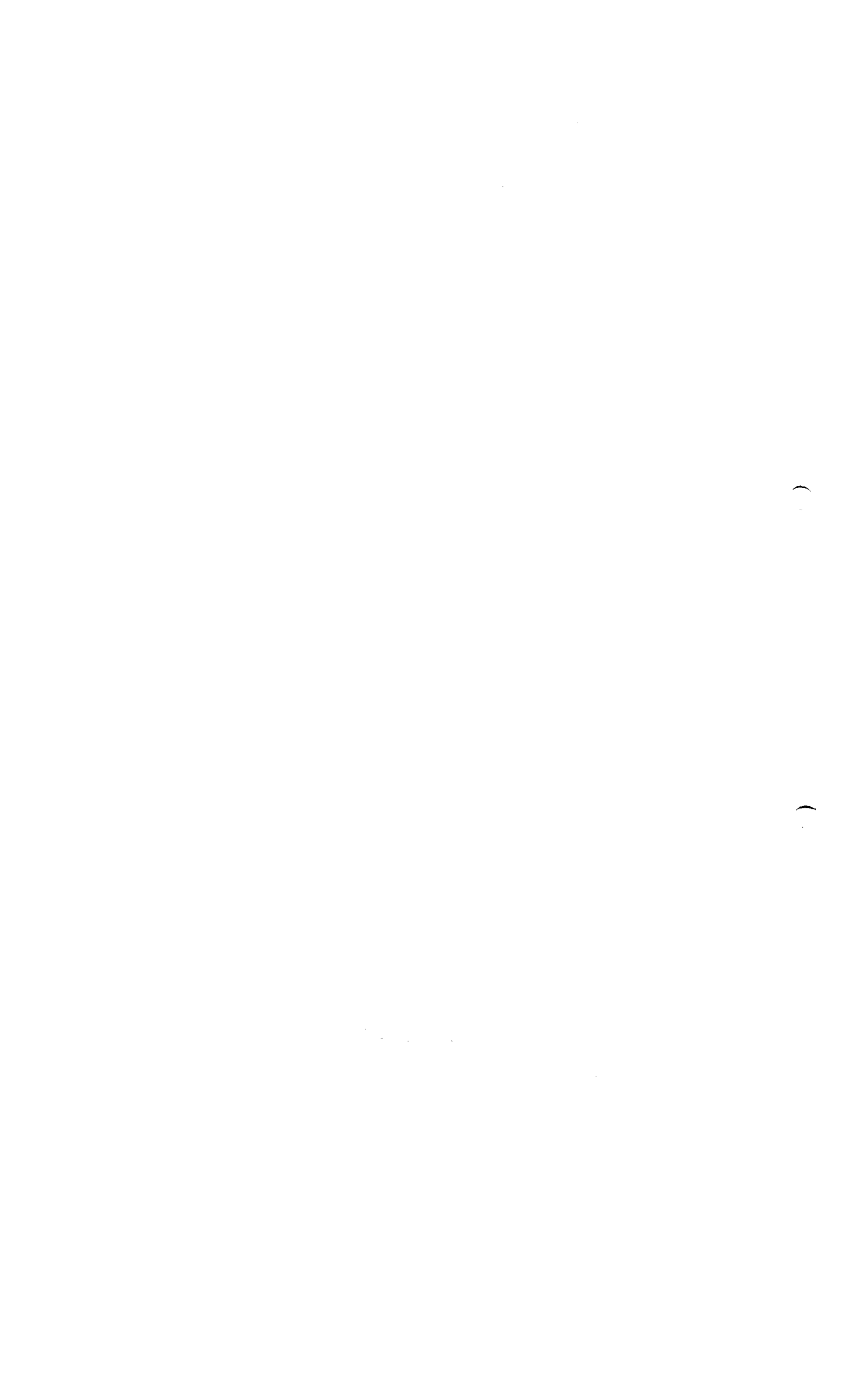


Lista de abreviaturas

aP	<i>B. pertussis</i> , componente acelular
D	Toxoide diftérico
FHA	Hemaglutinina filamentosa
IPV	Virus de la poliomielitis inactivado
HbsAg	Antígeno de superficie de la hepatitis B
HepB	Hepatitis B
mL	Mililitro
PRP-T	fosfato de polirribosil ribitol capsular de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado con proteína tetánica
Ptxd	Toxoide pertúsico
T	Toxoide tetánico purificado





Hexaxim es una vacuna pediátrica hexavalente combinada que contiene toxoide diftérico (D), toxoide tetánico (T), *B. pertussis* acelular de 2 componentes (toxoide pertúsico [PTxd] y hemaglutinina filamentosa [FHA]), virus inactivados de la poliomielitis tipos 1, 2 y 3 (IPV), polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b (fosfato de polirribosil ribitol) conjugado con proteína tetánica (PRP-T) y antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

Hexaxim es una suspensión inyectable totalmente líquida sin conservante adyuvada con hidróxido de aluminio. Se presenta en vial o jeringa monodosis (0,5 mL)

Hexaxim está indicado para la vacunación primaria y de refuerzo de lactantes desde las seis semanas de edad contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B, la poliomielitis y las infecciones invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b (como meningitis, septicemia, celulitis, artritis, epiglotitis, neumopatía, osteomielitis). Hexaxim debe administrarse por vía intramuscular.

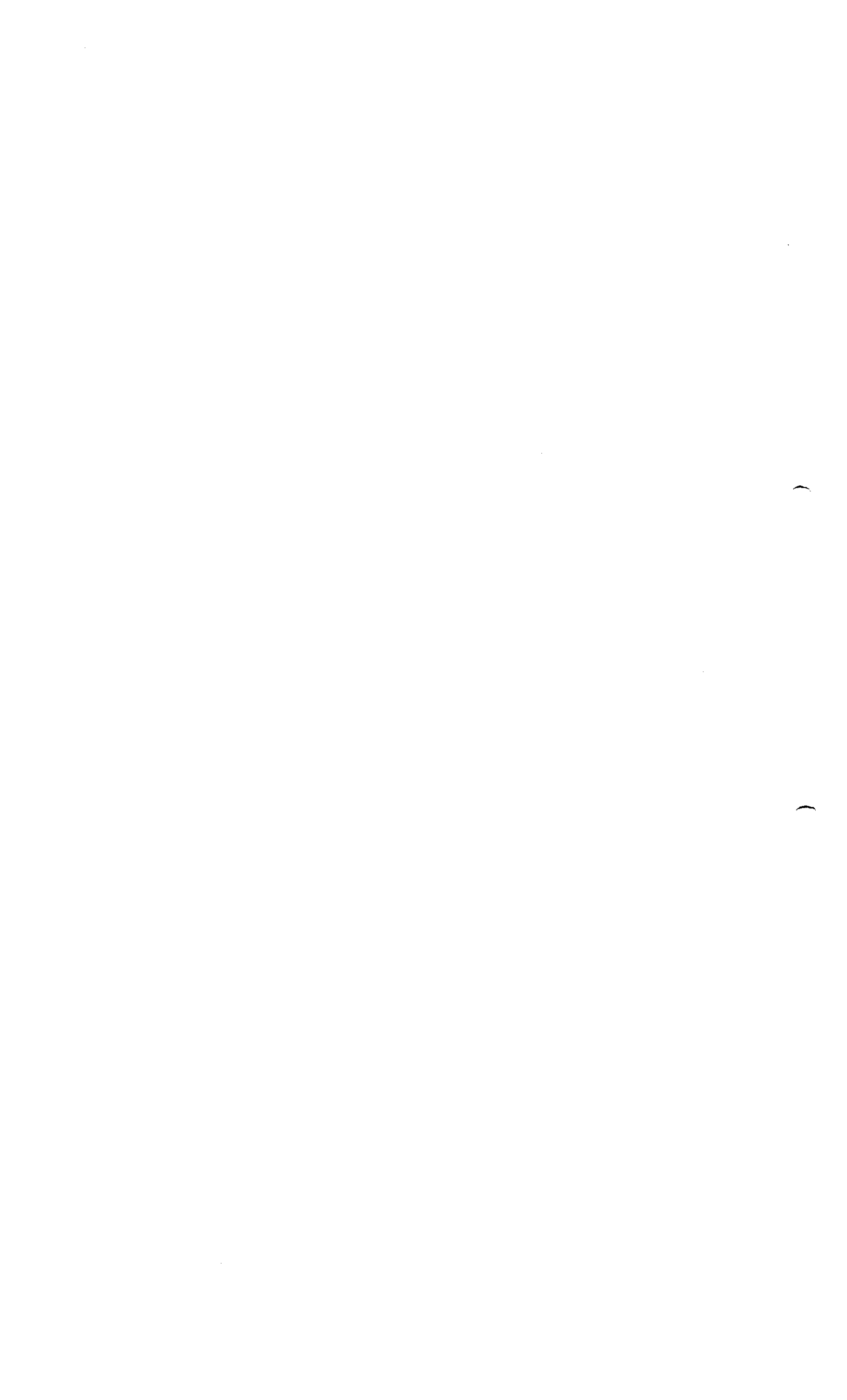
El esquema de primovacunaconsiste en tres dosis de 0,5 mL (a las 6, 10, 14 semanas; 2, 3, 4 meses; 3, 4, 5 meses; 2, 4, 6 meses, por ejemplo) que se administran a intervalos de al menos cuatro semanas, de conformidad con las recomendaciones oficiales.

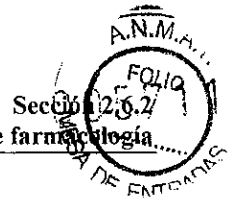
Se pueden utilizar todos los esquemas de vacunación, incluido el Programa Ampliado de Inmunización (a las 6, 10, 14 semanas), se haya administrado o no una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al nacer.

Tras la vacunación con las tres dosis (por ejemplo, a las 6, 10, 14 semanas; 2, 3, 4 meses; 3, 4, 5 meses; 2, 4, 6 meses) de Hexaxim, se debe administrar una dosis de refuerzo, preferiblemente durante el segundo año de vida, al menos 6 meses después de la última dosis de primovacunaconsiste.

La dosis de refuerzo se debe administrar de conformidad con las recomendaciones oficiales pero, por lo menos, se debe administrar una dosis de Hib.

De conformidad con las recomendaciones oficiales, Hexaxim o la vacuna DTaP-IPV/Hib de sanofi-pasteur (Pentavac/Pentaxim) se pueden valorar para el refuerzo cuando el sujeto está primovacunaconsiste contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B, la poliomielitis y la infecciones invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b.

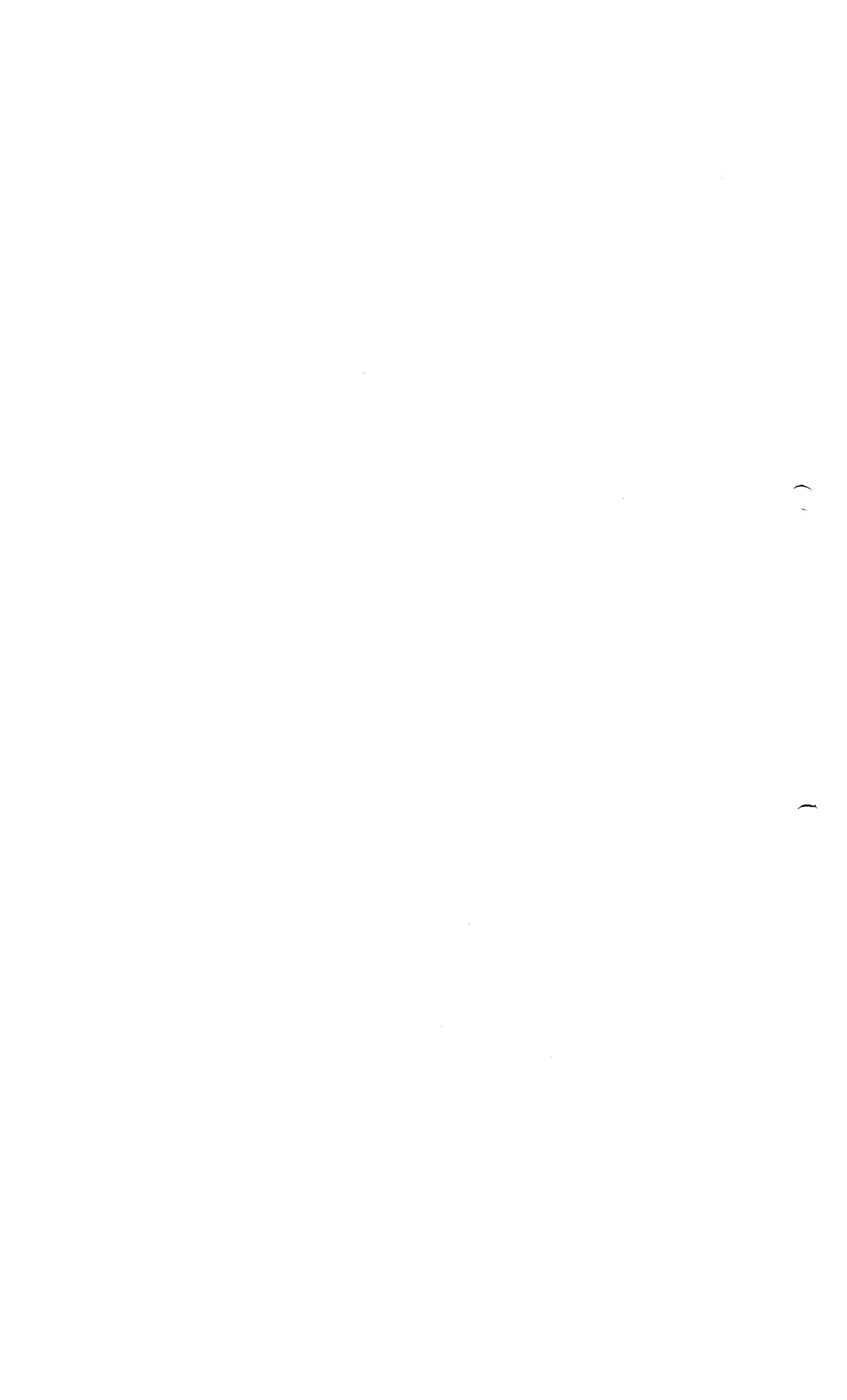




Sección 2.6.2 Resumen escrito de farmacología

Índice

Lista de tablas	2
Lista de figuras	3
Lista de abreviaturas.....	4
1 Resumen breve.....	6
2 Farmacodinamia primaria	7
2.1 Potencia diftérica en cobayos.....	8
2.2 Potencia tetánica en ratones	9
2.3 Inmunogenicidad contra tos ferina en ratones	10
2.3.1 Inmunogenicidad contra tos ferina en ratones.....	10
2.3.2 Actividad de la vacuna contra la tos ferina sobre el desafío bacteriano.....	10
2.4 Inmunogenicidad contra la poliomiелitis en ratas	11
2.5 Inmunogenicidad contra <i>Haemophilus</i> en ratones.....	12
2.6 Potencia de hepatitis B en ratones	12
2.7 Evaluación de la interferencia antigénica entre HBsAg y PRP-T	14
3 Farmacodinamia secundaria	16
4 Farmacología toxicológica	16
5 Interacciones medicamentosas farmacodinámicas	16
6 Discusión y conclusiones	16
Lista de referencias	17





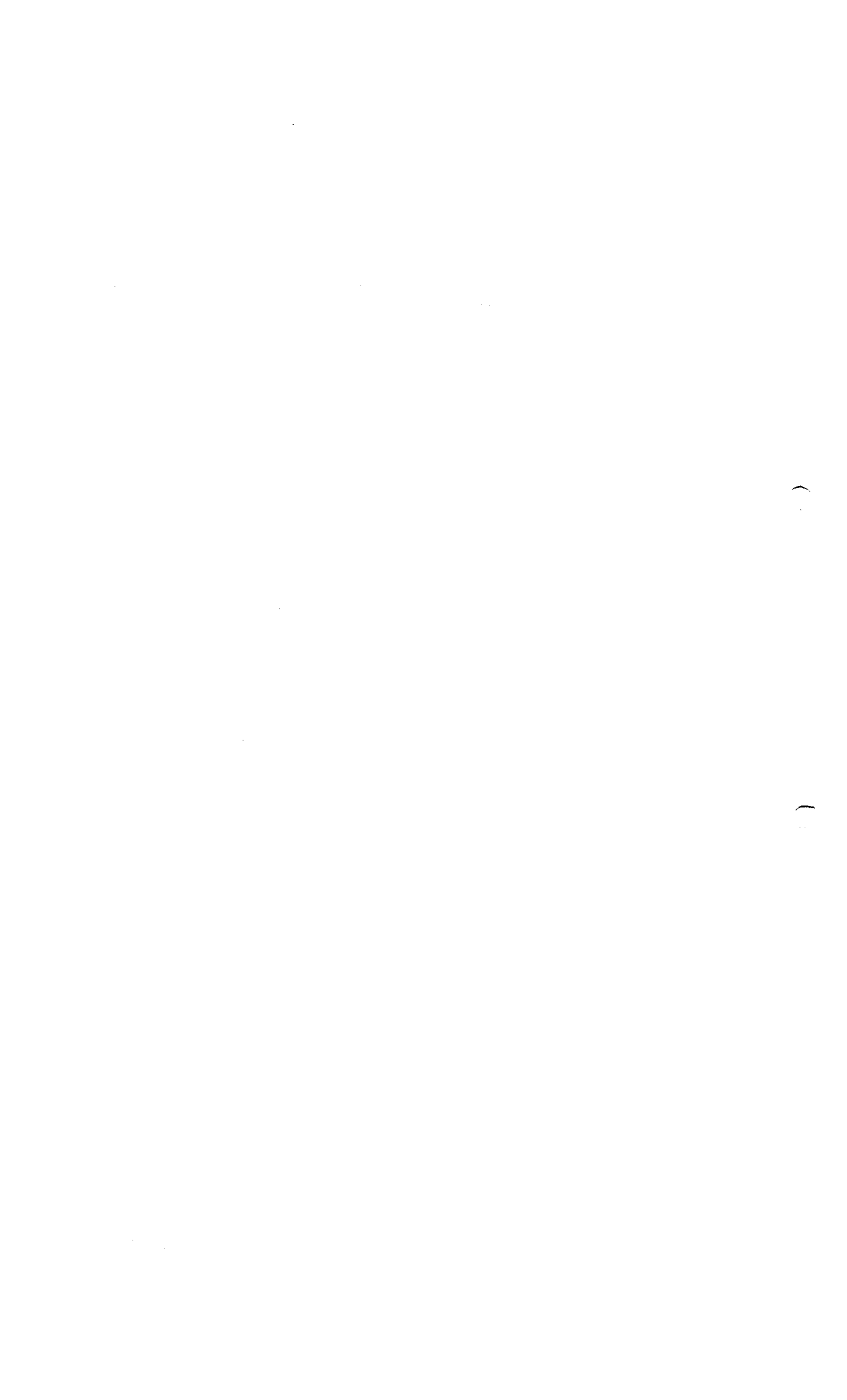
Lista de tablas

Tabla 1: Resumen de las pruebas realizadas para analizar la farmacología de los principios activos de Hexaxim.....6

Tabla 2: Descripción de los lotes de Hexaxim utilizados para la evaluación de inmunogenicidad de los antígenos8

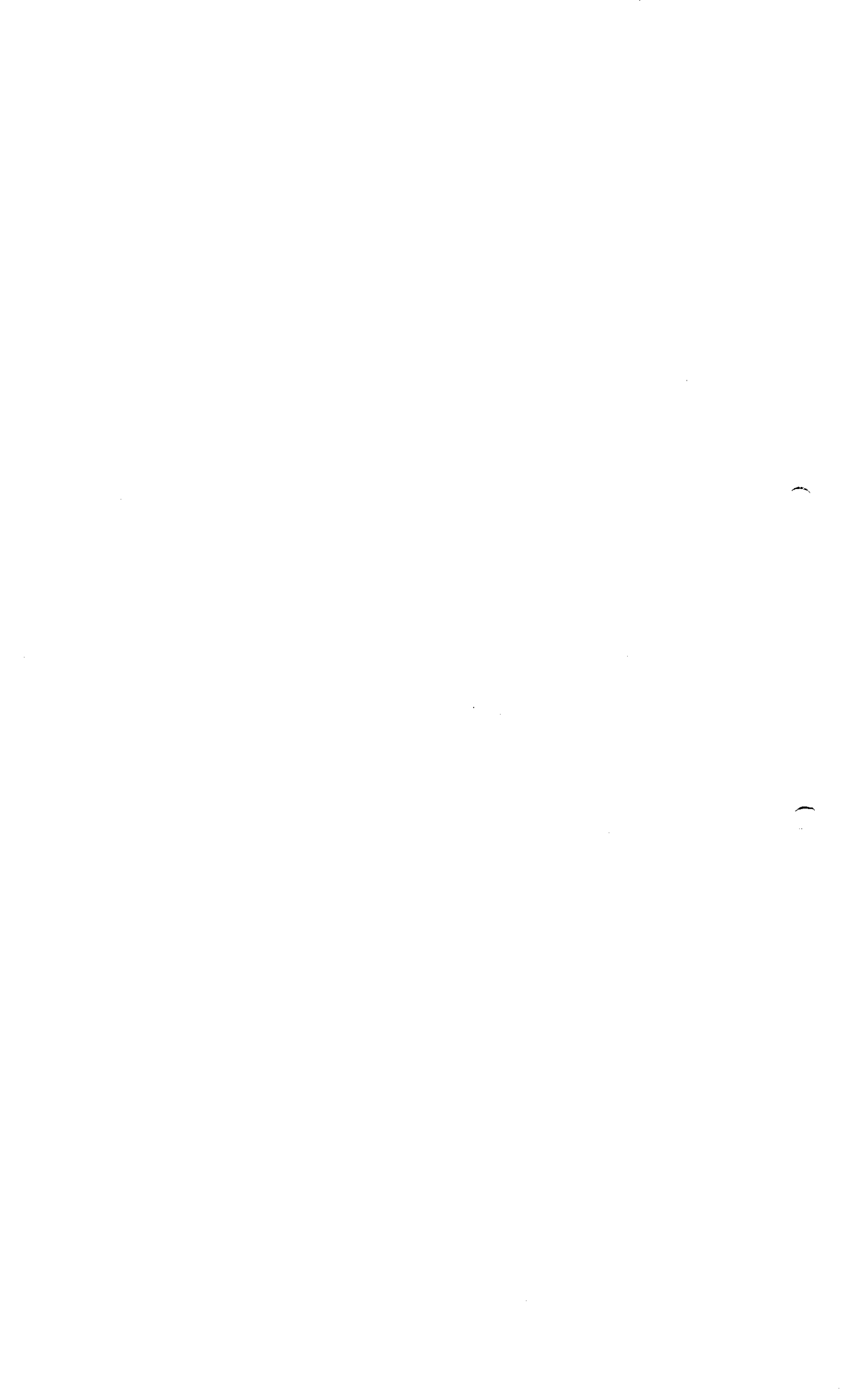
Tabla 3: Resultados de la potencia del poliovirus inactivado de cuatro lotes de Hexaxim en ratas12

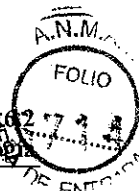
Tabla 4: Potencia de hepatitis B de cuatro lotes de Hexaxim en ratones13



Lista de figuras

- Figura 1: Recuentos bacterianos en los pulmones de ratones desafiados con *Bordetella pertussis* en el D0 después de dos vacunaciones en el D22 y en el D8 con las vacunas de prueba y la vacuna de referencia. Los análisis se llevaron a cabo en D0 + 2 horas, D5, D8 y D1211
- Figura 2: Titulaciones de IgG anti-HBsAg medidas por ELISA en una cinética desde la semana 0 hasta la semana 16 en ratones NMRI inmunizados en los días D0, D21 y D24 con diferentes asociaciones de los antígenos vacunales15
- Figura 3: Titulaciones de IgG anti-PRP-T medidas por ELISA en una cinética desde la semana 0 hasta la semana 16 en ratones NMRI inmunizados en los días D0, D21 y D24 con diferentes asociaciones de los antígenos vacunales15





Lista de abreviaturas

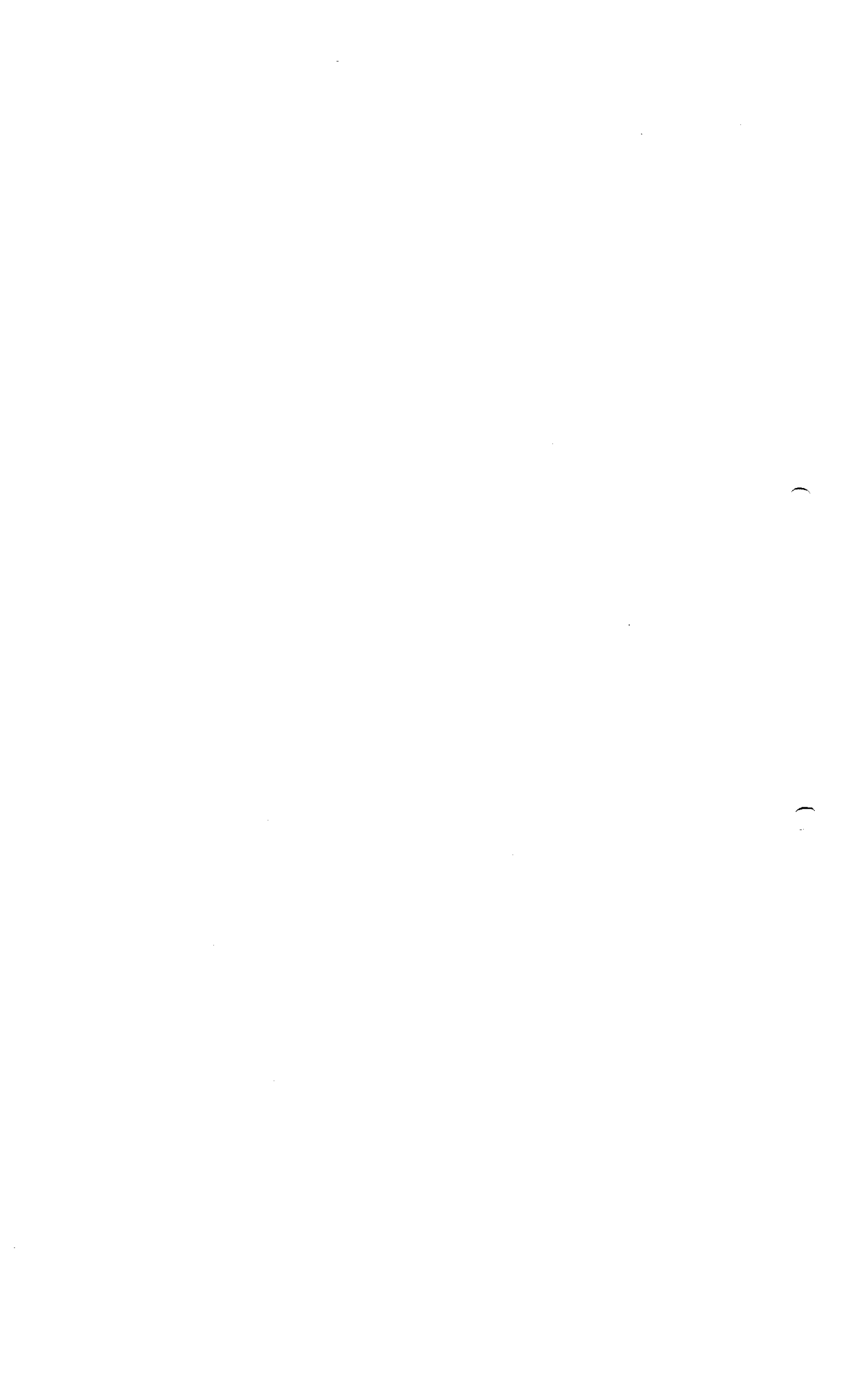
Acrónimo/Abreviatura	Denominación/Descripción
aP	<i>B. pertussis</i> acelular
Ag	Antígeno
AlOOH	Hidróxido de aluminio
Hexaxim	D, T, aP, IPV, Hepatitis B, Hib
UFC	Unidad formadora de colonias
D	Día
D, T, aP	Difteria, tétanos y <i>B. pertussis</i> acelular
EDQM	Dirección Europea sobre la Calidad de los Medicamentos
ED ₅₀	Dosis efectiva
ELISA	Enzimo inmunoensayo ligado a enzimas
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
UE	Unidad de Elisa
PFAG	Producto final a granel
FHA	Hemaglutinina filamentosa
PF	Producto llenado
HBsAg	Antígeno de superficie de hepatitis B
HD	Dosis humana
HepB	Hepatitis B
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
i. e.	es decir
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IPV	Virus de la poliomielitis inactivado
UI	Unidad Internacional
LD50	Dosis letal
Lf	Límite de floculación
N/A	No se aplica
NMRI	Instituto Naval de Investigación Médica
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
PD	Dosis paralizante
PDT	Toxoide diftérico purificado

RED_00059083

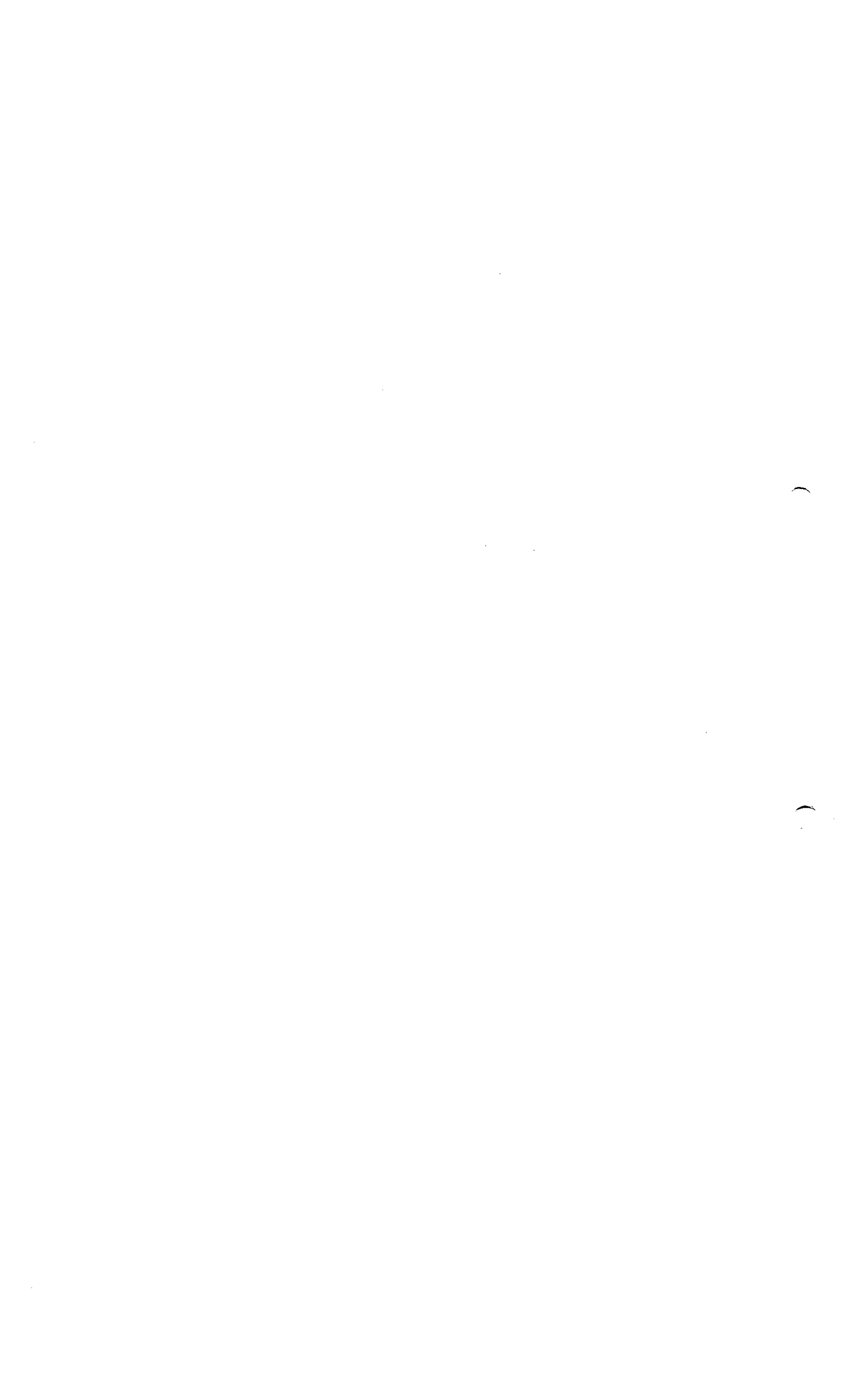
Información confidencial/propietaria
Página 4 de 17

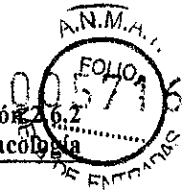
ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Acrónimo/Abreviatura	Denominación/Descripción
Pentavac/Pentaxim	D, T aP, IPV, Hib (vacuna conjugada contra difteria, tétanos, tos ferina de 2 componentes acelulares y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)
Ph. Eur.	Farmacopea Europea
PRP-T	Fosfato de polirribosil ribitol capsular conjugado con proteína tetánica
PTT	Toxoide tetánico purificado
PTxd	Toxoide pertúsico
R-PE	R-ficoeritrina
T	Tétanos
Tetravac/Tetraxim	D, T, aP IPV (vacuna contra difteria, tétanos, tos ferina de 2 componentes acelulares y poliomiélitis)
vs.	frente a
OMS	Organización Mundial de la Salud





1 Resumen breve

La vacuna Hexaxim es una vacuna hexavalente combinada adyuvada que se presenta como suspensión inyectable en una jeringa precargada o en un vial monodosis. Consiste en una formulación totalmente líquida sin conservantes.

Con la excepción del antígeno de superficie de la hepatitis B, Hexaxim contiene antígenos bien establecidos que están actualmente autorizados en vacunas combinadas bien establecidas (e.g. Tetravac/Tetraxim [D, T, aP, IPV] y Pentavac/Pentaxim [D, T, aP, IPV, Hib]) en Europa y en mercados internacionales.

Para cada principio activo (DS) se llevaron a cabo estudios *in vivo* en la fase de producto final a granel (PFAG) como pruebas de liberación o como pruebas de caracterización. Los resultados de cuatro lotes representativos de la vacuna para comercialización detallados en esta sección son un lote de escala de 50 L y tres lotes para estudios de uniformidad de escala de 250 L utilizados en el estudio clínico.

Las pruebas realizadas en la formulación inicial están disponibles en la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración.

En esta sección se resumen las pruebas realizadas que se describen con detalle en la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos o en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad. Los análisis realizados son, según el antígeno que se considere:

- Pruebas de liberación de los antígenos. Algunos de los métodos utilizados son los que se describen en la Farmacopea Europea (Ph. Eur.)
- o
- Pruebas de farmacología: estudios con animales para evaluar la inmunogenicidad y la potencia de los antígenos que se realizan para caracterizar la vacuna.

Los estudios con animales realizados con cada antígeno se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Resumen de las pruebas realizadas para analizar la farmacología de los principios activos de Hexaxim

Prueba	Ph. Eur. / Métodos	Etapas	Prueba de liberación o caracterización
Potencia diftérica	Ph. Eur. 2.7.6 Prueba de desafío en cobayos	Producto final a granel	Prueba de liberación
Potencia tetánica	Ph. Eur. 2.7.8 Prueba de desafío en ratones	Producto final a granel	Prueba de liberación
Inmunogenicidad de <i>B. pertussis</i>	Ph. Eur. 2.7.16 Prueba de inmunogenicidad en ratones (análisis serológico: método de ELISA)	Producto final a granel	Prueba de liberación
Actividad de la vacuna contra	Método interno	Producto llenado	Prueba de

