

2.4 Interacciones medicamentosas de la farmacodinámica

No se ha investigado en animales la información relativa a las interacciones medicamentosas ("Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines" [nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas] (CPMP/SWP/465/95)).

3 Farmacocinética

De conformidad con la "Nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas" de la EMA CPMP/SWP/465/95 (1) y el *WHO guidelines on Non Clinical evaluation of vaccines* (2), para esta vacuna no se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos para evaluar las concentraciones plasmáticas o tisulares de los componentes de la vacuna.

4 Toxicología

Los informes de estudios y los lotes de vacuna utilizados para el desarrollo de seguridad no clínica de Hexaxim están incluidos en las secciones 2.6.6 Resumen escrito de toxicología y 2.6.7 Resumen de toxicología en tablas.

4.1 Toxicidad de una sola dosis

No se consideró necesario realizar un estudio de toxicidad de una sola dosis, porque la vacuna está diseñada para administrarse en dosis repetidas. La evaluación de seguridad de la vacuna se llevó a cabo en dos estudios de toxicidad de dosis repetida y un estudio de investigación de tolerancia local.

4.2 Toxicidad de dosis repetida y tolerancia local

La seguridad no clínica de Hexaxim se evaluó en tres estudios con conejos: dos estudios de toxicidad de dosis repetidas, que incluyeron una evaluación de toxicidad sistémica y una evaluación de la tolerancia local y determinaron tanto la formulación inicial de la vacuna como la optimizada, así como un estudio de investigación de tolerancia local (con evaluación limitada de la toxicidad sistémica) que se llevó a cabo para darle seguimiento a algunas lesiones locales observadas en las pruebas de liberación de lotes en cobayos.

Los estudios de toxicidad se llevaron a cabo en conejos blancos de Nueva Zelanda. Se administró la vacuna cuatro (estudio de investigación de tolerancia local) o cinco (estudios de toxicidad de dosis repetidas) veces cada dos semanas por vía IM, para respaldar un régimen clínico de cuatro dosis. La dosis administrada fue equivalente a la dosis humana con igual volumen de administración y niveles de antígenos. La evaluación toxicológica comprendió observaciones clínicas estándar, peso corporal y consumo de alimentos, patología clínica, oftalmología, inmunogenicidad, reconocimiento macroscópico en la necropsia y peso de los órganos. El examen histopatológico abarcó una gama completa de tejidos en los estudios de toxicidad de dosis

