

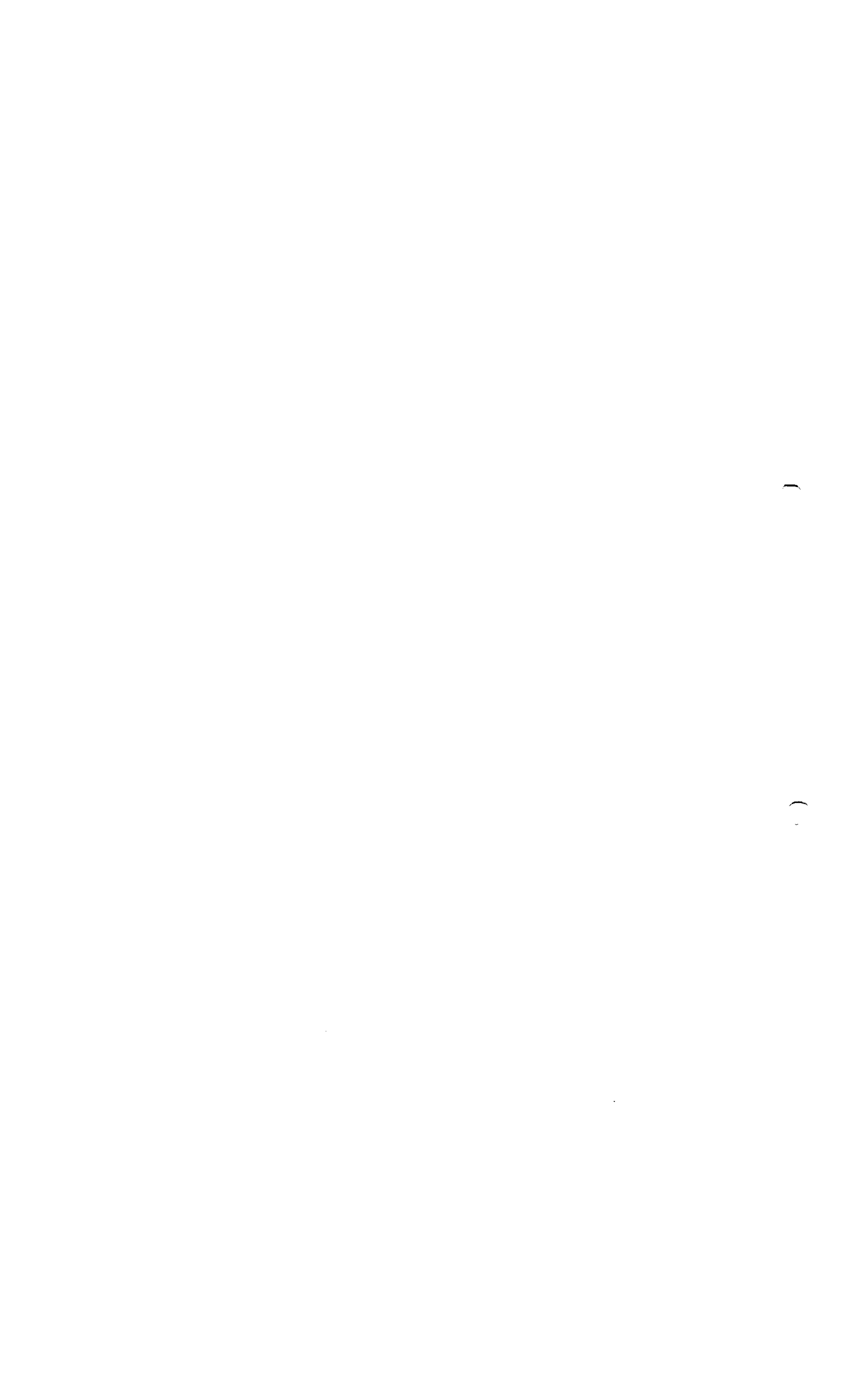


Anexo 6: Informes de estudio nuevos disponibles

Información confidencial/propietaria
Página 121 de 131

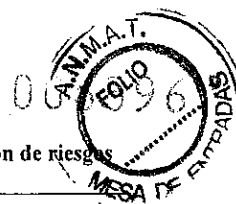

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.




1

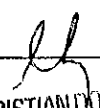
2



Anexo 7: Otros datos de respaldo

No se aplica.


ROXANA MONTEMILOME
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
SECRETARIO
SANOFI PASTEUR S.A.

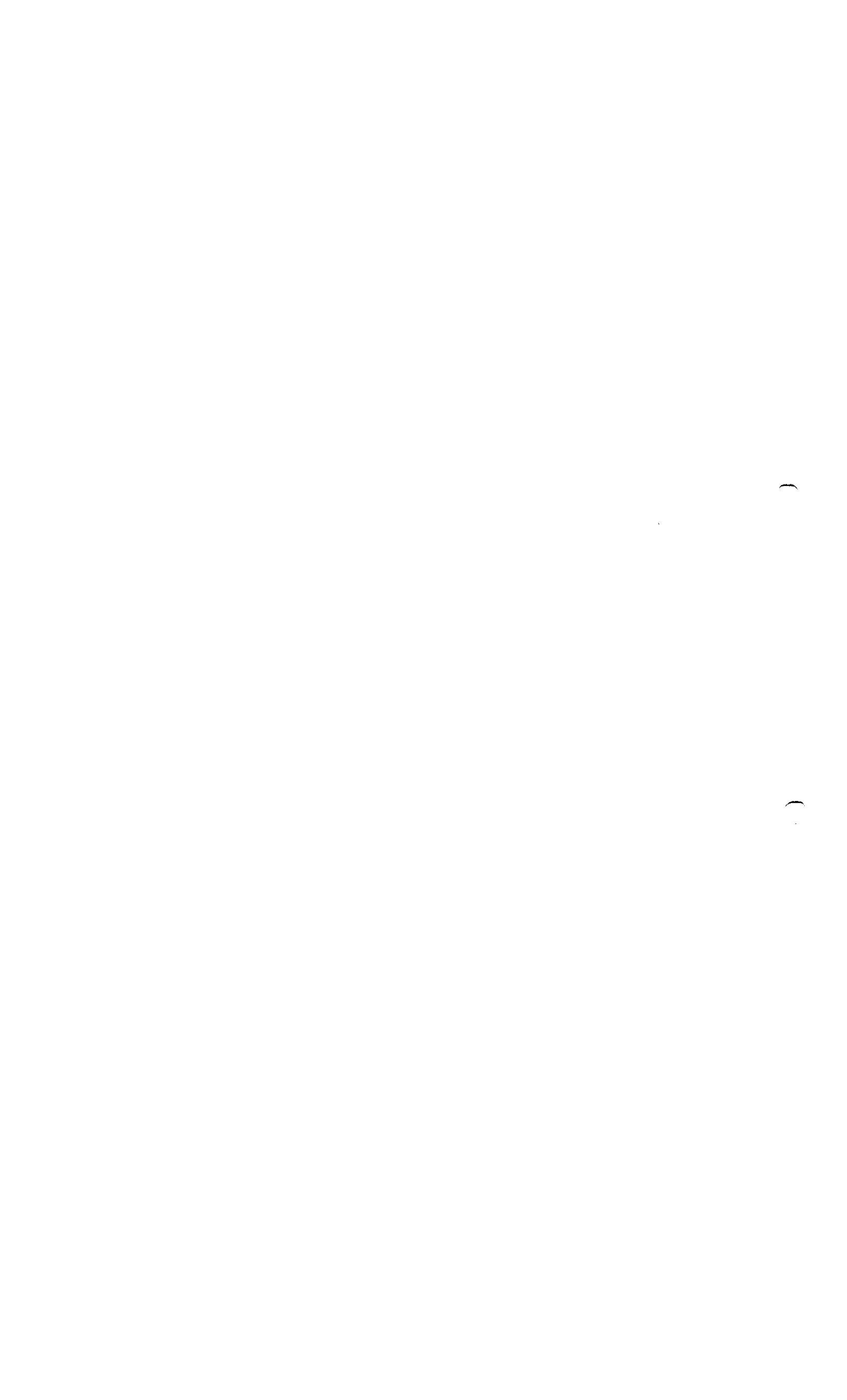


Anexo 8: Detalles del programa educativo propuesto

Información confidencial/propietaria
Página 125 de 131


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.




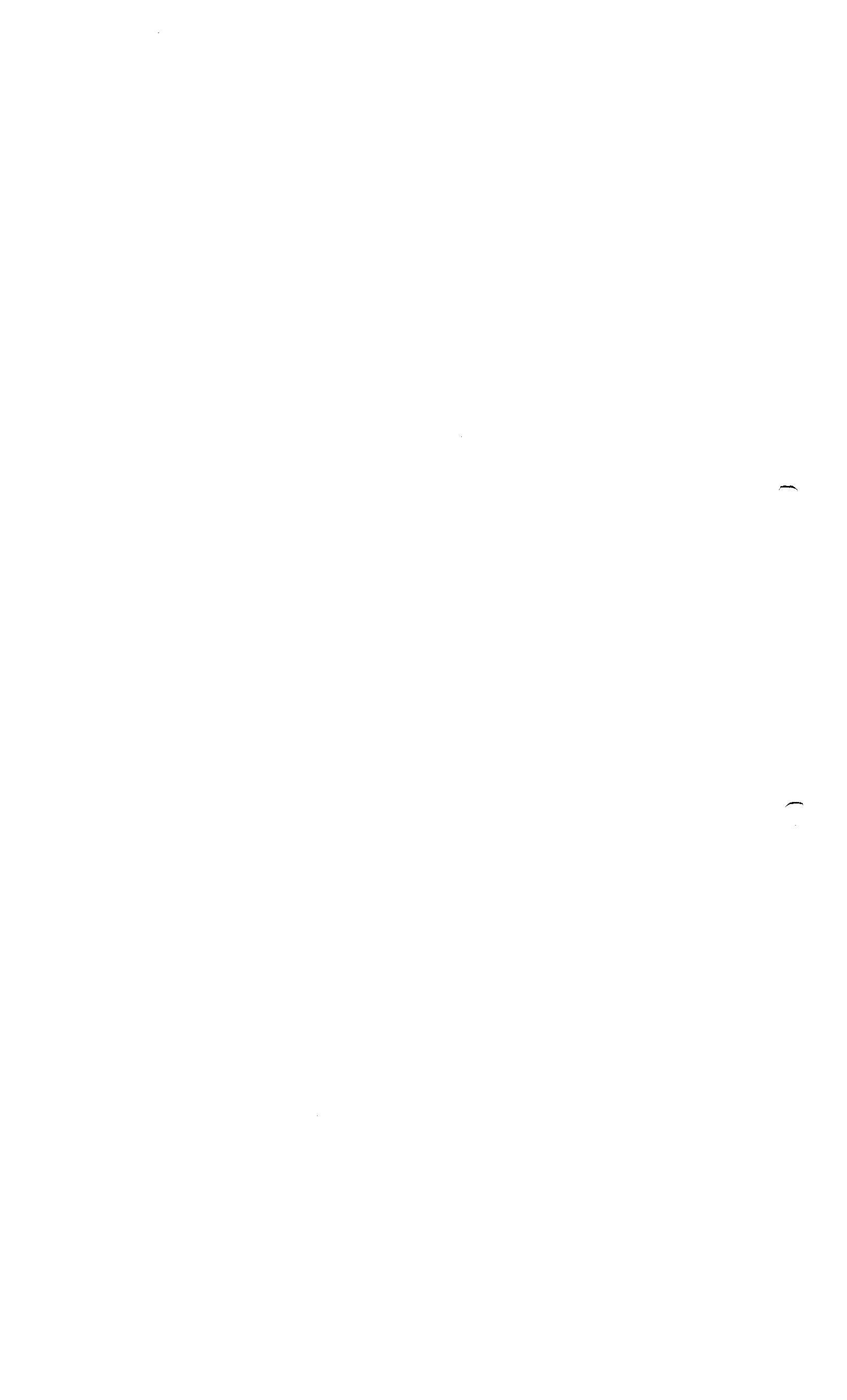


Anexo 8: Detalles del programa educativo propuesto

No se aplica.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
COORDINADOR
SANOFI PASTEUR S.A.



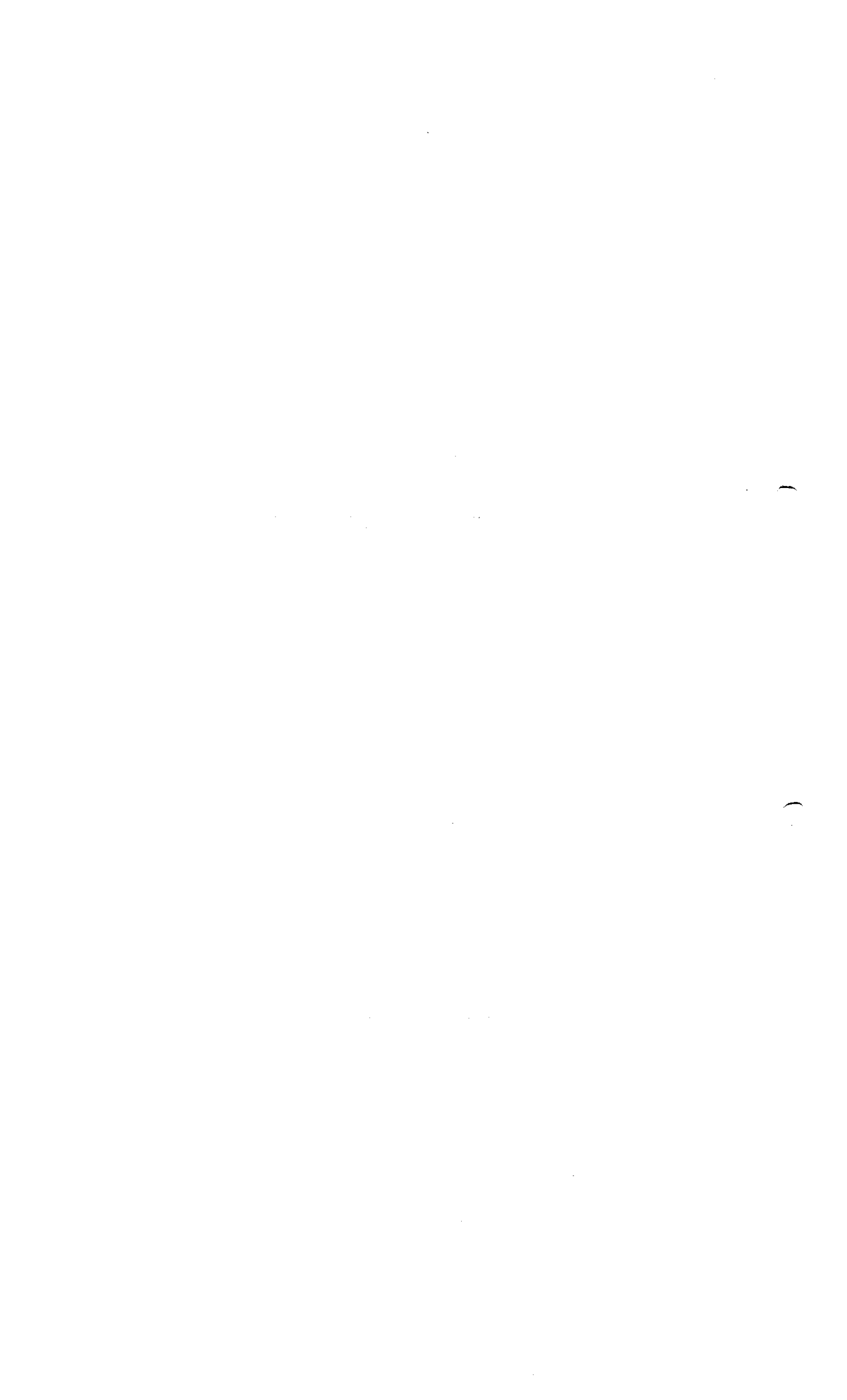


**Anexo 9: Ejemplos de vigilancia posterior a la comercialización en el ámbito internacional
(desde marzo de 2011)**

Información confidencial/propietaria
Página 127 de 131

[Signature]
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

[Signature]
CHRISTIAN DOMINGUEZ
SECRETARIO
SANOFI PASTEUR S.A.



Anexo 9: Ejemplos de vigilancia posterior a la comercialización en el ámbito internacional (desde marzo de 2011)

País	Autoridades sanitarias (posterior a la comercialización)	Presentación acelerada de MAH a HA	Presentación acelerada de MAH a MAH	Presentación acelerada de HA a MAH	Oficial local de farmacovigilancia de la empresa: sí o no	Formulario
Argentina	ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica	ICSR Local (incluyendo ESAVI) Evento adverso grave y/o inesperado < 15 días de calendario	Sí	Sí	Sí Estructura Sanofi pasteur	Formulario local o de ESAVI ESAVI: Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles A Vacunas E. Inmunizaciones
China	FDA estatal Administración de Alimentos y Medicamentos de China	ICSR locales: ADR nuevos y graves a los 15 días; Fallecimientos máximo a los 3 días. Casos extranjeros, casos nuevos y graves mensualmente	Sí	Sí	Sí Sanofi pasteur	Presentación electrónica en chino
Colombia	INVIMA Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos	ICSR local: Evento adverso grave < 72h Otros eventos adversos consolidados en informes bimensuales	No conocido	No conocido	Sí Sanofi pasteur	Formulario local (FORAM) o CIOMS I FORAM: Formato de Reporte de Sospecha de Reaccion Adversa a Medicamentos
India	CDSCO Central Drugs Standard Control Organization (Organización centralizada de control estándar de fármacos)	ICSR locales Todos los casos graves inesperados, 14 días naturales	No conocido	No conocido	Sí Sanofi Aventis	Formulario local




 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

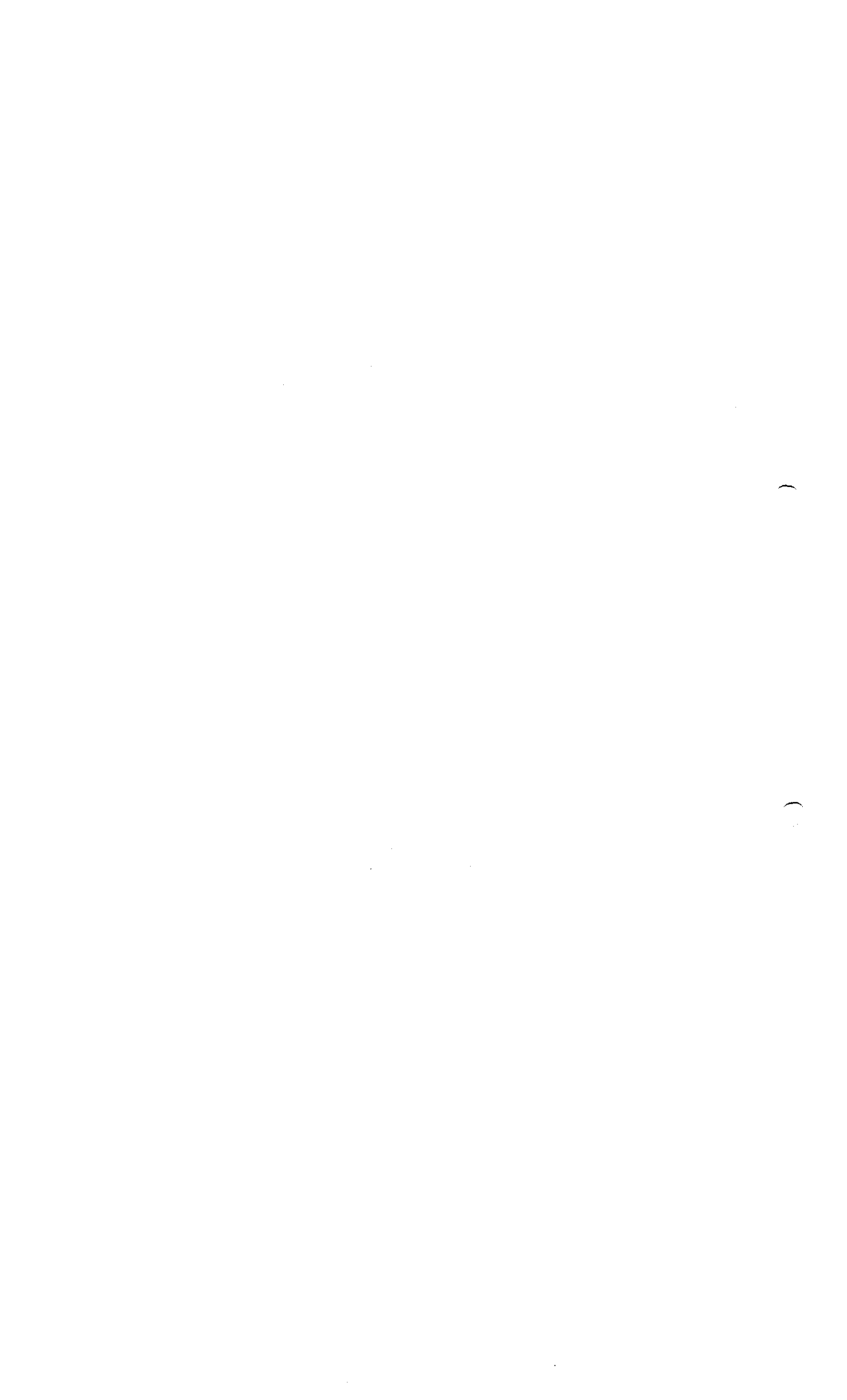

 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.

Pais	Autoridades sanitarias (posterior a la comercialización)	Presentación acelerada de MAH a HA	Presentación acelerada de MAH a MAH	Oficial local de farmacovigilancia de la empresa: sí o no	Formulario
Malasia	DCA Drug Control Authority (Autoridades de control de fármacos)	ICSR locales Sigue ICH	SÍ	En línea Sanofi pasteur	Formulario oficial para ICSR Formularios ETAV 1 y 2 ETAV: Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación
México	COFEPRIS Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	ICSR local: SAE < 15 días naturales NSAE < 30 días naturales	SÍ	SÍ Sanofi pasteur	Formulario CENAFIM o de ESAVI
Perú	DIGEMID Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas	ICSR local: Que pone en peligro la vida, inmediatamente Grave: 24 h NS: 10 días.	No conocido	SÍ Sanofi pasteur	Formulario local o de CIOMS 1
Filipinas	PFDA Philippines Food Drug Administration (Administración de alimentos y drogas de Filipinas)	ICSR locales Todos los eventos adversos graves < 7 días laborables Eventos adversos no graves, cada trimestre	No conocido	SÍ Sanofi pasteur	Formulario local o de CIOMS 1
República de Sudáfrica	NADEMC National Adverse Drug Event Monitoring Centre (Centro nacional de monitoreo de eventos adversos a los fármacos)	ICSR local: Todos los ADR graves: 15 días naturales ADR inesperados no graves: 15 días naturales	SÍ	SÍ Sanofi pasteur	Formulario local o de CIOMS 1

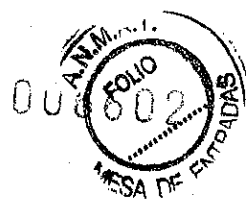



ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.



País	Autoridades sanitarias (posterior a la comercialización)	Presentación acelerada de MAH a HA	Presentación acelerada de HA a MAH	Oficial local de farmacovigilancia de la empresa: si o no	Formulario
Rusia	RZN Federal Service for the Supervision of Health and Social Development, Roszdravnadzor (Servicio federal para la supervisión del desarrollo social y de salud)	ICSR locales: Todos los ADR graves e inesperados: 15 días naturales	SÍ	Estructura SÍ Sanofi Aventis	Formulario local en el idioma local
Arabia Saudi	Saudi FDA Saudi Food Drug Administration (Administración de alimentos y drogas saudí)	No se especifica que los ICSR deban informarse inmediatamente (guía en versión borrador)	NO	SÍ Sanofi pasteur	/
Corea del Sur	KFDA Korean Food Drug Administration (Administración de alimentos y drogas coreana)	ICSR local: SAE: 15 días naturales	No conocido	SÍ Sanofi Aventis	Formulario local en el idioma local
Tailandia	Thai FDA Thai Food Drug Administration (Administración de alimentos y drogas tailandesa)	ICSR locales: Fallecimiento: inmediatamente o a las 48 horas, SAE: 15 días naturales NSAE: 2 meses	SÍ	SÍ Sanofi pasteur	Formulario local en el idioma local o de CIOMS I
Turquía	IEGM General directorate of pharmaceuticals and pharmacy, (Directorio general de productos farmacéuticos y farmacia), Ilaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü	ICSR locales: ADR graves: 15 días naturales	SÍ	SÍ Sanofi pasteur	Formulario local en el idioma local o de CIOMS I




JOHANNA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
JEFE DE SECCIÓN
SANOFI PASTEUR S.A.



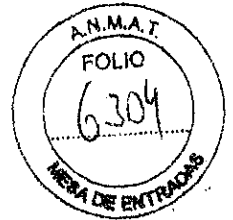
País	Autoridades sanitarias (posterior a la comercialización)	Presentación acelerada de MAH a HA	Presentación acelerada de HA a MAH	Oficial local de farmacovigilancia de la empresa: sí o no	Formulario
Ucrania	State Pharmacological Centre (Centro farmacológico estatal)	ICSR local: Efectos adversos graves sospechados: 15 días naturales	Sí	Estructura Sí Sanofi Aventis	Formulario CIOMS I
Venezuela	CENA VIF Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica	ICSR local: Reacciones adversas graves en 15 días ICSR extranjero: SUSAR en 15 días	No conocido	Sí Sanofi pasteur	Formulario CIOMS I




 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.





Buenos Aires, 17 de Enero de 2012

MESA DE ENTRADAS ANMAT

Notifíquese al Laboratorio: *SANOFI PASTEUR S.A.*

en relación al expediente 1-0047-0000-022767-11-1, presentado en un Formulario 12.4

para el producto: *HEXAXIM*

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA.

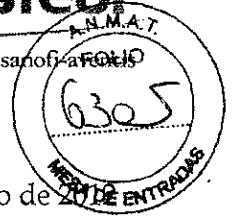
Dicha suspensión fue solicitada por el Departamento de Registro por los siguientes motivos:

Expediente: *FALTA DECLARAR EL CODIGO ATC*

Evaluado por Dr./Dra. *Dr. REGUSTINO*
Firma y Sello
Dra. María del Rosario...
DEPTO. DE EVALUACION DE
MEDICAMENTOS - ALIMENTOS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS (DEMA)

Dr. INÉS BIGNONE
JEFA DEPTO. DE FARMACOVIGILANCIA
A.N.M.A.T.



Buenos Aires, 19 de enero de 2012

MINISTERIO de SALUD
ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA
S _____ / _____ D

Referencia: Para adjuntar al Expediente 1-47-22.767-11-1

**SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM DE NUEVA VACUNA
HEXAXIM**

**VACUNA ANTIDIFTERICA, ANTITETÁNICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR,
MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B (rADN), ANTIPOLIOMIELÍTICA
(INACTIVADA), Y CONJUGADA CONTRA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO b,
ADSORBIDA**

De nuestra consideración:

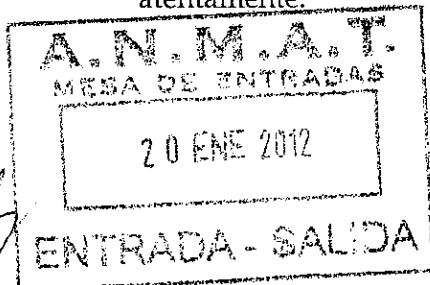
SANOPI PASTEUR S.A., con domicilio en Av. Tomkinson 2054 - (B1642EMU) - San Isidro, Provincia de Buenos Aires, y planta en Calle 8 N° 703 (esquina 5) - (1629) - Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires, inscripta en ese Ministerio por Legajo 6538, bajo la Dirección Técnica de la Farmacéutica Roxana B. Montemilone, se dirige a Uds. a fin de dar cumplimiento a lo solicitado por el Departamento de Registro con fecha 17 de enero de 2012.

A tal efecto:

- Informamos que el Código ATC (Aplicación terapéutica) es: J07CA09 - Grupo farmacoterapéutico: Vacunas combinadas bacterianas y virales.
- Adjuntamos la hoja del Formulario 1.2.VAC donde figura el punto 3.3. , debidamente completada, como transcribimos a continuación:
3.3. Código/s ATC (Aplicación/es terapéutica/s):
J07CA09 - Grupo farmacoterapéutico: Vacunas combinadas bacterianas y virales
Solicitamos tomar esta hoja como válida en reemplazo del Folio 0008 de la presentación original.

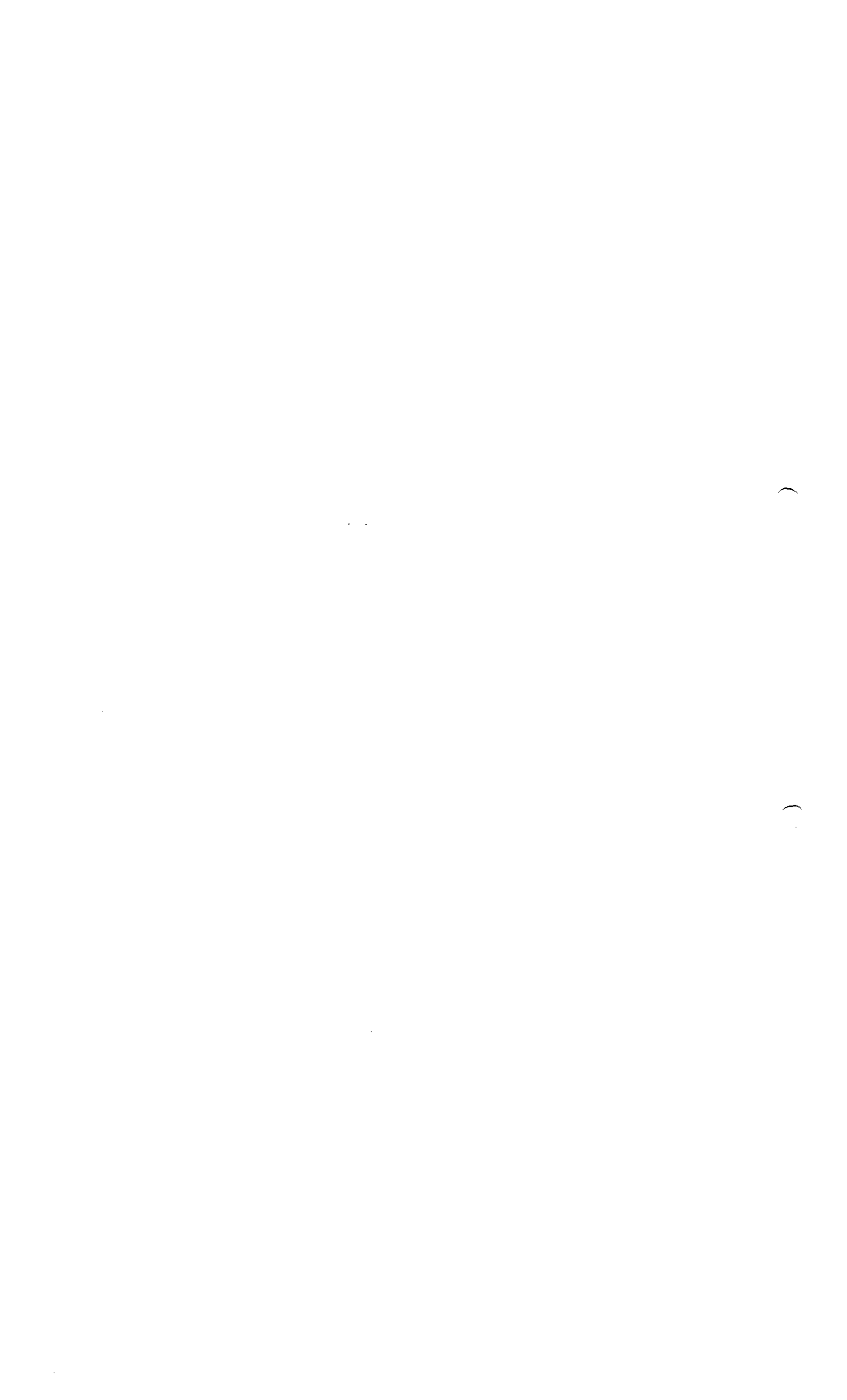
Por otro lado, aprovechamos la ocasión para hacerles llegar el **certificado original de cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación** emitido por el INAME para nuestra planta del Parque Industrial Pilar, donde se elabora y controla el Antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) que compone esta vacuna.

Quedamos a su disposición para cualquier información adicional y los saludamos muy atentamente.



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

Martja Manti
Apoderado
Sanofi Pasteur SA



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2. VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	



3. DATOS DEL PRODUCTO.

- 3.1. Nombre comercial: **HEXAXIM**
- 3.2. Forma/s farmacéutica/s: **SUSPENSIÓN INYECTABLE PARA INYECCIÓN INTRAMUSCULAR**
- 3.3. Código/s ATC (Aplicación/es terapéutica/s): **J07CA09 – Grupo farmacoterapéutico:
Vacunas combinadas bacterianas y virales**
- 3.4. Concentración/es

Concentración	
Por dosis de 0,5 ml:	
Toxoide diftérico	no menos de 20 UI
Toxoide tetánico	no menos de 40 UI
Antígenos de <i>Bordetella Pertussis</i>	
Toxoide pertúsico	25 mcg
Hemaglutinina filamentosa	25 mcg
Poliovirus (Inactivado)	
Tipo 1 (Mahoney)	40 unidades de antígeno D
Tipo 2 (MEF-1)	8 unidades de antígeno D
Tipo 3 (Saukett)	32 unidades de antígeno D
Antígeno de superficie de Hepatitis B	10 mcg
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polirribosil-ribitol-fosfato) conjugado con proteína tetánica	12 mcg 18-30 mcg

- 3.5. Fórmula completa por gr., ml, por unidad de dosis:

Cada dosis de 0,5 ml¹ de vacuna contiene:

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	UNIDAD DE MEDIDA
Toxoide diftérico	no menos de 20	UI ²
Toxoide tetánico	no menos de 40	UI ²
Antígenos de <i>Bordetella Pertussis</i>		
Toxoide pertúsico	25	microgramos
Hemaglutinina filamentosa	25	microgramos
Poliovirus (Inactivado) ³		
Tipo 1 (Mahoney)	40	Unidades de antígeno D ⁴
Tipo 2 (MEF-1)	8	Unidades de antígeno D ⁴
Tipo 3 (Saukett)	32	Unidades de antígeno D ⁴
Antígeno de superficie de la Hepatitis B ⁵	10	microgramos
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polirribosil-ribitol-fosfato) conjugado con proteína tetánica	12 18-30	microgramos microgramos
¹ Adsorbida en hidróxido de aluminio (0,6 mg Al ³⁺)		
² Como límite inferior de confianza (p= 0,95)		
³ Producido en células Vero.		
⁴ O cantidad equivalente de antígeno, determinada según un método inmunoquímico apropiado		
⁵ Producido en células de levadura <i>Hansenula polymorpha</i> mediante tecnología de ADN recombinante		

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

Marta Manti
Apoderado
Sanofi Pasteur SA





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"



Instituto Nacional de Medicamentos

El INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS -I.NA.ME.-, organismo dependiente de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA -A.N.M.A.T.-, deja constancia que las instalaciones industriales de la firma **SANOFI PASTEUR S.A.**, con domicilio legal en Int. Tomkinson 2054 (B1642EMU), de la Ciudad de San Isidro, Provincia de Buenos Aires de la *República Argentina*, y planta elaboradora sita en Calle 8 N° 703 (esquina 5) (1629), del Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires de la *República Argentina*, bajo la Dirección Técnica de la Farmacéutica Roxana Beatriz Montemilone están sometidas a inspecciones regulares en las que se verifica el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación según la normativa vigente en la *República Argentina*.

A pedido de la firma mencionada, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, *República Argentina*, se expide la presente constancia, con validez de doce meses, a los 20 días del mes de Diciembre del año 2011.

N° de Trámite:

07182/11

The ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA -ANMAT- through INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS - I.NA.ME.- certifies that the industrial facilities of the company **SANOFI PASTEUR S.A.**, with its corporate address in Int. Tomkinson 2054 (B1642EMU), of the City of San Isidro, Province of Buenos Aires of the *Argentine Republic*, and manufacturing facilities situated in Calle 8 N° 703 (esquina 5) (1629), of the Parque Industrial Pilar, Province of Buenos Aires of the *Argentine Republic*, under the Technical Direction of the Pharmacist Roxana Beatriz Montemilone, are being subject to regular inspections in that the compliance with the Good Manufacturing Practices are verified according to the regulations in force in the *Argentine Republic*.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"



Instituto Nacional de Medicamentos

At the request of the above mentioned company, the present certificate is issued on 2011, December the 20th, in Buenos Aires City, Argentine Republic, with validity of twelve months.

N° of Proceeding:

07182, 11

Lic. Marta E. Spinetto
Directora
Instituto Nacional de Medicamentos

7



MESA DE ENTRADAS INAME

Notifíquese al Laboratorio: *SANOFI PASTEUR S.A.*

en relación al expediente 1-0047-0000-022767-11-1

presentado en un Formulario 1.2 4

para el producto: HEXAXIM

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 192, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Esta suspensión fue solicitada por los siguientes Departamentos del INAME por los motivos que se detallan a continuación:

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Forma Farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE

De las Composiciones

TOXOIDE TETANICO 0,00000 U.I. / DOSIS

: test de reactividad biológica de material elastomérico: aportar descripción de la técnica.

De realizarlo en un tercero, convenio con el mismo.

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA

Forma Farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE

Control de esterilidad: Aclarar método empleado en el ensayo de esterilidad.

Número de lotes estudiados: Presentar dato de estabilidad del granel de ag. de sup. HBV a tiempo 36 meses y resultados completos disponibles de estudio de estabilidad de la formulación optimizada para las presentaciones jeringas y viales.

Lic. MARTA E. SPINETTO

DIRECTORA

Instituto Nacional de Medicamentos

Firma y Sello

17 MAY 2012

Cintia V. Torres

D.N.I. 28.692.171

DECLARACION DE RESPONSABILIDAD DE LA

DECLARACION DE RESPONSABILIDAD DE LA

DECLARACION DE RESPONSABILIDAD DE LA

DECLARACION DE RESPONSABILIDAD DE LA

DECLARACION DE RESPONSABILIDAD DE LA

21/08/12

SANOPI PASTEUR

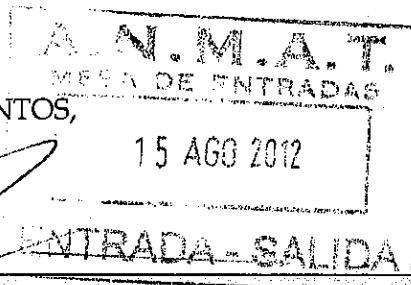
A.N.M.
6310
MESA DE ENTRADAS

AGREGADO DE LA FOJA 6310
HASTA LA FOJA 6550

Buenos Aires, 13 de agosto de 2012

MINISTERIO de SALUD
ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA
S / D

EZE



Referencia: Para adjuntar al Expediente 1-47-22.767-11-1

SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM DE NUEVA VACUNA - H E X A X I M
VACUNA ANTIDIFTÉRICA, ANTIHÉTÁNICA, CONTRA TOS FERINA (ACELULAR, MULTICOMPUESTA), CONTRA HEPATITIS B (rADN), ANTIPOLIOMIELÍTICA (INACTIVADA), Y CONJUGADA CONTRA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO b, ADSORBIDA


De nuestra consideración:


SANOPI PASTEUR S.A., con domicilio en Av. Tomkinson 2054 - (B1642EMU) - San Isidro, Provincia de Buenos Aires, bajo la Dirección Técnica de la Dra. Roxana Montemilone (teléfonos de contacto 4732-5420 / 4732-5997), se dirige a Uds. a fin de dar cumplimiento a lo solicitado por los Departamentos de Farmacología y de Microbiología de INAME, con fecha 17 de mayo de 2012.

A tal fin adjuntamos la documentación de soporte correspondiente, según se detalla a continuación:

- Sección presentando la respuesta a cada una de las preguntas
- Anexo Pregunta 1: Extracto del contrato entre Sanofi Pasteur (Francia) y el proveedor, detallando las responsabilidades y las exigencias técnicas.
- Anexo Pregunta 2: Procedimiento Ensayo de Esterilidad.
- Anexo Pregunta 3: Secciones 3.2.S.7.1., 3.2.S.7.2., 3.2.S.7.3. y 3.2.S.5. actualizadas.
- Anexo Pregunta 4: Secciones 3.2.P.8.1. y 3.2.P.8.3. actualizadas.

Quedamos a su disposición para cualquier información adicional y los saludamos muy atentamente.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOPI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOPI PASTEUR S.A.





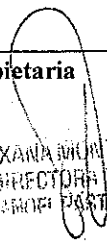
**Respuesta a las preguntas
con fecha 31 de mayo de 2012**


Presentación de referencia: Registro inicial

Solicitante	Sanofi Pasteur
Nombre del producto	Hexaxim
País de presentación	Argentina

RA_0533930

Información confidencial/propietaria
Página 1 de 7

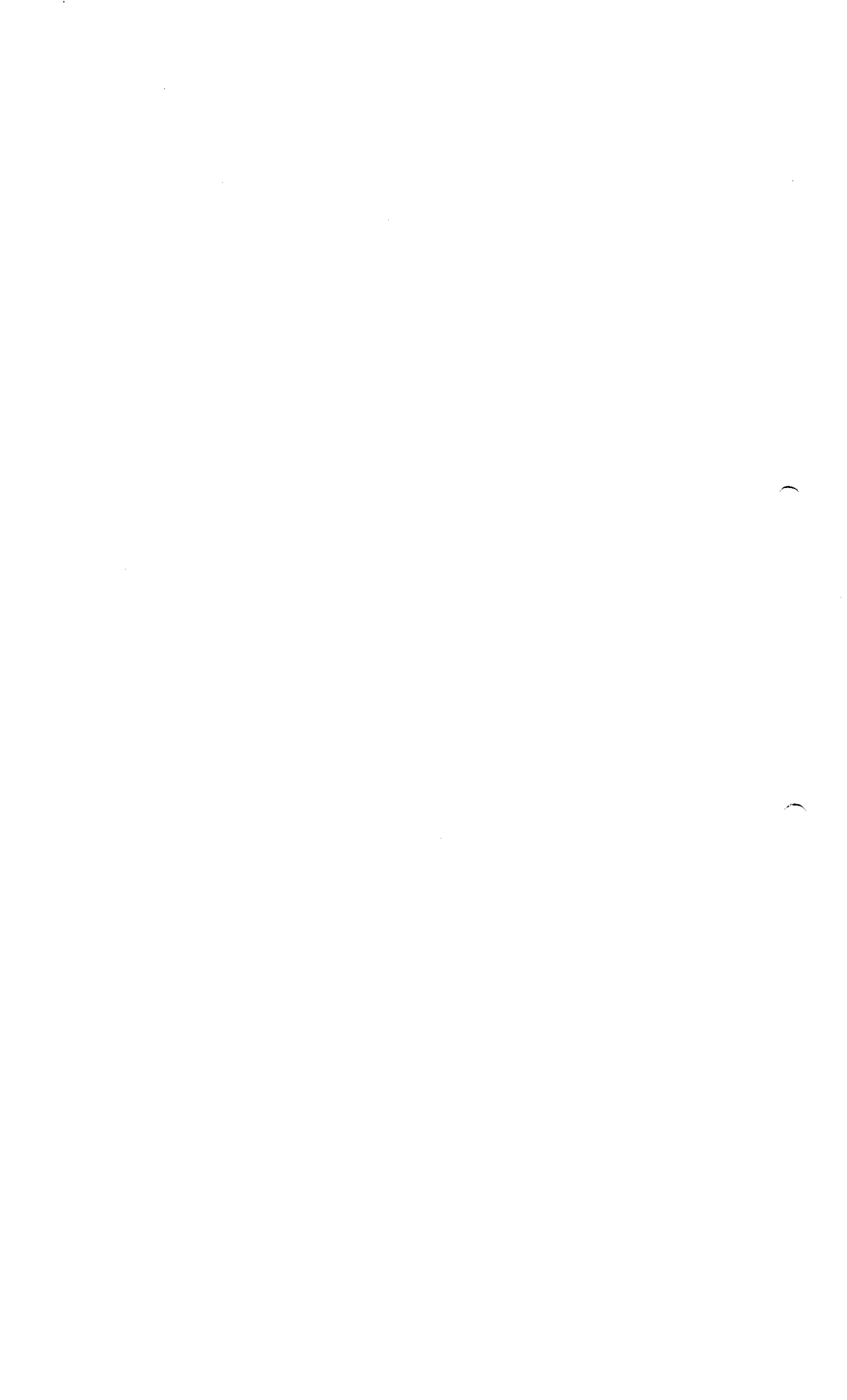

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOPI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOPI PASTEUR S.A.



Índice

1	Pregunta 1:.....	3
2	Pregunta 2:.....	9
3	Pregunta 3:.....	11
4	Pregunta 4:.....	13





1 Pregunta 1:

Presente la técnica detallada de la prueba de reactividad biológica con material elastomérico (referencia: sección 3.2.P.2.4, páginas 8 y 11 - 12).

Además, si esta prueba está subcontratada, presente el acuerdo del contrato entre SP y el subcontratista; si no se ha celebrado un contrato, indique la justificación.

Respuesta 1:

Los estudios citotóxicos efectuados con la tapa, el tapón-émbolo y el tapón se resumen a continuación. Estos estudios los realiza el proveedor durante la calificación de la formulación elastomérica (consulte en el anexo el extracto de los contratos entre SP y nuestros proveedores).

Todos los proveedores siguen el mismo procedimiento general: Se han realizado pruebas biológicas *in vitro* de acuerdo con el procedimiento establecido en USP <87> Pruebas de reactividad biológica *in vitro*. Se utilizó el método de elución.

El objetivo de estas pruebas es determinar la reactividad biológica de los cultivos de células de mamífero después del contacto con plásticos elastoméricos y otros materiales poliméricos en contacto directo o indirecto con los pacientes o de materiales extraíbles específicos provenientes de los materiales analizados.

Se determinó la reactividad biológica de una monocapa de células de mamífero, cultivo celular de fibroblastos de ratón L929, en respuesta al artículo de prueba. Se preparó un extracto del artículo de prueba utilizando un vehículo. Este preparado se extrajo a 37°C durante 24 horas. El extracto de prueba se colocó sobre monocapas de células de fibroblastos de ratón L929 propagadas en dióxido de carbono al 5%. Se prepararon artículos de control positivos y negativos para verificar la validez del sistema de prueba. Todos los cultivos se incubaron 48 horas a 37°C, en una atmósfera humidificada que contenía dióxido de carbono al 5%. Los pocillos con la monocapa incubada, el control negativo y el control positivo se examinaron en el microscopio a las 48 horas para determinar cualquier cambio en la morfología celular. La reactividad biológica (degeneración y malformación celular) se clasificó en una escala que abarcaba desde el grado 0 (sin reactividad) hasta el grado 4 (reactividad grave).

El artículo de prueba cumplía con los requisitos de la prueba si ninguno de los cultivos expuestos al artículo de prueba manifestaba una reactividad mayor que 'leve', de grado 2.

Los resultados de los estudios citotóxicos de cada componente de acondicionamiento primario se presentan a continuación:

- Tapa

En las condiciones de este estudio, el extracto de prueba no mostró evidencias de causar lisis ni toxicidad celular. El extracto de prueba cumplió con los requisitos de la USP dado que su grado fue inferior a 2 (reactividad leve).





- **Tapón-émbolo**

Los cultivos celulares expuestos al artículo de prueba o el artículo de control negativo no manifestaron signos de reactividad (grado 0) en la observación realizada a las 48 horas. Se observó reactividad grave (grado 4) en el artículo de control positivo.

El artículo de prueba se considera no citotóxico y cumple con los requisitos de la prueba de elución, USP <87> Pruebas de reactividad biológica *in vitro*.

- **Tapón**

Los cultivos celulares expuestos al artículo de prueba o el artículo de control negativo no manifestaron signos de reactividad (grado 0) en la observación realizada a las 48 horas. Se observó reactividad grave (grado 4) en el artículo de control positivo.

El artículo de prueba se considera no citotóxico y cumple con los requisitos de la prueba de elución, USP <87> Pruebas de reactividad biológica *in vitro*.





2 Pregunta 2:

Presente la técnica detallada de la prueba de esterilidad, dado que el archivo sólo enuncia lo siguiente: "Esta prueba se realiza en cumplimiento de Ph. Eur. 2.6.1 (esterilidad)."

Respuesta 2:

Se adjunta la técnica detallada de la prueba de esterilidad realizada con el producto final a granel y el producto llenado (vea el documento "POE de la prueba de esterilidad"). Se utiliza el método de filtración por membrana.

Nota: cabe destacar que la prueba de esterilidad que utiliza el método de filtración por membrana se validó con el producto Hexaxim.





3 Pregunta 3:

Presente los datos correspondientes al momento de medición de 36 meses del "Estudio de estabilidad 1: condiciones a largo plazo a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante 36 meses" del HBsAg.

Respuesta 3:

El estudio de estabilidad realizado con tres lotes del principio activo antígeno de superficie de la hepatitis B (lotes AC004, AC005 y AC007) en condiciones a largo plazo a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante 36 meses está completo. Todos los resultados de los tres lotes cumplen con los criterios de aceptación. Estos resultados confirman la vida útil de 30 meses del principio activo antígeno de superficie de la hepatitis B cuando se almacena en condiciones de almacenamiento normales a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en matraces de vidrio.

Las secciones de estabilidad referidas al principio activo antígeno de superficie de la hepatitis B se han actualizado en concordancia.





4 Pregunta 4:

Presente los datos de estabilidad disponibles (condiciones a largo plazo) sobre el producto llenado (jeringa y vial).

Referencias: Estudio 3: Producto llenado en Marcy l'Etoile, formulación optimizada, datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento a largo plazo a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ (jeringas) y Estudio 5: Producto llenado en Val de Reuil, formulación optimizada, datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento a largo plazo a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ (viales).

Respuesta 4:

Los dos estudios de estabilidad realizados con la formulación optimizada del producto final llenado en jeringas monodosis (estudio 3) y en viales monodosis (estudio 5) en condiciones a largo plazo a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante 36 meses están en curso. Los datos de estabilidad están disponibles hasta los T18 meses. Todos los resultados disponibles cumplen con los criterios de aceptación tras 18 meses de almacenamiento a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

Las secciones de estabilidad referidas al producto final llenado en jeringas monodosis (estudio 3) y en viales monodosis (estudio 5) se han actualizado en concordancia.

