>CONFIDENTIAL</b>	Version: 001 May 2014 Page 8 of 10
---------------------	--













# Preexisting Poliovirus-Specific IgA in the Circulation Correlates with Protection against Virus Excretion in the Elderly

Anne-Marie Buisman,<sup>1</sup> Frithjofna Abbink,<sup>2</sup> Rutger M. Schepp,<sup>1</sup> Jan A. J. Sonsma,<sup>1</sup> Tineke Herremans,<sup>1</sup> and Tjeerd G. Kimman<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratory for Infectious Diseases and Perinatal Screening, <sup>2</sup>Department for Infectious Diseases Epidemiology, and <sup>3</sup>Laboratory for Toxicology, Pathology, and Genetics, Center for Infectious Diseases Control, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands

**Background.** Epidemiological studies have indicated that at least 10% of the Dutch elderly do not have poliovirus serotype-specific neutralizing antibody titers and might be at risk for poliovirus infection. Previously we established that memory immunity does not protect the elderly against poliovirus replication. In this study, we investigated whether preexisting immunoglobulin (Ig) A protects against poliovirus infection.

**Methods.** Elderly individuals ( $n = 383$ ), divided into seronegative and seropositive groups, were challenged with monovalent oral poliovirus vaccine (mOPV), either serotype 1 or serotype 3. After challenge, poliovirus serotype-specific circulating and salivary IgA responses were measured by enzyme-linked immunosorbent assays, and poliovirus excretion in stool was measured.

**Results.** The majority of elderly persons without preexisting IgA excreted poliovirus in the stool. In contrast, most elderly persons seropositive for IgA did not excrete poliovirus. Significant inverse correlations were found between preexisting titers of poliovirus serotype-specific circulating IgA and virus excretion. Challenge with mOPV (re)induced IgA responses; low salivary IgA responses correlated with that in the circulation but not with virus excretion.

**Conclusions.** These results indicate that preexisting IgA values in the circulation correlate with protection against poliovirus infection in the elderly. This further implies that persons without preexisting IgA might contribute to the circulation of poliovirus and therefore may threaten its eradication.

The live attenuated oral poliovirus vaccine (OPV) and the parenterally administered inactivated polio vaccine (IPV) have successfully eliminated poliomyelitis in most parts of the world [1–3]. However, both vaccines differ in the induction of mucosal immunity, which is important for protection against poliovirus infection (or reinfection) and is essential for reducing virus circulation. [4–6]. At the mucosal surfaces, IgA antibodies are the

first line of defense against invasion of ingested pathogens, such as poliovirus.

OPV is more efficient than IPV in inducing IgA [5, 6], but it introduces live virus into the environment. This is a problem for poliovirus eradication, because OPV can evolve into circulating vaccine-derived polioviruses, which have recently caused outbreaks in Hispaniola and Egypt [7, 8]. Even so, >95% of the children in the world, mostly living in the developing countries, are immunized with OPV. One of the current World Health Organization (WHO) strategies to eradicate poliovirus from the last regions of endemicity is the use of monovalent OPV (mOPV), because circulation of poliovirus must cease completely [9, 10].

In The Netherlands, since 1957, vaccination with IPV has been offered to persons born in 1945 and thereafter, which has resulted in a dramatic drop in the incidence of poliomyelitis [11]. However, mucosal immunity provided by poliovirus-specific IgA has been demonstrated only in persons who have been in contact with live po-

Received 20 June 2007; accepted 28 September 2007; electronically published 20 February 2008.

Potential conflicts of interest: none reported.

Presented in part: 12th International Congress of Immunology, Montreal, 22 July 2004 (abstract in *Clin Invest Med* 2004; 27:Th25.3, 700).

Financial support: Health Research and Development Council (ZonMw; grant 28–2945).

Reprints or correspondence: Dr. Anne-Marie Buisman, Laboratory for Infectious Diseases and Perinatal Screening, Center for Infectious Diseases Control, National Institute for Public Health and the Environment, 3720 BA, Bilthoven, The Netherlands (am.buisman@rivm.nl).

*The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197:698–706

© 2008 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

0022-1889/2008/19705-0014\$15.00

DOI: 10.1093/infdis/jin148

CAIF S.A.  
María Bernarda Belay  
Farmacóloga  
Co-Directora Técnica  
M.P. 15.148

