



Preocupación de seguridad	Acciones planificadas
<p>Riesgos importantes potenciales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones</li> <li>• Anafilaxia</li> <li>• Apnea</li> <li>• Encefalopatía; encefalitis</li> </ul>	<p>Actividades de farmacovigilancia de rutina</p> <p>Hasta el 31 de marzo de 2010, 3896 sujetos recibieron, al menos, una dosis de la vacuna Hexaxim. Esta cantidad es lo suficientemente importante como para permitir la identificación de los eventos adversos con una frecuencia de más del 0,1 % (cerca de 1 en 1000).</p> <p>Supervisión exhaustiva de los estudios clínicos en curso y de los planificados. Identificación como AESI, evaluación médica por parte del equipo de gestión de seguridad, capacitación de los investigadores, formularios estandarizados de seguimiento de los AESI/riesgos importantes potenciales e identificados, revisión de los estudios clínicos en curso por parte del IDMC.</p> <p>Estudios clínicos locales realizados con fines de registro en el país.</p> <p>Estudios de seguridad posteriores a la comercialización, exigidos conforme a la reglamentación nacional vigente y a los requisitos de las autoridades competentes (Corea del Sur, India, China).</p> <p>Informes espontáneos posteriores a la licencia comercial.</p> <p>Proceso de reuniones para la evaluación y detección de señales.</p> <p>Capacitación y apoyo de los Oficiales de Farmacovigilancia Local.</p> <p>PSUR: las evaluaciones acumuladas de estos eventos se presentarán regularmente, conforme a los requisitos de las Autoridades Sanitarias.</p> <p>RCP: contraindicación en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna. Contraindicación en caso de encefalopatía en evolución o progresiva dentro de un período de siete días después de la administración de la dosis anterior de la vacuna que contiene componentes pertúsicos.</p> <p>Advertencia sobre el riesgo de apnea en bebés muy prematuros nacidos en &lt; 28 semanas de amenorrea. Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican como evento adverso, las convulsiones y la apnea se clasifican como eventos adversos potenciales (se puede actualizar, si es necesario).</p>





Preocupación de seguridad	Acciones planificadas
<p>Información faltante importante</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes inmunocomprometidos</li> <li>• Pacientes con antecedentes de convulsiones</li> <li>• Pacientes con una afección grave, como insuficiencia cardíaca, hepática o renal</li> <li>• Bebés prematuros</li> </ul>	<p>Actividades de farmacovigilancia de rutina</p> <p>Pacientes inmunocomprometidos, con insuficiencia cardíaca, hepática o renal, bebés prematuros, pacientes con antecedentes de epilepsia o convulsiones: no hay ninguna contraindicación para administrar la vacuna Hexaxim a estos pacientes.</p> <p>Se obtendrán datos complementarios con el uso de la vacuna en la vida real por parte de la población, a través de los informes espontáneos.</p>

### 2.3 Plan de acción detallado para las preocupaciones específicas de seguridad

En la Tabla 37 se proporcionan detalles de cada riesgo potencial con las medidas propuestas y los parámetros de referencia para la evaluación y la presentación de informes.

#### Etiquetado

Los riesgos identificados, es decir, episodios hipotónicos hiporreactivos (HHE) e hinchazón extensa de una extremidad (ELS), se clasificarán en la sección 4.8 Eventos adversos del RCP.

Los riesgos potenciales se incluirán en el RCP por medio de la contraindicación en caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna; la contraindicación en caso de encefalopatía en evolución o progresiva dentro de los siete días siguientes a la administración de la dosis anterior de la vacuna que contiene componentes pertúsicos y la advertencia sobre el riesgo de apnea en bebés muy prematuros nacidos en < 28 semanas de amenorrea. Las convulsiones y la apnea se clasifican como eventos adversos potenciales.

#### Estudios clínicos

- Programa de desarrollo clínico

En los estudios en curso y en los planificados, se dará continuidad a diversas acciones ya implementadas durante el desarrollo clínico de la vacuna Hexaxim (vea la Tabla 4).

Los investigadores están capacitados para identificar y documentar los eventos adversos de interés específico y, junto con los equipos de control, usan las solicitudes estandarizadas de seguimiento para mejorar la calidad y la documentación de los SAE.

En cada uno de los estudios, se realiza frecuentemente una revisión de los datos de seguridad, con una velocidad determinada previamente que depende de la cantidad de sujetos incluidos. Al menos, un médico debe asistir a la reunión. El PSO y el Jefe del Equipo Clínico son miembros obligatorios.

Se creó un Comité Independiente de Monitoreo de Datos (IDMC) por decisión de la Junta de Seguridad de Productos (PSB) antes de comenzar con los estudios de fase III. La misión de este IDMC consiste en garantizar la seguridad de los participantes de los estudios y brindar una evaluación independiente y documentada de expertos de los datos de seguridad obtenidos en los





estudios de fase III del proyecto Hexaxim. Este comité se reúne con regularidad (según la cantidad de visitas de seguridad que se deban revisar) y revisa las listas y los datos de seguridad de todos los estudios de fase III. El procedimiento del IDMC incluye una lista de los eventos adversos de interés especial que se analizan continuamente. Los miembros del IDMC tienen acceso a datos no sometidos a ciego para comparar la frecuencia de los informes entre el grupo de la vacuna Hexaxim y los grupos de control.

- **Estudios locales por país con fines de registro**

En algunos países, las reglamentaciones nacionales exigen realizar un estudio en la población local antes de presentar cualquier archivo para su registro. Actualmente, se están desarrollando otros protocolos que deberían permitir la recolección de datos de seguridad y eficacia en estos países. Se planifica realizar los siguientes estudios:

**Tabla 36: Programa provisorio de estudios clínicos con fines de registro**

País	Esquema	Diseño	Sujetos planificados (grupo de la vacuna Hexaxim)	Objetivos	Inicio planificado
China	Refuerzo: 18-28 meses Serie primaria: 2, 3, 4 meses	1 dosis para los niños 3 dosis para los bebés	20 20	Estudio de fase I	2012
China	Serie primaria: 2, 3, 4 ó 3, 4, 5 meses Y refuerzo: 18, 20 meses	3 dosis de la serie primaria 1 refuerzo de dosis Frente a la vacuna local	500 + 500	Estudio de fase III Inmunogenicidad, no inferioridad y seguridad	2013
India	Serie primaria: 6, 10, 14 semanas Y refuerzo: 18, 19 meses	3 dosis de la serie primaria 1 refuerzo de dosis	250	Estudio de fase III Inmunogenicidad y seguridad descriptiva	2012
Rusia	Serie primaria Y refuerzo: 18 meses	3 dosis de la serie primaria 1 refuerzo de dosis	TBD*	Estudio de fase III Inmunogenicidad y seguridad descriptiva	TBD
Corea del Sur	Serie primaria: 2, 4, 6 meses	3 dosis de la serie primaria Frente a la vacuna local	250	Estudio de fase III Inmunogenicidad, no inferioridad y seguridad	2013





País	Esquema	Diseño	Sujetos planificados (grupo de la vacuna Hexaxim)	Objetivos	Inicio planificado
Vietnam	Serie primaria: 2, 3, 4 meses Y refuerzo: 18 meses	3 dosis de la serie primaria 1 refuerzo de dosis	TBD	Estudio de fase III Inmunogenicidad y seguridad descriptiva	2012

\* TBD=por determinar





### Vigilancia posterior a la comercialización

Los antígenos de la difteria, el tétanos, la tos ferina (vacuna acelular), IPV y PRP-T están bien establecidos, ya que se han registrado y usado ampliamente en los mercados europeos e internacionales por medio de diferentes vacunas combinadas durante varios años, por ejemplo, la Imovax Polio (IPV), Act-HIB; Tetravac/Tetraxim y Pentavac/Pentaxim. Estas vacunas han demostrado ser seguras.

Se observó que el perfil de seguridad de la vacuna Hexaxim era similar al de la vacuna Pentaxim que contiene los mismos antígenos de DTaP, IPV y PRP-T, según el estudio clínico A3L10. La vacuna Pentaxim cuenta con licencia comercial desde 1997 en 97 países, que incluyen 25 de Europa. Hasta la fecha, se han distribuido más de 92 millones de dosis y no se identificaron preocupaciones de seguridad para esta vacuna.

Además, aunque el antígeno de superficie de la hepatitis B producido por el cultivo de una cepa recombinante de células de levadura (*Hansenula polymorpha*) nunca ha sido comercializado anteriormente, no se prevé ninguna preocupación específica en la población pediátrica (0 a 2 años de edad), teniendo en cuenta la experiencia posterior a la comercialización con otras vacunas contra la hepatitis B en el mercado.

El perfil de seguridad establecido mediante la exposición de 3896 sujetos a la vacuna Hexaxim no generó ninguna preocupación específica.

En general, al resumir los datos, no se prevé ningún problema de seguridad después del lanzamiento de la vacuna Hexaxim al mercado.

Además, en los primeros años de licencia comercial, se recolectarán más datos de seguridad por medio de estudios obligatorios posteriores a la obtención de la licencia comercial, conforme a los requisitos reglamentarios locales. En el momento de redactar este RMP, el solicitante ya sabe que se exige la realización de estudios en los siguientes países en los que se podría registrar la vacuna Hexaxim:

- China: tamaño de la población incluida según la solicitud de las Autoridades Sanitarias
- India: al menos 500 sujetos
- Corea del Sur: al menos 600 sujetos
- Filipinas: tamaño de la población incluida según la solicitud de las Autoridades Sanitarias
- Tailandia: tamaño de la población incluida según la solicitud de las Autoridades Sanitarias

Teniendo en cuenta los estudios ya realizados y el programa provisorio de los futuros estudios clínicos, el tamaño de la población expuesta a la vacuna Hexaxim debería incluir, al menos, 8400 sujetos, según se describe a continuación:

- 3897 sujetos en el programa de desarrollo clínico ya analizado en la base de datos integrada de seguridad
- 1032 sujetos incluidos en el grupo de Hexaxim en el estudio A3L24 (estudio clínico en curso)





- Por lo menos 1500 sujetos serán incluidos en los estudios clínicos locales realizados con fines de registro en el país. Inicio planificado del primer estudio en 2012.
- Por lo menos 2000 sujetos serán incluidos en los estudios obligatorios posteriores a la comercialización exigidos en los países mencionados anteriormente. El inicio planificado de estos estudios depende de la aprobación de la licencia comercial en los países correspondientes.

Con respecto al tamaño real y planificado de la población expuesta, las actividades de farmacovigilancia de rutina serán suficientes para manejar la vigilancia posterior a la comercialización, teniendo en cuenta la ausencia de preocupaciones por la seguridad con la vacuna Hexaxim y la experiencia adquirida con la vacuna Pentaxim y otras combinaciones de antígenos.



Tabla 37: Plan de acción detallado para las preocupaciones específicas de seguridad

Preocupación de seguridad	Acciones propuestas	Objetivo de las acciones propuestas	Fundamento para las acciones propuestas	Medidas adicionales que se podrían adoptar según los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar dichas medidas	Parámetros de referencia para la evaluación y la presentación de informes (se incluye la justificación de la elección de los parámetros de referencia)	Titulos de los protocolos (se adjuntan los protocolos completos del estudio y se proporcionan referencias cruzadas de la posición en el Anexo 5)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Episodio hipotónico hiporreactivo</li> <li>Hinchazón extensa de una extremidad</li> </ul>	<p>El IDMC las identifica como eventos de interés. El HHE siempre se considera grave.</p> <p>El ELS estaba previamente incluido en el CRF de los estudios de refuerzo.</p> <p>Análisis acumulados de PSUR</p> <p>Incluida en la sección 4.8 Eventos adversos del RCP.</p>	<p>Mejorar la recolección y el análisis de estos eventos.</p> <p>Evaluar la tendencia del índice de informes en la población pediátrica.</p>	<p>Se prevé HHE y ELS con las vacunas que contienen componentes pertúsicos.</p> <p>Se informó, al menos, un caso relacionado.</p>	<p>Según el número y las características de los eventos informados en los informes espontáneos, es posible considerar la realización de análisis estadísticos adicionales.</p>	<p>Evaluación continua de los estudios clínicos en curso y de futuros estudios.</p> <p>El IDMC continúa revisando los estudios clínicos en curso.</p> <p>Los PSUR proporcionarán una revisión acumulada de estos eventos durante los dos primeros años posteriores a la comercialización.</p>	<p>No se aplica.</p>

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFT PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
ALGERACO  
SANOFT PASTEUR S.A.





sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Preocupación de seguridad	Acciones propuestas	Objetivo de las acciones propuestas	Fundamento para las acciones propuestas	Medidas adicionales que se podrían adoptar según los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar dichas medidas	Parámetros de referencia para la evaluación y la presentación de informes (se incluye la justificación de la elección de los parámetros de referencia)	Títulos de los protocolos (se adjuntan los protocolos completos del estudio y se proporcionan referencias cruzadas de la posición en el Anexo 5)
Convulsiones	El IDMC las identifica como eventos de interés. Las convulsiones siempre se consideran graves. Formularios estandarizados de seguimiento Revisión sistemática del evento en las reuniones de seguridad Incluidas en la sección 4.8 Eventos adversos (eventos adversos potenciales) del RCP.	Mejorar el análisis y la documentación de estos eventos. Evaluar la tendencia del índice de informes en la población pediátrica.	Las convulsiones febriles y las convulsiones están incluidas para la mayoría de las vacunas pediátricas.	Actualización de la sección de eventos adversos del RCP, en función de la aparición de un caso relacionado. Según el número y las características de los eventos informados, es posible considerar la realización de análisis estadísticos adicionales.	Evaluación continua de los estudios clínicos en curso y de futuros estudios. El IDMC continúa revisando los estudios clínicos en curso. Los PSUR proporcionarán una revisión acumulada de estos eventos hasta que se identifiquen.	No se aplica.

ROXANA MONTELLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.



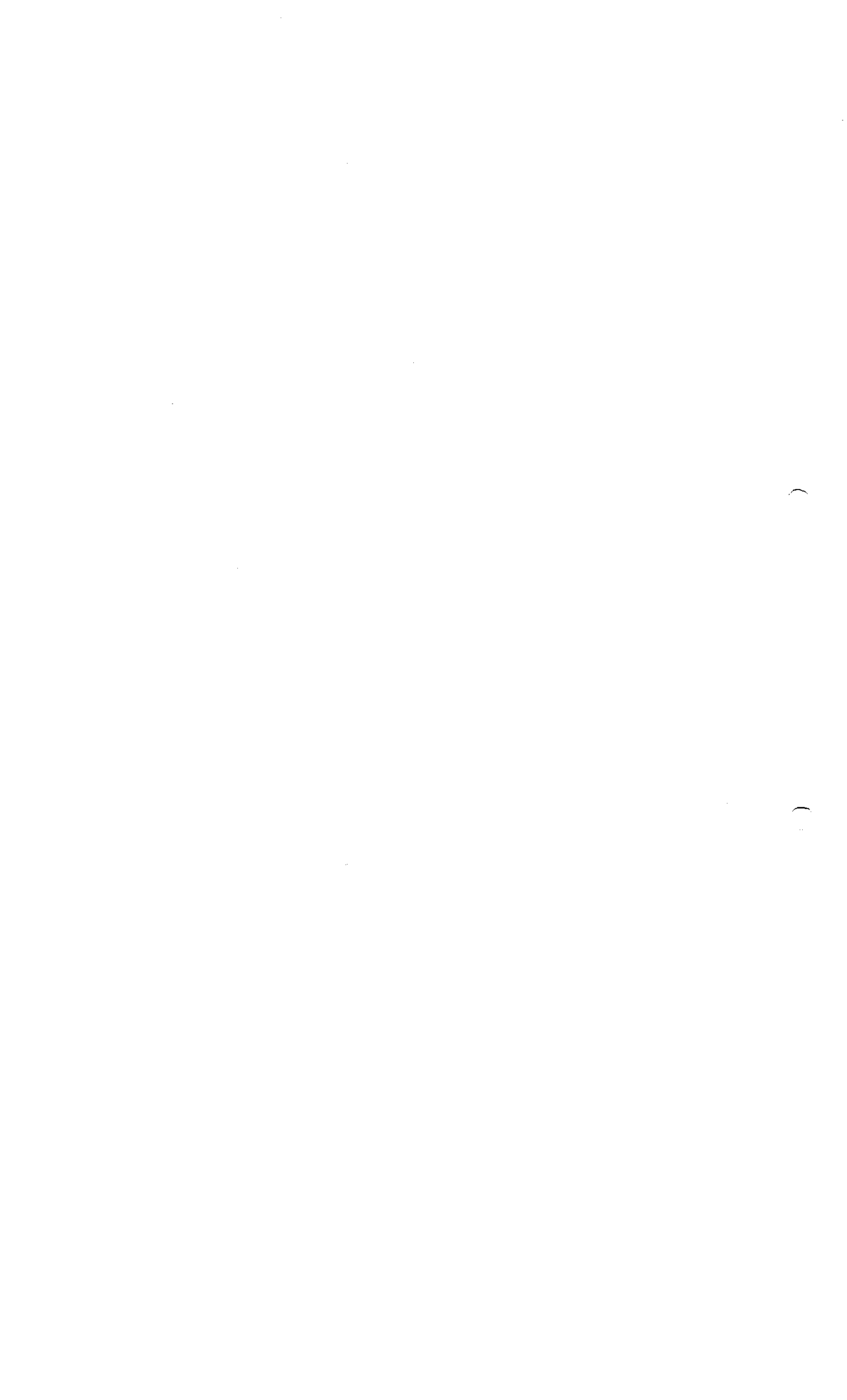


<p><b>Preocupación de seguridad</b></p> <p>Reacciones anafilácticas</p>	<p><b>Acciones propuestas</b></p> <p>El IDMC las identifica como eventos de interés. Formularios estandarizados de seguimiento</p> <p>Revisión sistemática de estos eventos en las reuniones de seguridad y en los PSUR.</p> <p>Contraindicación en caso de hipersensibilidad a los principios activos o excipientes (sección 4.3 del RCP).</p> <p>Las reacciones de hipersensibilidad se incluyen en la sección 4.8 Eventos adversos del RCP.</p>	<p><b>Objetivo de las acciones propuestas</b></p> <p>Mejorar el análisis y la documentación de estos eventos.</p> <p>Evaluar la tendencia del índice de informes en la población pediátrica.</p>	<p><b>Fundamento para las acciones propuestas</b></p> <p>Se prevén reacciones anafilácticas con cualquier vacuna.</p>	<p><b>Medidas adicionales que se podrían adoptar según los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar dichas medidas</b></p> <p>Actualización de la sección de eventos adversos del RCP, en función de la aparición de un caso relacionado. Según el número y las características de los eventos informados, es posible considerar la realización de análisis estadísticos adicionales.</p>	<p><b>Parámetros de referencia para la evaluación y la presentación de informes (se incluye la justificación de la elección de los parámetros de referencia)</b></p> <p>Evaluación continua de los estudios clínicos en curso y de futuros estudios.</p> <p>El IDMC continúa revisando los estudios clínicos en curso.</p> <p>Los PSUR proporcionarán una revisión acumulada de estos eventos hasta que se etiqueten.</p>	<p><b>Títulos de los protocolos (se adjuntan los protocolos completos del estudio y se proporcionan referencias cruzadas de la posición en el Anexo 5)</b></p> <p>No se aplica.</p>
---	--	--	---	---	---	---

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOEL PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE GENERAL  
SANOEL PASTEUR S.A.





sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Preocupación de seguridad	Acciones propuestas	Objetivo de las acciones propuestas	Fundamento para las acciones propuestas	Medidas adicionales que se podrían adoptar según los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar dichas medidas	Parámetros de referencia para la evaluación y la presentación de informes (se incluye la justificación de la elección de los parámetros de referencia)	Títulos de los protocolos (se adjuntan los protocolos completos del estudio y se proporcionan referencias cruzadas de la posición en el Anexo 5)
Apnea	El IDMC los identifica como eventos de interés. Formularios estandarizados de seguimiento Revisión sistemática de este evento en las reuniones de seguridad y en los PSUR. Incluida en la sección 4.8 Eventos adversos (eventos adversos potenciales) y en la sección 4.4 Advertencia del RCP.	Mejorar el análisis y la documentación de estos eventos. Evaluar la tendencia del índice de informes en la población pediátrica.	La apnea en bebés muy prematuros nacidos antes de las 28 semanas de amenorrea se incluye en la lista para todas las vacunas pediátricas en Europa, según lo exigen las Autoridades Sanitarias.	Actualización de la sección de eventos adversos del RCP, en función de la aparición de un caso relacionado. Según el número y las características de los eventos informados, es posible considerar la realización de análisis estadísticos adicionales.	Evaluación continua de los estudios clínicos en cursos y de otros estudios. El IDMC continúa revisando los estudios clínicos en curso. Los PSUR proporcionarán una revisión acumulada de estos eventos.	No se aplica.

ROXANA WILHEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
COORDADOR  
SANOFI PASTEUR S.A.



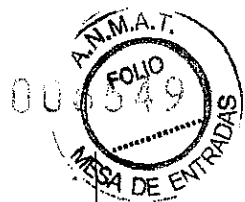


sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

<p><b>Preocupación de seguridad</b></p> <p>Encefalopatía ADEM/encefalitis</p>	<p><b>Acciones propuestas</b></p> <p>El IDMC los identifica como eventos de interés. Formularios estandarizados de seguimiento</p> <p>Revisión sistemática de estos eventos en las reuniones de seguridad y en los PSUR.</p> <p>Contraindicación en caso de antecedentes de encefalopatía después de la administración de la vacuna contra la tos ferina (sección 4.3 del RCP).</p>	<p><b>Objetivo de las acciones propuestas</b></p> <p>Mejorar el análisis y la documentación de estos eventos.</p> <p>Evaluar la tendencia del índice de informes en la población pediátrica.</p> <p>Investigar los casos de encefalitis e identificar los posibles casos de ADEM.</p>	<p><b>Fundamento para las acciones propuestas</b></p> <p>Hay antecedentes de informes de encefalitis para las vacunas wcp.</p> <p>Se informaron casos de ADEM con las vacunas que contienen antígenos de la difteria y del tétanos, aunque no se estableció ninguna relación.</p>	<p><b>Medidas adicionales que se podrían adoptar según los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar dichas medidas</b></p> <p>Incorporación a la sección de eventos adversos del RCP, en función de la aparición de un caso relacionado.</p> <p>Según el número y las características de los eventos informados, es posible considerar la realización de análisis estadísticos adicionales.</p>	<p><b>Parámetros de referencia para la evaluación y la presentación de informes (se incluye la justificación de la elección de los parámetros de referencia)</b></p> <p>Evaluación continua de los estudios clínicos en cursos y de otros estudios.</p> <p>El IDMC continúa revisando los estudios clínicos en curso.</p> <p>Los PSUR proporcionarán una revisión acumulada de estos eventos.</p>	<p><b>Títulos de los protocolos (se adjuntan los protocolos completos del estudio y se proporcionan referencias cruzadas de la posición en el Anexo 5)</b></p> <p>No se aplica.</p>
---	---	---	---	---	---	---

ROXANA MONTEILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
ARREBADEDO  
SANOFI PASTEUR S.A







**2.4 Panorama de los protocolos de los estudios para el plan de farmacovigilancia**

Vea la sección 2.3 Plan de acción detallado para las preocupaciones específicas de seguridad

**Tabla 38: Panorama de los protocolos de los estudios para el plan de farmacovigilancia**

Estudio	Versión del protocolo	Estado del protocolo	Fecha planificada para la presentación de los datos intermedios	Fecha planificada para la presentación de los datos finales
No se aplica.				

**2.5 Actualizaciones a la EU-RMP**

Este RMP es el primero. Esta sección no se aplica.

**Tabla 39: Actualizaciones al RMP anterior**

Preocupación de seguridad	Resumen de los resultados recientemente disponibles (se adjunta el informe del estudio como anexo y se proporciona referencia cruzada)	Implicaciones de todos los datos disponibles de las preocupaciones de seguridad
Riesgos importantes identificados	No se aplica.	No se aplica.
Riesgos importantes potenciales		
Información faltante importante		

**2.6 Resumen de las acciones destacadas (se incluyen los parámetros de referencia)**

El perfil de seguridad de la vacuna Hexaxim no genera ninguna preocupación específica.

Las actividades de farmacovigilancia de rutina se consideran suficientes para manejar los riesgos potenciales por medio de la presentación de informes espontáneos, el proceso de detección de señales y los PSUR.

El RMP se volverá a evaluar de manera periódica, según la información de los estudios clínicos y de las actividades posteriores a la comercialización.





Tabla 40: Resumen de las acciones destacadas (se incluyen los parámetros de referencia)

Acciones	Parámetros de referencia/exposición	Parámetros de referencia/tiempo	Estado del estudio
Vea la sección 2.6 anterior.			

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.





## PARTE II:

### 3 EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD DE LAS ACTIVIDADES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

El perfil de seguridad de la vacuna Hexaxim se evaluó en un total de 3896 sujetos pediátricos de seis semanas a 19 meses de edad, quienes recibieron la vacuna mientras participaban en 11 estudios clínicos aleatorizados, ya sea en la serie primaria o en la serie de refuerzo. En estos estudios, no se identificó ninguna preocupación de seguridad importante.

La vacuna Hexaxim se basa en la combinación del nuevo antígeno de la hepatitis B con los componentes de la vacuna pentavalente Pentaxim, que cuenta con licencia comercial desde 1997 y está disponible en 97 países, entre ellos, 25 de Europa. Se han distribuido más de 92 millones de dosis de la vacuna Pentaxim en todo el mundo y no hubo ningún problema de seguridad con esta vacuna.

En el RCP puede encontrar una lista de los riesgos potenciales e identificados. Las actividades de farmacovigilancia de rutina, que incluyen la presentación de informes espontáneos, el proceso de detección de señales y los PSUR, se consideran suficientes para controlar los riesgos potenciales identificados en la vacuna Hexaxim. Los estudios de seguridad posteriores a la comercialización se establecerán al momento de obtener la primera licencia comercial, según los requisitos de las reglamentaciones locales en los países en cuestión y se mejorarán a solicitud de las autoridades regulatorias nacionales.

En este momento, no es necesario implementar actividades formales de minimización de riesgos.



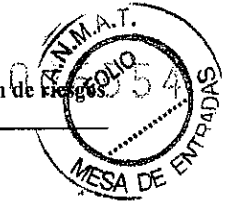


3.1 Resumen de las acciones planificadas

Tabla 41: Resumen de las acciones planificadas

Preocupación de seguridad	Actividades de minimización de riesgos de rutina suficientes	Descripción de la actividad de rutina y justificación
<p><b>Riesgos importantes identificados</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Episodio hipotónico hiporreactivo</li> <li>• Hinchazón extensa de una extremidad</li> </ul>	<p>Sí</p>	<p>Actividades de farmacovigilancia de rutina</p> <p>Análisis acumulados de PSUR</p> <p>Supervisión exhaustiva de los estudios clínicos en curso y de los planificados. Identificación como AESI, evaluación médica por parte del equipo de gestión de seguridad, capacitación de los investigadores, formularios estandarizados de seguimiento de los AESI/riesgos importantes potenciales e identificados, revisión de los estudios clínicos en curso por parte del IDMC.</p> <p>Estudios clínicos locales realizados con fines de registro en el país.</p> <p>Estudios de seguridad posteriores a la comercialización, exigidos por las reglamentaciones nacionales vigentes y los requisitos de las autoridades competentes.</p> <p>RCP: estos eventos se incluyen en la sección 4.8 Eventos adversos del RCP de la vacuna Hexaxim.</p>



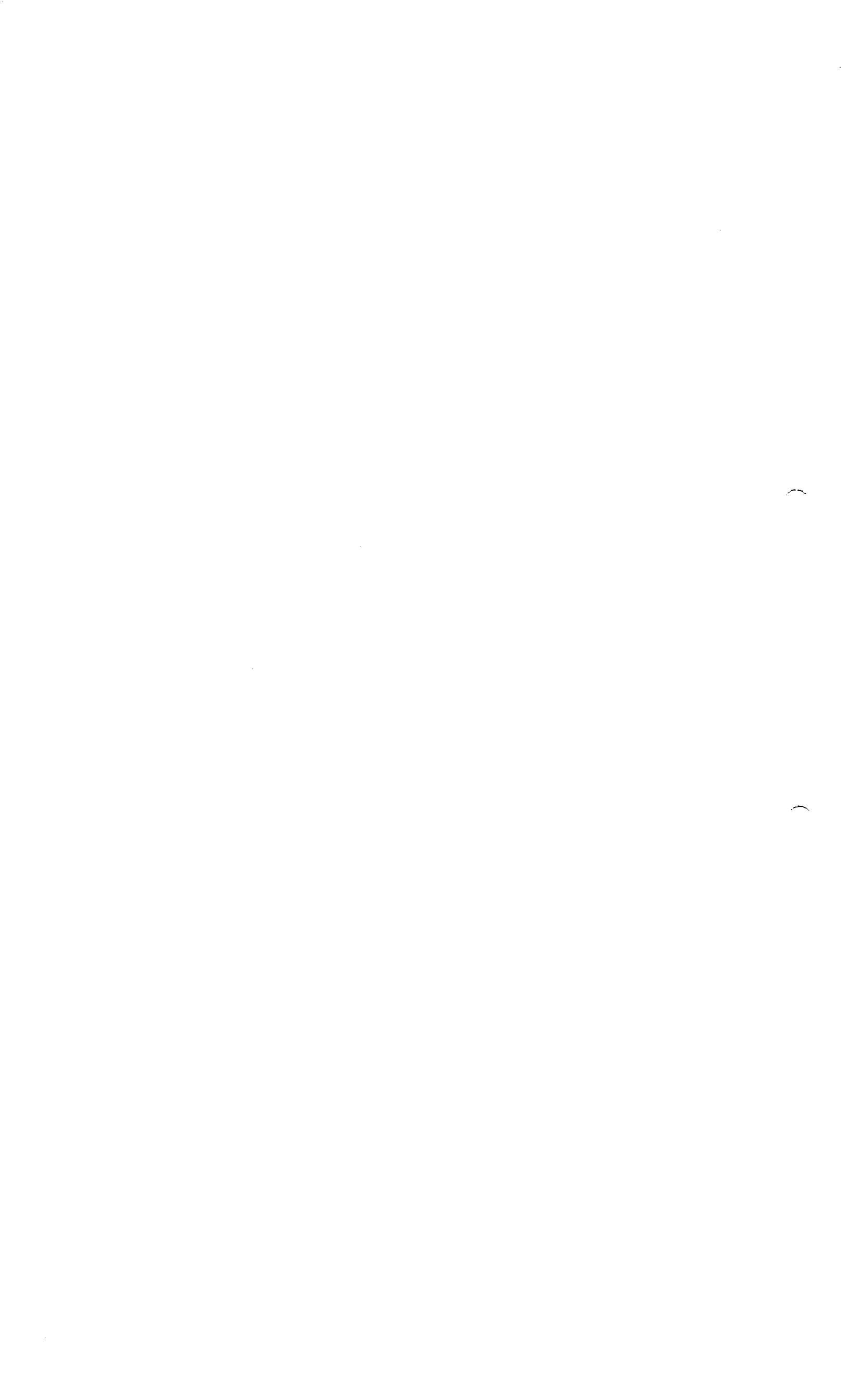


Preocupación de seguridad	Actividades de minimización de riesgos de rutina suficientes	Descripción de la actividad de rutina y justificación
<p><b>Riesgos importantes potenciales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones</li> <li>• Anafilaxia</li> <li>• Apnea</li> <li>• Encefalopatía; encefalitis</li> </ul>	<p>Sí</p>	<p>Actividades de farmacovigilancia de rutina</p> <p>Supervisión exhaustiva de los estudios clínicos en curso y de los planificados. Capacitación de investigadores, formularios estandarizados de seguimiento de los AESI/riesgos importantes potenciales e identificados, revisión independiente por parte del IDMC.</p> <p>Informes espontáneos posteriores a la licencia comercial.</p> <p>Proceso de reuniones para la evaluación y detección de seguridad.</p> <p>Capacitación y apoyo de los Oficiales de Farmacovigilancia Local.</p> <p>PSUR: se presentará periódicamente una evaluación acumulada de estos eventos.</p> <p>RCP: contraindicación en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna. Contraindicación en caso de encefalopatía en evolución o progresiva dentro de un período de siete días después de la administración de la dosis anterior de la vacuna que contiene componentes pertúsicos. Advertencia sobre el riesgo de apnea en bebés prematuros nacidos en &lt; 28 semanas de amenorrea. Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican como evento adverso, las convulsiones y la apnea se clasifican como eventos adversos potenciales (se puede actualizar, si es necesario).</p>

### 3.2 Posibles errores de medicación

La vacuna Hexaxim será administrada solamente por profesionales de la atención médica. La vacuna se presenta en una jeringa prellenada o en un vial que contiene una solución completamente líquida para un único uso. Por lo tanto, se elimina el riesgo de errores en la reconstitución de la vacuna.

Con respecto a la experiencia adquirida con la vacuna Pentaxim, la mayoría de los casos de uso indebido con la administración de la vacuna fue ocasionada por errores humanos. El uso indebido de la vacuna se relaciona en pocas ocasiones con las reacciones adversas, y cuando ocurren, son las reacciones que se esperan comúnmente de la vacuna.





#### 4 PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

En este momento, no se necesitan actividades de minimización de riesgos, además de las actividades de farmacovigilancia de rutina.

Tabla 42: Resumen de las actividades de minimización de riesgos

<b>Preocupación de seguridad 1</b>	
<b>Actividades de minimización de riesgos de rutina</b>	No se aplica.
<b>Actividad adicional de minimización de riesgos</b>	



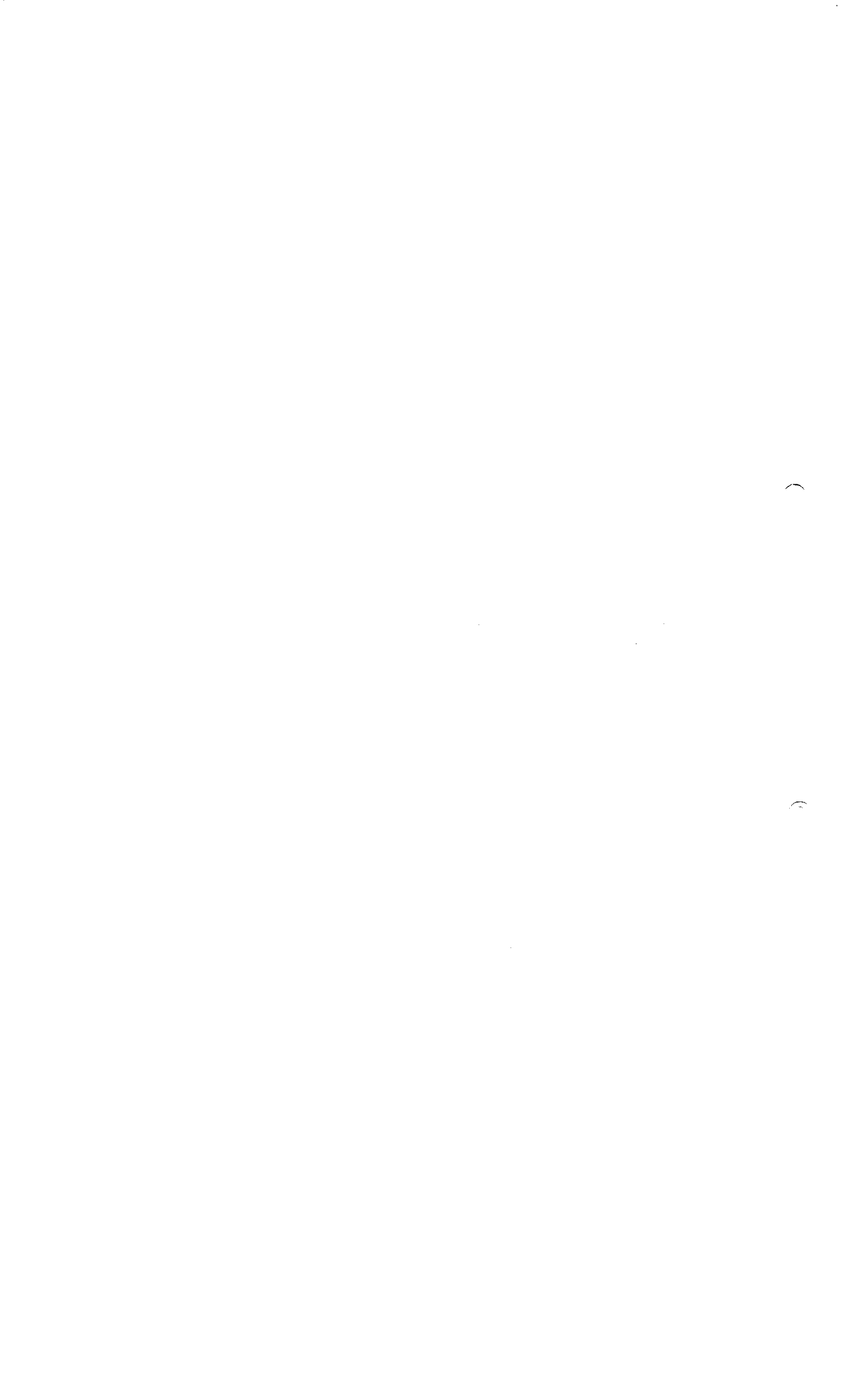


## 5 RESUMEN DEL PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS DE LA UNIÓN EUROPEA

Dado que no existen riesgos potenciales ni identificados para la vacuna Hexaxim que exijan medidas adicionales de minimización de riesgos, además de las actividades de farmacovigilancia de rutina y los estudios de seguridad posteriores a la comercialización exigidos en algunos países, no es necesario implementar un plan de minimización de riesgos.


Tabla 43: Resumen de los resultados


Preocupación de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Actividades de minimización de riesgos propuestas (de rutina y adicionales)
<b>Riesgos importantes identificados</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HHE</li> <li>• ELS</li> </ul>	<p>Actividades de farmacovigilancia de rutina:</p> <p>Informes espontáneos: se realiza un seguimiento activo de todos los casos.                      PSUR: se proporcionará un análisis acumulado cada seis meses durante los dos primeros años, con base en la definición de la Colaboración de Brighton para el análisis estandarizado.                      Existe un proceso de detección de señales implementado.                      Capacitación de los Oficiales de PV Local para mejorar la presentación de informes de eventos adversos</p> <p>Estudios clínicos:                      El HHE siempre se considera grave.                      En los estudios de refuerzo, se observa ELS.                      Eventos identificados como AESI, capacitación de los investigadores, CIF estandarizados. El IDMC continúa revisando los estudios en curso.</p>	<p>No se exige</p> <p>Estos eventos se incluyen en la sección 4.8 Eventos adversos del RCP.</p>





Preocupación de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Actividades de minimización de riesgos propuestas (de rutina y adicionales)
<b>Riesgos importantes potenciales</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones</li> <li>• Anafilaxia</li> <li>• Apnea</li> <li>• Encefalopatía; encefalitis</li> </ul>	<p>Actividades de farmacovigilancia de rutina:</p> <p>Informes espontáneos: se realiza un seguimiento activo de todos los casos.                      PSUR: se proporcionará un análisis acumulado cada seis meses durante los dos primeros años, con base en la definición de la Colaboración de Brighton para el análisis estandarizado.                      Existe un proceso de detección de señales implementado.                      Capacitación de los Oficiales de PV Local para mejorar la presentación de informes de eventos adversos</p> <p>Estudios clínicos:                      Las convulsiones siempre se consideran graves.                      Eventos identificados como AESI, capacitación de los investigadores, formularios de seguimiento estandarizados de los AESI/riesgos importantes potenciales e identificados. El IDMC continúa revisando los estudios en curso.                      Estudios clínicos locales realizados con fines de registro en el país.                      Estudios de seguridad posteriores a la comercialización, exigidos por las reglamentaciones nacionales vigentes y los requisitos de las autoridades competentes.                      RCP: contraindicaciones y advertencias adecuadas para el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, antecedentes de encefalopatía y riesgo de apnea en bebés prematuros. Las convulsiones y la apnea se clasifican como eventos adversos potenciales.</p>	<p>No se exige</p>

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

  
 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
 GERENTE  
 SANOFI PASTEUR S.A.





Preocupación de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Actividades de minimización de riesgos propuestas (de rutina y adicionales)
<b>Información faltante importante</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes inmunocomprometidos</li> <li>• Pacientes con antecedentes de convulsiones</li> <li>• Pacientes con una afección grave, como insuficiencia cardíaca, hepática o renal</li> <li>• Bebés prematuros</li> </ul>	Actividades de farmacovigilancia de rutina	No se exige

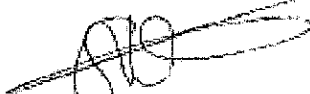
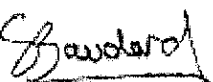
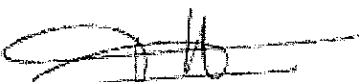
11

12



## 6 Persona de contacto

Tabla 44: Información detallada de la persona de contacto de Sanofi Pasteur

<b>Name</b>	Françoise SILLAN
<b>Position</b>	EU Qualified Person for Pharmacovigilance
<b>Qualification</b>	M.D.
<b>Contact Details</b>	24 hr/7 day emergency phone number: +33 (0) 6 82 56 69 11 francoise.sillan@sanofipasteur.com
<b>Signature</b>	
<b>Name</b>	Sylvie BAUDARD
<b>Position</b>	Deputy EU Qualified Person for Pharmacovigilance
<b>Qualification</b>	Pharm. D.
<b>Contact Details</b>	sylvie.baudard@sanofipasteur.com
<b>Signature</b>	
<b>Name</b>	Corinne PIERFITTE
<b>Position</b>	Head, Global Pharmacovigilance and Epidemiology
<b>Qualification</b>	M.D.
<b>Contact Details</b>	corinne.pierfritte@sanofipasteur.com
<b>Signature</b>	





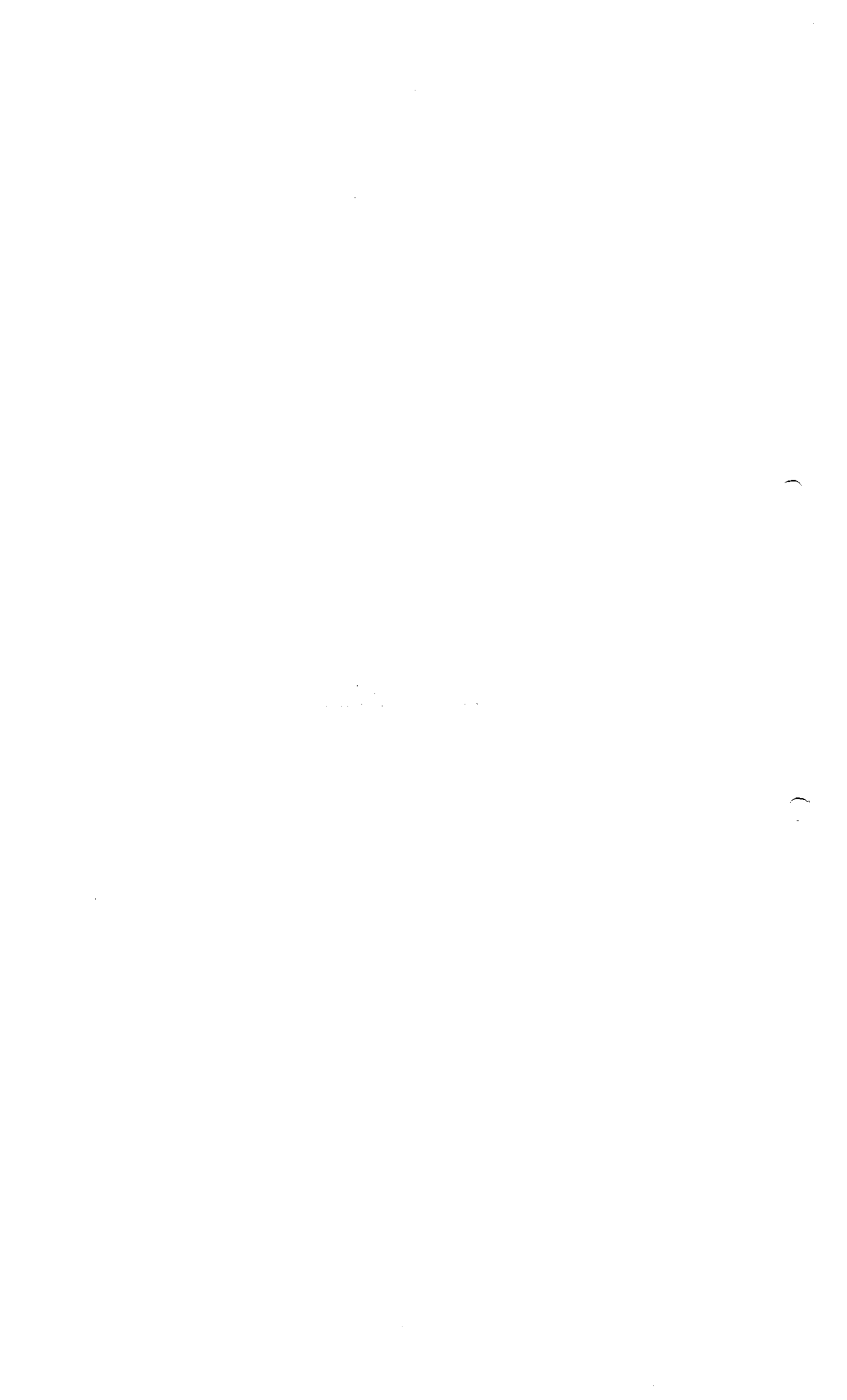
## Lista de referencias

- 1 Tregnaghi MW, Voelker R, Santos-Lima E, Zambrano B. Immunogenicity and safety of a novel yeast *Hansenula polymorpha*-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10-45 years. *Vaccine*. 2010 Apr 30;28(20):3595-601. Epub 2010 Feb 26.
- 2 Buettcher M, Heininger U, Braun M, Bonhoeffer J, Halperin S, Heijbel H, de Menezes Martins R, Vermeer-de Bondt PI. The Brighton collaboration HHE working group Hypotonic Hyporesponsive Episode (HHE) as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation *Vaccine* 2007 25 5875-5881
- 3 Vermeer-de Bondt PE, van der Maas. The effect of age and dose number on the risk of collapse (HHE) after pertussis vaccination. *Ped Inf Dis J*. Apr 2008. 27(4):355-6
- 4 Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, Silke D, van der Maas NAT. Performance of the Brighton Collaboration case definition for hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) on reported collapse reactions following infant vaccinations in the Netherlands. *Vaccine* 2006; 24: 7066-70.
- 5 Kohl K S, Walop W, Gidudu J, Ball L, Halperin S, Hammer S J, Heath P, Varrichio F, Rothstein E, Schuind A, Henning R. The Brighton Collaboration Local Reaction Working Group for Swelling at or near Injection site. *Vaccine* 25 (2007), 5058-5874
- 6 de Freitas F R M, Sato H K, de Souza Aranda C M S, Arantes B A F, Pacheco M A, Waldman E A. Adverse events following diphtheria, pertussis and tetanus vaccinations and factors associated with severity. *Rev Saude Publica* 2007; 41 (6)
- 7 Scheifele DW, Halperin SA, Rubin E, Tapeiro B et al. Safety and immunogenicity of a Pentavalent combination vaccine (Diphtheria, Tetanus, Acellular Pertussis, Polio, and *Haemophilus Influenzae* type b conjugate) when administered as a fourth dose at 15 to 18 months of age. *Human Vaccines* 2005; 1(5): 180-6
- 8 Bonhoeffer J, Menkes J, Gold M, de Souza-Brito G, Fisher M, Halsey N, Vermeer P The Brighton collaboration Seizure working group. Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2004 22 557-562
- 9 Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al, The Brighton collaboration working group Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007 (25) 5675-84
- 10 American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics*. Apr 2003;111(4 Pt 1):914-7
- 11 Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ. Summary proceedings from the apnea-of-prematurity group. *Pediatrics*. Mar 2006;117(3 Pt 2):S47-51





- 12 Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandroni R. Safety of DTap-IPV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine* 25 (2007) 1036-1042
- 13 Lee J, Robinson J L, Spady D W. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatrics* 2006, 6:20
- 14 Schultze S, Heineger U. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunization with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr* (2005) 164: 432-435
- 15 Darnall RA, Ariagno RL, Kinney HC. The late preterm infant and the control of breathing, sleep, and brainstem development: a review. *Clin Perinatol*. Dec 2006;33(4):883-914
- 16 Marcuse E, Wentz K R, The NCEs reconsidered: summary of a 1989 workshop *Vaccine* 1990 (8) 531-5.
- 17 Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis and measles vaccination Lack of evidence for a causal relationship in a retrospective case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2006 (25) 768-73
- 18 McIntosh A M, McMahon J, Dibbens L M, Iona X, Mulley J C, Scheffer I E, Berkovic S F. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. [www.the-lancet.com/neurology](http://www.the-lancet.com/neurology) published online May 5, 2010.
- 19 Speelman-Verburgh ME, Bruijnzeels MA, Van-Suijlekom-Smit LWA, Van-Der-Velden J et al. The incidence of febrile seizures in children aged 3-72 months. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140(12): 664-7
- 20 Carbone T, McEntire B, Kissin D, Kelly D et al. Absence of an Increase in Cardiorespiratory Events After Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis Immunization in Preterm Infants: A Randomized, Multicenter Study. *Pediatrics* 2008. 121(5):e1085-90
- 21 Sekvar JJ, Kohl KS, Bilynsky R, Blumberg D, Cvetkovitch T, Galama J, Gidudu J, Katikaneni L, Khuri-Bulos N, Oleske J, Tapiainen T, Wiznitzer M, The Brighton Collaboration Encephalitis Working Group. Encephalitis, myelitis and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 25 (2007) 5771-5792
- 22 Von Kries R., Toschke A M, Straßburger K, Kundi M, Kalies M, Nennstiel U, Jorch G, Rosenbauer J, Giani G. Sudden and unexplained deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b). *Eur J Pediatr* (2005) 164: 61-69
- 23 American SIDS institute. <http://www.sids.org/ndefinition.htm>
- 24 Traversa G, Spila-Alegiani S, Bianchi C, Atti M C, Frova L, Massari M, Rashetti R, Salmaso S, Tomba G S and the Hera Study Group. Sudden unexpected deaths and vaccination during the first two years of life in Italy: a case series study. [www.plosone.org](http://www.plosone.org)
- 25 [www.rki.de/token](http://www.rki.de/token)
- 26 A standard verbal autopsy method for investigating causes of death in infants and children. World Health organization. WHO/CDS/CSR/ISR/99.4 <http://www.who.int/emc>
- 27 WHO 2006a, "WHO Position Paper on Diphtheria Vaccine", *Weekly Epidemiological Record*, vol. 81, no. 3, pp. 24-32, viewed 20 March 2008, <<http://www.who.int/wer/en/>>





- 28 WHO 2006d, World Health Organisation Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. "Vaccine-preventable diseases: monitoring system. global summary", pp1-366
- 29 Dittmann S, Wharton M, Vitek C, Ciotti M, Galazka A, Guichard S, Hardy I, Kartoglu U, Koyama S, Kreysler J, Martin B, Mercer D, Rønne T, Roure C, Steinglass R, Strebel P, Sutter R, Trostle M. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J Infect Dis.* 2000 Feb;181 Suppl 1:S10-22
- 30 Wassilak SGF, Roper MH, Kretsinger K, Orenstein WA. 2006, "Tetanus Toxoid". in Plotkin S.A., Orenstein W.A. & Offit P.A. (eds), *Vaccines*, 5th edn, W.B. Saunders Philadelphia, PA, pp 805-840.
- 31 WHO 2006b, "WHO Position Paper on Tetanus Vaccine", *Weekly Epidemiological Record*, vol. 81, no. 20, pp. 197-208, viewed 20 March 2008, <<http://www.who.int/wer/en/>>
- 32 WHO 2005, "WHO Position Paper on Pertussis Vaccine", *Weekly Epidemiological Record*, vol. 80, no. 4, pp. 29-40, viewed 20 March 2008, <<http://www.who.int/wer/en/>>
- 33 Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi, AE. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(9): 761-65.
- 34 ECDC 2008, European Centres for Disease Control, "Annual epidemiological report on the communicable diseases in Europe, 2006", viewed on March 2009, <[http://ecdc.europa.eu/pdf/ECDC\\_epi\\_report\\_2008.pdf](http://ecdc.europa.eu/pdf/ECDC_epi_report_2008.pdf)>
- 35 Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero M L. Pertussis in Latin America: current situation and future vaccination challenges. *Expert Rev Vaccines.* 2008; 7(10):1569-1580
- 36 Hozbor D, Mooi F, Flores D et al. Pertussis in Argentina: trends over 2004-2007. *Journal of Infection* 2009;59:225-231
- 37 Dilli D, Bostanci I, Dallar Y. Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Dis.* 2008; 27:335-341.
- 38 ECDC 2009, European Centres for Disease Control, "Annual epidemiological report on the communicable diseases in Europe, 2007", viewed on March 2009, <[http://ecdc.europa.eu/pdf/ECDC\\_epi\\_report\\_2008.pdf](http://ecdc.europa.eu/pdf/ECDC_epi_report_2008.pdf)>
- 39 Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J et al. Infant Pertussis Study Group. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Apr;26(4):293-9
- 40 Hoile E. WHO declares European Region polio-free. *Euro Surveill* 2002; 6(27): 1932. [viewed on 20 April 2008]; <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=1932>>
- 41 Hovi T, Wassilak S. The importance of maintaining high coverage polio vaccination beyond global eradication of wild type poliomyelitis. *Euro Surveill* 2004; 8(4): 2372 [viewed on 20 April 2008]; Available from URL:
- 42 WHO 2006e, "Inactivated poliovirus vaccine following oral poliovirus vaccine cessation", *Weekly Epidemiological Record*, vol. 81, no. 15, pp. 137-144, viewed 20 March 2008, <<http://www.who.int/wer/en/>>
- 43 WHO 2010, Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2010; vol.85, no. 23, pp. 213-228.





- 44 Nokleby H, De Carvalho Gomes H, Johansen K, Kreidl P. Protection against poliomyelitis In Europe. Euro Surveill. 2010;15(17):1-3
- 45 Voelker R. Have Polio-free countries lost sight of need to keep vaccination rates high? JAMA 2010;304(10):1056.
- 46 WHO 2006c, "WHO Position Paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines", Weekly Epidemiological Record, vol. 81, no. 47, pp. 445-452, viewed 20 March 2008, <<http://www.who.int/wer/en/>>
- 47 Morris S, Moss W, Halsey N. Haemophilus influenza type b conjugate vaccine use and effectiveness. Lancet, 2008;8:435-43.
- 48 Shepard C, Simard E, Finelli L et al. Hepatitis B virus Infection: Epidemiology and Vaccination. Epidemiol Rev 2006;28:112-125
- 49 Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Bedford H et al. Incidence, cause and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. Lancet 2006; 368: 222-9
- 50 Esani N, Hodgman JE, Ehsani N, Hoppenbrouwers T. Apparent life-threatening events and Sudden Infant Death Syndrome: comparison of risk factors. J Pediatr 2008;152:365-70
- 51 Angus-Leppan H, Parsons LM. Epilepsy: epidemiology, classification and natural history. Medicine 2008; 36(11): 571-8
- 52 Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy MS et al. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. J Allergy and Clin Immunology 2004; 113(3):536-42.
- 53 Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008. 8:316-20.
- 54 Sørensen HT, Nielsen B, Ostergaard Nielsen J. Anaphylactic shock occurring outside hospitals. Allergy 1989;44:288-90.
- 55 Stromme P, Kanavin-Oivind J, Abdelnoor M, Woldseth B, et al. Incidence rates of progressive childhood encephalopathy in Oslo, Norway: a population based study. BMC Pediatr 2007;7:25-





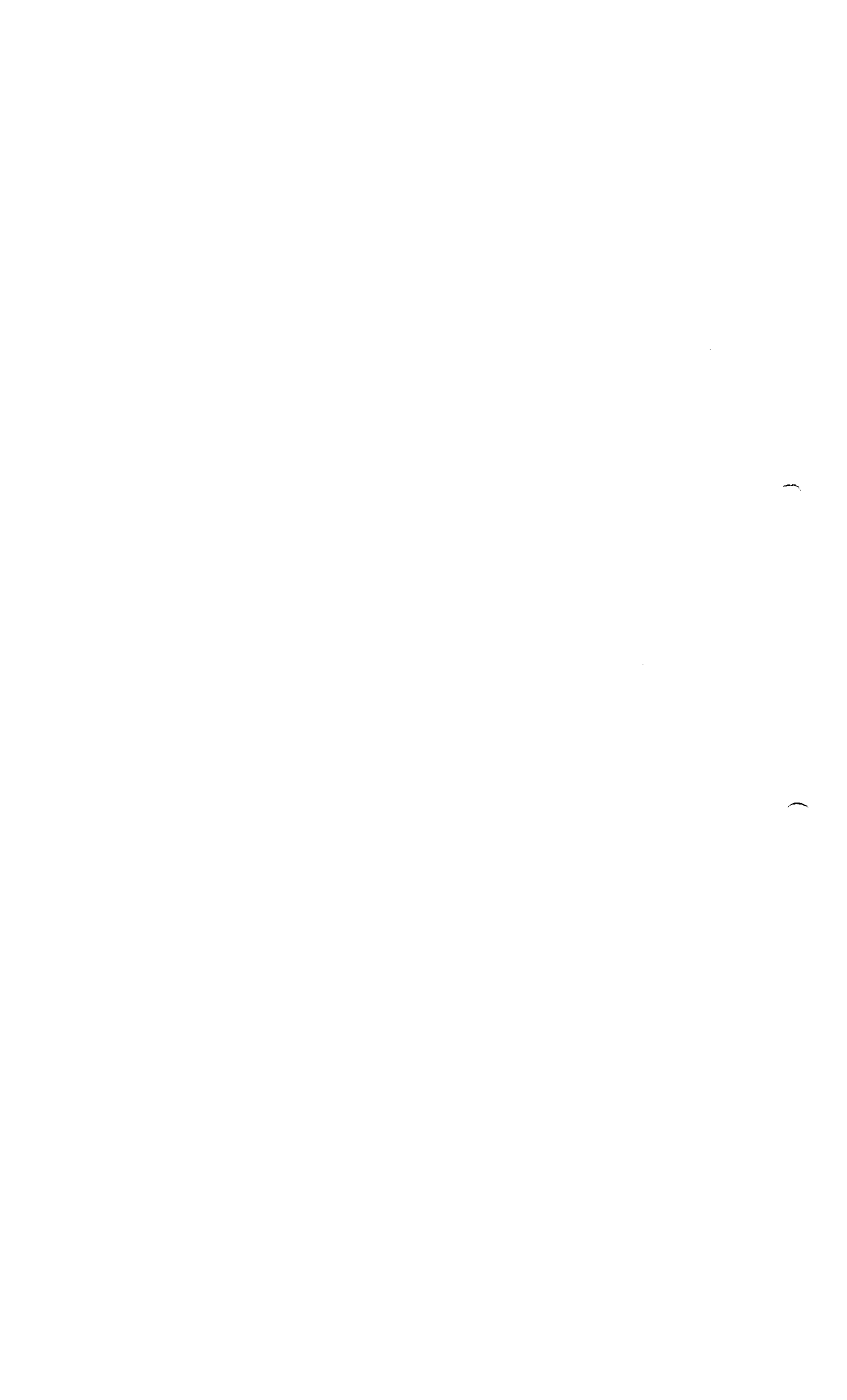
**Anexo 1: Interfaz entre EU-RMP y Eudravigilance**

---

Información confidencial/propietaria  
Página 92 de 131

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
ABOGADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





**Anexo 1: Interfaz entre EU-RMP y Eudravigilance**

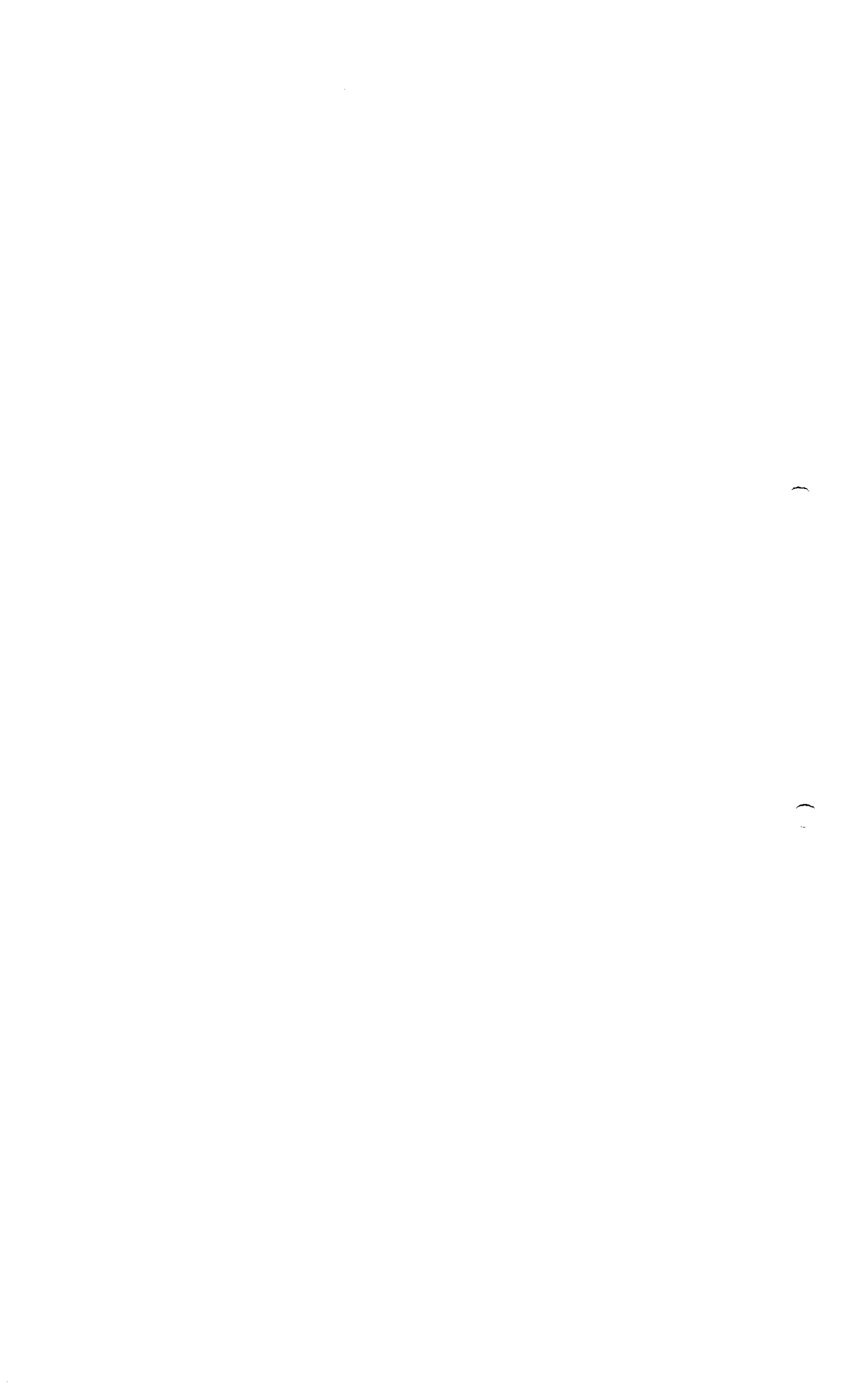
El documento de interfaz es un fichero XML electrónico y se entregará de forma electrónica a Eudravigilance a: [h-eurmp-evinterface@emea.europa.eu](mailto:h-eurmp-evinterface@emea.europa.eu)

(

)



**Anexo 2: Resumen de las características del producto / Prospecto**





## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

~~<Hexaxim, suspensión inyectable en jeringa precargada>~~

~~<Hexaxim, suspensión inyectable en frasco>~~

Vacuna antidiftérica, antitetánica, contra la tos ferina (acelular, multicompuesta), contra la hepatitis B (rADN), antipolimiéltica (inactivada), y conjugada contra el *Haemophilus influenzae* de tipo b, adsorbida.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis<sup>1</sup> (0,5 ml) contiene:

Toxoide diftérico	no menos de 20 UI <sup>2</sup>
Toxoide tetánico	no menos de 40 UI <sup>2</sup>
Antígenos de <i>Bordetella Pertussis</i>	
Toxoide pertúsico	25 microgramos
Hemaglutinina filamentosa	25 microgramos
Poliovirus (Inactivado) <sup>3</sup>	
Tipo 1 (Mahoney)	40 unidades de antígeno D <sup>4</sup>
Tipo 2 (MEF-1)	8 unidades de antígeno D <sup>4</sup>
Tipo 3 (Saukett)	32 unidades de antígeno D <sup>4</sup>
Antígeno de superficie de la Hepatitis B <sup>5</sup>	10 microgramos
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polirribosil-ribitol-fosfato)	12 microgramos
conjugado con proteína tetánica	18-30 microgramos

<sup>1</sup> Adsorbida en hidróxido de aluminio (0,6 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>2</sup> Como límite inferior de confianza (p= 0,95)

<sup>3</sup> Producido en células Vero.

<sup>4</sup> O cantidad equivalente de antígeno, determinada según un método inmunoquímico apropiado

<sup>5</sup> Producido en células de levadura *Hansenula polymorpha* mediante tecnología de ADN recombinante

La vacuna puede contener restos de glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

~~<Suspensión inyectable en jeringa precargada>~~

~~<Suspensión inyectable en frasco>~~

Hexaxim es una solución blanquizca y turbia.

1  
ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANGRE PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANGRE PASTEUR S.A.

