

Tipo de Estudio	Especie	Método de administración	Duración de la dosificación	Dosis	Cumplimiento con las BPL	Institución de prueba	N.º de estudio	Ubicación del informe del estudio
Estudio de investigación de tolerancia local	Conejo	Intramuscular	4 inyecciones a intervalos de 2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxoiide diftérico purificado <math>\geq 20</math> UJ*</li> <li>- Toxoiide tetánico purificado <math>\geq 40</math> UI*</li> <li>- Toxoiide pertúsico purificado: 25 µg</li> <li>- Hemaglutinina filamentosa pertúsica purificada: 25 µg</li> <li>- Virus inactivado de la poliomielititis: Tipo 1 (Mahoney): Antígeno D 140 unidades †</li> <li>- Tipo (2) (MEF 1): Antígeno D 8 unidades</li> <li>- Tipo 3 (Saukett): Antígeno D 32 unidades</li> <li>- Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado con proteína tetánica [proteína tetánica: 18-30 µg]; 12 µg (expresado como cantidad de polisacárido)</li> <li>- Antígeno de superficie de hepatitis B §: 10 µg</li> <li>- Hidróxido de aluminio: 0,6 mg de aluminio</li> </ul>	Sí	MDS Pharma Services 69210 Saint Germain sur L'Arbresle, Francia	AA33910 + enmienda	4.2.3.6

\* Como límite inferior de confianza ( $p=0,95$ )

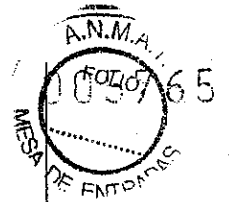
† Cantidad de antígenos en el producto final a granel, según la Serie de Informes Técnicos de la OMS 673, 1992

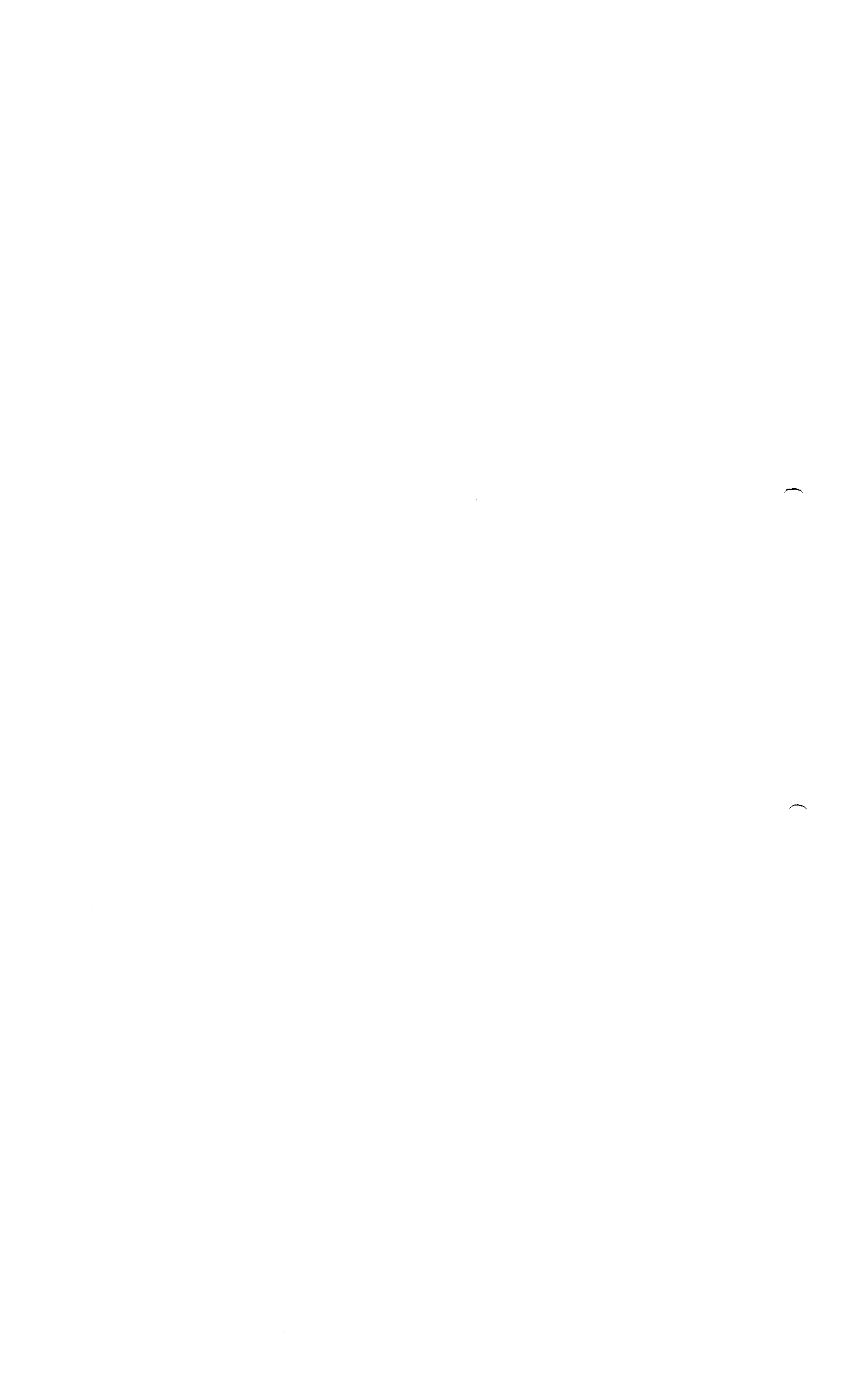
‡ o cantidad equivalente de antígenos determinada por el método inmunológico apropiado.

§ Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B producido a partir de una cepa recombinante de la levadura *Hansenula polymorpha*

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.







## 2 Toxicocinética: Panorama de los estudios de toxicocinética

No se llevaron a cabo estudios de toxicocinética ya que no se requiere para las vacunas (“Nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas” de la EMA (CPMP/SWP/465/95)(1); OMS, Guía para la evaluación no clínica de vacunas (2003) (2).

## 3 Toxicocinética: Panorama de los datos de toxicocinética

No se llevaron a cabo estudios de toxicocinética ya que no se requiere para las vacunas (“Nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas” de la EMA (CPMP/SWP/465/95) (1) y OMS, Guía para la evaluación no clínica de vacunas (2).



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

Elemento de prueba: Hexaxim

Material	Número de lote	Tipo de material	Estudio en el que se utilizó
Hexaxim (AL2I)	PFAGI001-01	Lote BPM (formulación vacunal combinada inicial)	1372-102
Hexaxim	S4009	Lote BPM, utilizado en el estudio clínico de fase III A3L11 (formulación vacunal combinada inicial)	AA33910 + enmienda
Hexaxim	PFAGI003-03	Lote BPM, utilizado en el estudio clínico de fase II A3L02 (formulación vacunal combinada inicial)	AA33910 + enmienda
Hexaxim	PFAGI007-01	Lote BPM, utilizado en el estudio clínico de fase III A3L04 (formulación vacunal combinada inicial)	AA33910 + enmienda
Hexaxim	IND09014	Lote experimental (representativo de la vacuna para comercialización, formulación vacunal combinada mejorada)	HXI.RDRb09/03

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.







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

No se consideró necesario realizar un estudio de toxicidad de dosis única y la evaluación de seguridad se efectuó en los estudios de toxicidad de dosis repetidas (“Nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas” de la EMA (CPMP/SWP/465/95) (1), OMS, Guía para la evaluación no clínica de vacunas) (2).

## 6 Toxicidad de dosis repetidas: Estudios no fundamentales

No se llevaron a cabo estudios no fundamentales de toxicidad de dosis repetidas de conformidad con la “Nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas” de la EMA (CPMP/SWP/465/95) (1), OMS, Guía para la evaluación no clínica de vacunas (2).



sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

### 7 Toxicidad de dosis repetidas: Estudios fundamentales

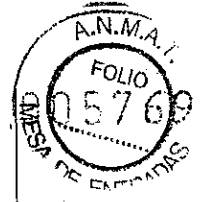
Título del informe: AL2I: Estudio de dosis repetidas administradas por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda  
 Elemento de prueba: Hexaxim  
 Especie/Cepa: Conejo blanco de Nueva Zelanda  
 Edad inicial: 12 semanas  
 Fecha de la primera dosis: 1 Julio 2003  
 Características especiales: Ninguna  
 Nivel sin efectos adversos observados: No se aplica

Estudio n.º: 1372-102  
 Ubicación en el DTC: 4.2.3.2  
 Cumplimiento con las BPL: Cumple  
 Conclusión: ligeras variaciones en la patología clínica, inflamación local.

Duración de la dosificación: 5 administraciones (días 1, 15, 29, 43 y 57)  
 Duración de la postdosificación: 1 ó 14 días después de la última dosis  
 Método de administración: inyección intramuscular (IM)  
 Elemento de control: NaCl al 0,9 %

Tratamiento	Solución salina de control		Hexaxim
Volumen de la dosis (mL/animal/inyección): 1 dosis humana	0,5	0,5	0,5
Número de animales	M: 8	H: 8	M: 8 H: 8
Resultados de inmunogenicidad positiva: Difteria	0/8	0/8	8/8
Halazgos destacables	-	-	-
Muertos o sacrificados moribundos	-*	-	-
Peso corporal	-	-	-
Consumo de alimentos	-	-	-
Observaciones clínicas	-	-	-
Signos locales (incidencia†): Eritema	-	-	0-0-0-0-5
Edema	-	-	0-0-0-0-4
Oftalmoscopia	-	-	-
Patología clínica en el día 3, 2 días después de la última dosis	M: 8	H: 8	M: 8 H: 8
Hematología	-	-	-
Química clínica	-	-	-

ROXANA MONTMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.



RED\_00022947

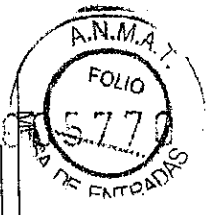


sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

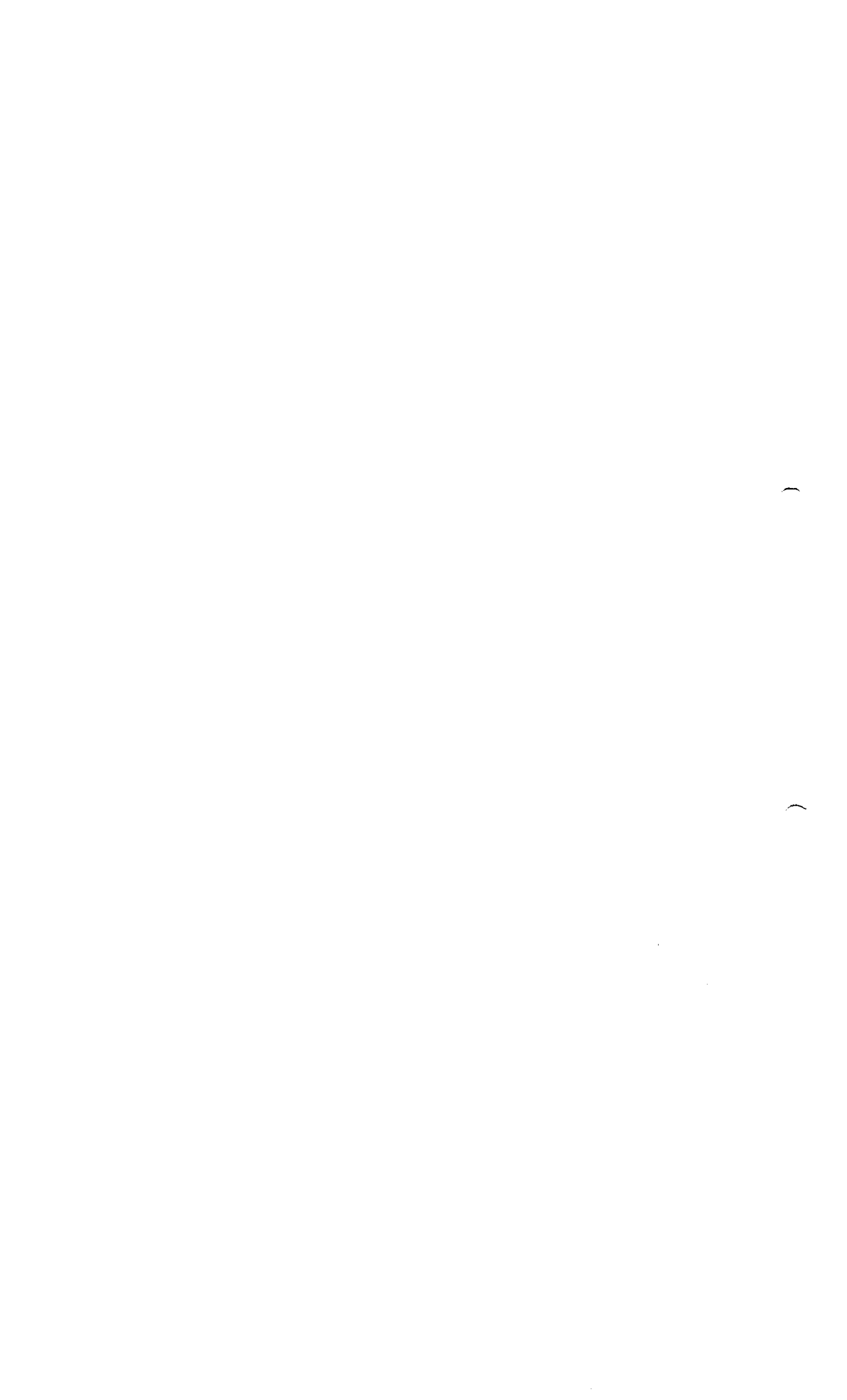
Tratamiento	Solución salina de control		Hexaxim	
	0,5	0,5	0,5	0,5
<b>Volumen de la dosis (mL/animal/inyección): 1 dosis humana</b>	M: 8	H: 8	M: 8	H: 8
<b>Patología clínica en el día 58. 1 día después de la última dosis</b>				
<b>Hematología</b>				
Glóbulos blancos (10 <sup>3</sup> /µL)	6,44	7,08	8,72\$	8,90
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /µL)	2,24	3,46	4,31\$	4,52
Monocitos (10 <sup>3</sup> /µL)	0,16	0,16	0,23*	0,12
<b>Química clínica</b>				
Globulina (g/dL)	2,0	2,0	2,1\$	2,2\$
Proporción A/G	2,1	2,1	2,0\$	1,9
Colesterol (mg/dL)	109	96	101	130\$
<b>Patología clínica en el día 71. 14 días después de la última dosis:</b>	M: 4	H: 4	M: 4	H: 4
<b>Hematología</b>				
Eosinófilos (10 <sup>3</sup> /µL)	0,03	0,05	0,11*	0,03
<b>Química clínica</b>				
Urea	16,3	20,0	19,8\$	24,5\$
<b>Histopatología en el día 58. 1 día después de la última dosis:</b>	M: 4	H: 4	M: 4	H: 4
<b>Hallazgos macroscópicos</b>				
Lugar de la inyección I**:	-	-	1/4	2/4
Aspecto gelatinoso	-	-	2/4	2/4
Decoloración rojiza	-	-	1/4	-
Lugar de la inyección 2††:	-	-	-	-
Decoloración rojiza	-	-	-	-
<b>Hallazgos microscópicos</b>				
Lugar de la inyección I (incluido el músculo subyacente)				
Inflamación aguda	-	-	1	-
Inflamación aguda; subcutánea	-	-	1	1
Inflamación; crónica-activa	-	-	-	2
Inflamación; crónica-activa; focal	1/4	-	-	-
Inflamación; crónica activa; subcutánea	-	1/4	-	1/4
Inflamación; crónica-activa; subcutánea; coalescente	-	1/4	-	-

RED\_00022947

Información confidencial/proprietaria  
Página 11 de 25



ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.  
CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Tratamiento	Solución salina de control		Hexaxim	
	0,5	0,5	0,5	0,5
Volumen de la dosis (mL/animal/inyección): 1 dosis humana	-	-	-	-
Lugar de la inyección 2 (incluido el músculo subyacente)	-	-	-	-
Inflamación aguda	-	-	1/4	-
Inflamación aguda; subcutánea	-	-	1/4	-
Inflamación; crónica-activa	-	-	-	1/4
Inflamación; crónica-activa; dérmica	-	-	1/4	-
Inflamación; crónica-activa; subcutánea	-	1/4	0	2/4
Hemorragia	-	-	1/4	-
Hemorragia; subcutánea	1/4	-	-	-
<u>Histopatología en el día 71, 14 días después de la última dosis:</u>	M:4	H:4	M:4	H:4
Hallazgos macroscópicos	-	-	-	-
Hallazgos microscópicos	-	-	-	-
Lugar de la inyección 1 (incluido el músculo subyacente)	-	-	1/4	2/4
Inflamación; crónica-activa	-	-	-	1/4
Inflamación; crónica-activa; dérmica	-	-	-	-
Lugar de la inyección 2 (incluido el músculo subyacente)	-	-	-	-
Inflamación; crónica	-	-	2/4	-
Inflamación; crónica-activa	-	-	2/4	-

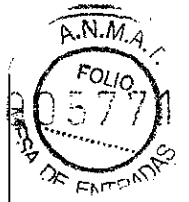
\*  
†  
‡  
§  
\*\*  
††

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

Ningún hallazgo destacable  
Todos los signos de intensidad mínima a leve  
Incidencia después del tratamiento del día 1-15-29-43-57  
Diferencia estadísticamente significativa del grupo de control:  $p \leq 0,05$   
Lugar de la inyección 1: muslo derecho inyectado en los días 1, 29 y 57  
Lugar de la inyección 2: muslo izquierdo inyectado en los días 15 y 43.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RED\_00022947





Título del informe: Estudio de tolerancia local y toxicidad de dosis repetidas en conejos blancos de Nueva Zelanda tras cinco inyecciones intramusculares a intervalos de 2 semanas  
 Elemento de prueba: HEXAXIM  
 Duración de la dosificación: 5 administraciones (días 1, 15, 29, 43 y 57) Estudio n.º: HXLRD:R09/03  
 Especie/Cepa: Conejo blanco de Nueva Zelanda Duración de la posdosificación: 1 ó 14 días después de la última dosis Ubicación en el DTC: 4.2.3.2  
 Edad inicial: 14-16 semanas de edad Método de administración: inyección intramuscular (IM) Cumplimiento con las BPL: Cumple  
 Fecha de la primera dosis: 22 de diciembre de 2009 Elemento de control: Solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 %  
 Características especiales: No se aplica Nivel sin efectos adversos observados: No se aplica

Conclusión: variaciones transitorias de los neutrófilos e inflamación local.

Tratamiento	Solución salina de control	Hexaxim
Volumen de la dosis (mL/animal/inyección): 1 dosis humana	0,5	0,5
Número de animales	M: 8	M: 8
Resultados de inmunogenicidad positiva: - Hepatitis B - Toxoides diftérico y tetánico	0/8 0/8	8/8 8/8
<b>Hallazgos destacables</b>		
Muertos o sacrificados moribundos	-	-
Peso corporal (%)	-	-
Consumo de alimentos	-	-
Observaciones clínicas	-	-
Signos locales (incidencia)	-	-
Oftalmoscopia	-	-
<i>Patología clínica previa a la prueba</i>	M: 8	M: 8
Hematología		
Glóbulos blancos (10 <sup>3</sup> /µL)	7,72	9,34†
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /µL)	0,95	1,21†
Eosinófilos (10 <sup>3</sup> /µL)	0,13	0,14
Basófilos (10 <sup>3</sup> /µL)	0,31	0,42
Química clínica		
Proporción A/G	2,63	2,66
Cloruro (mmol/L)	103,4	104,5†
Glucosa (mmol/L)	6,68	6,70
Proteína total (g/mL)	60	61

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.

RED\_00022947

Información confidencial/proprietaria  
Página 13 de 25

