

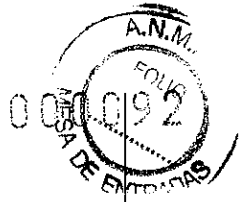
Tabla 2: Resultados de estabilidad del PRP no adsorbido en los lotes experimentales de producto farmacéutico

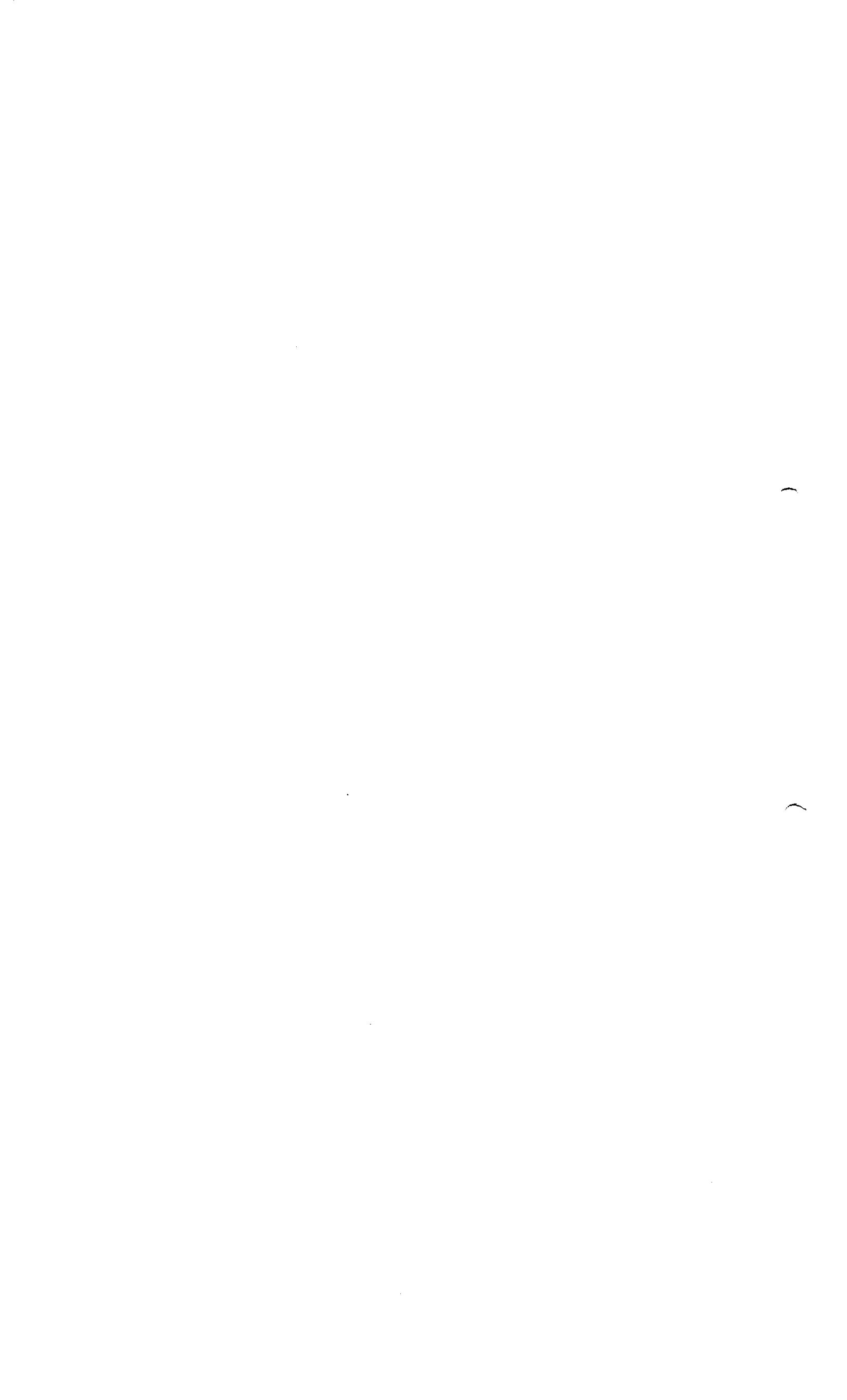
Lote	Tapón de clorobutilo tratado con silicona									
	T0	A +5 °C			A +25 °C			A +25 °C		
		1 mes	3 meses	12 meses	7 días	14 días	1 mes	2 meses		
Formulación mejorada n.º BBo 09-50	22,8 µg/mL	21,2 µg/mL	23,1 µg/mL	22,8 µg/mL	24,1 µg/mL	22,9 µg/mL	24,3 µg/mL	24,3 µg/mL	24,3 µg/mL	24,3 µg/mL
Lote	Tapón de bromobutilo tratado con fluoropolimero									
	T0	A +5 °C			A +25 °C			A +25 °C		
		1 mes	3 meses	12 meses	7 días	14 días	1 mes	2 meses		
Formulación mejorada n.º BBo 09-50	22,8 µg/mL	21,1 µg/mL	22,6 µg/mL	22,7 µg/mL	23,4 µg/mL	23,1 µg/mL	22,9 µg/mL	24,0 µg/mL		
Formulación mejorada n.º BBo 09-51	21,8 µg/mL	20,0 µg/mL	22,4 µg/mL	22,1 µg/mL	21,8 µg/mL	20,8 µg/mL	21,7 µg/mL	24,6 µg/mL		
Formulación mejorada n.º BBo 09-52	20,2 µg/mL	18,9 µg/mL	20,2 µg/mL	21,7 µg/mL	21,0 µg/mL	20,5 µg/mL	20,8 µg/mL	22,5 µg/mL		

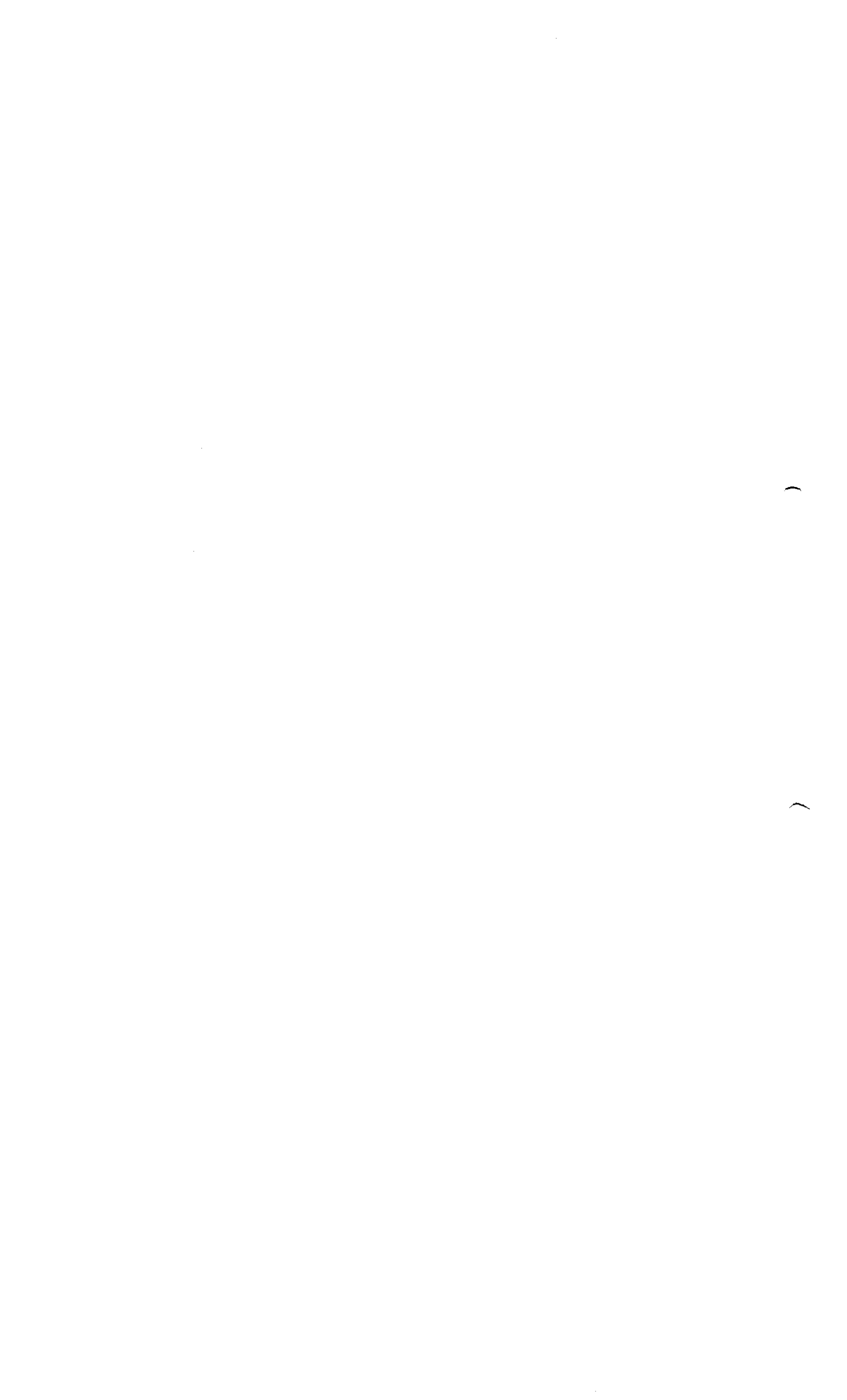
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303350









1.3 Discusión

Estos resultados demuestran que:

- El nivel de adsorción del HBsAg es más elevado durante el almacenamiento en la formulación mejorada llenada en viales con tapones de bromobutilo tratados con fluoropolímero. Esta mejora se ha observado primero en condiciones aceleradas a +25 °C y luego se ha confirmado a +5 °C;
- La estabilidad del PRP-T es idéntica con ambos tipos de tapones, a +5 °C y a +25 °C. De hecho, los datos sobre el PRP no adsorbido y el PRP despolimerizado son equivalentes;
- La calidad de la formulación mejorada llenada en viales con tapones de bromobutilo tratados con fluoropolímero es uniforme. Además, los demás atributos de calidad permanecen estables a lo largo del tiempo, como se expone en la sección 3.2.P.2.2 Producto farmacéutico.

1.4 Conclusión

Teniendo en cuenta estos resultados, se ha elegido el material de bromobutilo tratado con fluoropolímero para los tapones (presentación en vial) y para el tapón-émbolo (presentación en jeringa) de la vacuna Hexaxim.

2 Estudio de compatibilidad

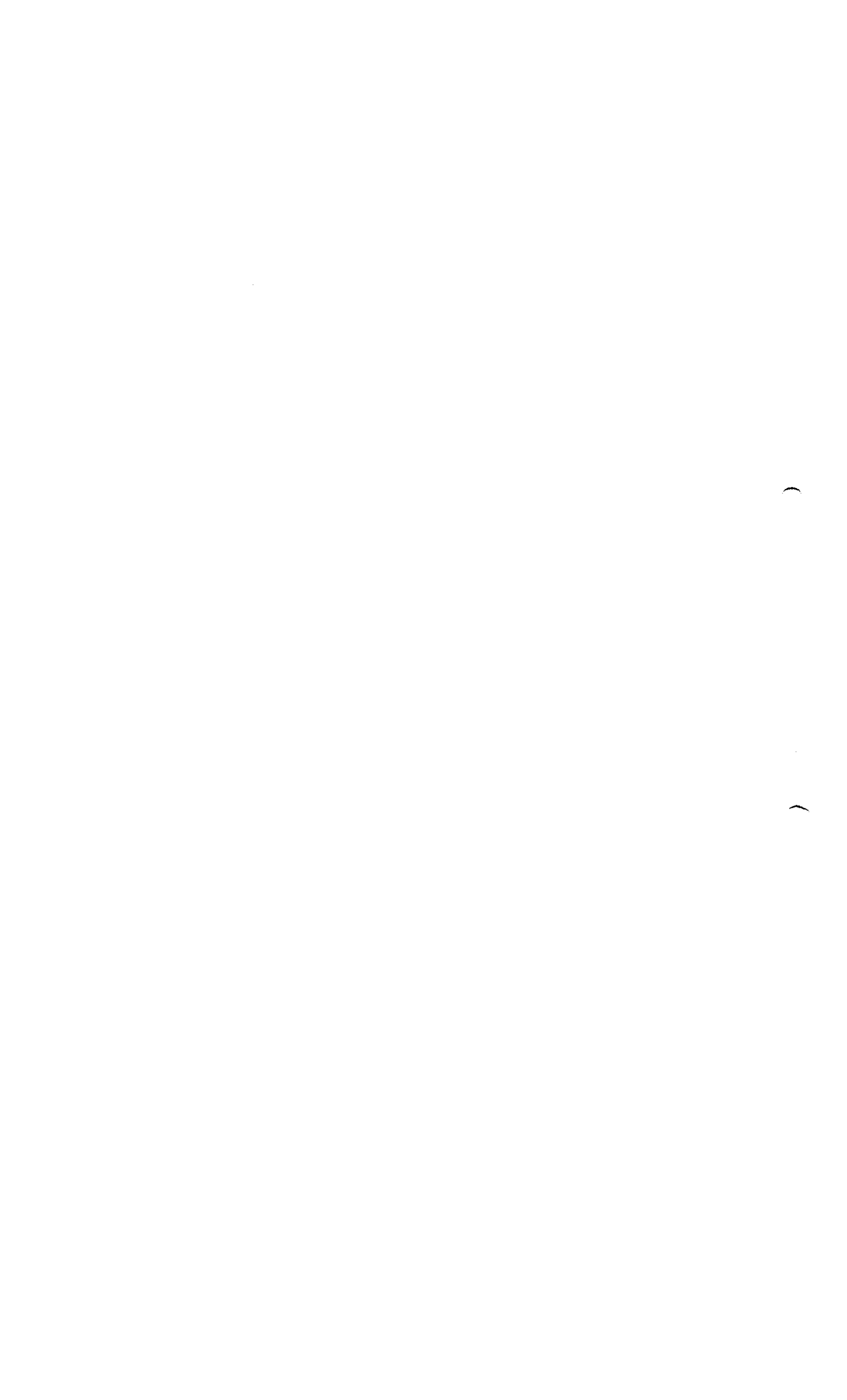
El vidrio de los viales es un vidrio de tipo I que cumple con la edición actual de Ph. Eur. 3.2.1 "Glass containers for pharmaceutical use" [envases de vidrio para uso farmacéutico]. El vidrio de tipo I es un vidrio neutro utilizado habitualmente para los envases de preparados de uso parenteral. Por consiguiente, no se ha llevado a cabo ningún estudio de compatibilidad específico.

El sistema de cierre del envase también está formado por un tapón de elastómero para la presentación en vial y por un capuchón y un tapón-émbolo de elastómero para la presentación en jeringa.

Se ha estudiado la compatibilidad entre la vacuna Hexaxim y los cierres elastoméricos como se indica a continuación:

- Se realizaron pruebas fisicoquímicas siguiendo las recomendaciones de la farmacopea, diseñadas para determinar las características de calidad de los cierres elastoméricos;
- Además de estas pruebas fisicoquímicas, se realizaron estudios para determinar las sustancias extraíbles de cada cierre elastomérico con un disolvente extremo. Luego se realizó una evaluación toxicológica de los elementos detectados;
- Se llevaron a cabo estudios de estabilidad.

A continuación se presenta la información y los resultados de los estudios de compatibilidad completos.





2.1 Presentación en jeringa

2.1.1 Evaluación de la calidad según los requisitos de la farmacopea

- Farmacopea Europea estudio de la calidad

Las pruebas fisicoquímicas realizadas siguiendo las recomendaciones de la farmacopea (Ph. Eur. 3.2.9) se diseñaron para evaluar las propiedades físicas y químicas de los cierres elastoméricos.

Los resultados de estas pruebas se presentan en la tabla 4.

Tabla 4: Resultados de las pruebas llevadas a cabo en el capuchón y en el tapón-émbolo de conformidad con Ph. Eur. 3.2.9

Prueba conforme a Ph. Eur. 3.2.9	Criterios de aceptación	Capuchón (clorobromobutilo)	Tapón-émbolo (bromobutilo*)
Aspecto de la solución	No más opalescente que la suspensión de referencia II	Cumple	Cumple
Coloración (solución de referencia)	Cumple	Cumple	Cumple
Acidez o alcalinidad (mL)	< 0,3 (NaOH)	0,04 (NaOH)	0,05 (NaOH)
Absorbancia (DO máx.)	< 0,2	< 0,2	0,01
Sustancias reductoras (mL)	< 3,0	0,31	0,19
Amonio (ppm)	< 2	< 2	< 2
Zinc extraíble (ppm)	< 5	0,80	< 0,01
Metales pesados extraíbles (ppm)	< 2	< 2	< 2
Residuo en evaporación (mg)	< 2	< 1	0,1
Sulfuros volátiles (mg/20 cm ³)	< 0,154	< 0,154	< 0,02

* Con un tratamiento con fluoropolímero

Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación.

- USP, estudio de la citotoxicidad

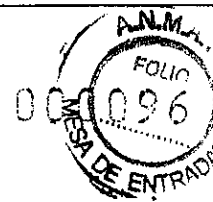
Se llevaron a cabo pruebas biológicas *in vitro* siguiendo el procedimiento establecido en USP <87> "Biological Reactivity Tests, *In Vitro*" [pruebas de reactividad biológica, *in vitro*].

El objetivo de estas pruebas es determinar la reactividad biológica de los cultivos de células de mamíferos tras el contacto con los plásticos elastoméricos y otros materiales poliméricos que estarán en contacto directo o indirecto con el paciente o de extractos específicos preparados a partir de los materiales analizados.

El capuchón y el tapón-émbolo cumplen con los criterios de las pruebas *in vitro*.

00

00



2.1.2 Estudios de sustancias extraíbles

2.1.2.1 Análisis de los datos

Se llevó a cabo un estudio de las sustancias extraíbles del capuchón y del tapón-émbolo utilizando un procedimiento estándar (agua para inyectables y pH neutro). De hecho, los datos sobre las sustancias extraíbles generados con un pH 7 se consideran relevantes para evaluar las posibles sustancias extraíbles del capuchón o del tapón-émbolo de la vacuna Hexaxim, puesto que el pH de esta vacuna se encuentra dentro de este rango.

Las sustancias extraíbles identificadas, junto con sus concentraciones calculadas, en una dosis determinada de vacuna (0,5 mL) se presentan en la tabla 5 para el capuchón de clorobromobutilo y en la tabla 6 para el tapón-émbolo de bromobutilo.

Tabla 5: Concentraciones calculadas de compuestos detectados en el capuchón de clorobromobutilo

Elementos	µg/dosis de 0,5 mL
Aluminio	0,0005
Bromuro	0,0099
Calcio	0,0015
Cloruro	0,0114
Aceite de soja epoxidado	0,0013
Irganox 1010	0,0012
Magnesio	0,0001
Ácido mirístico	0,0002
Ácido palmítico	0,0011
Compuesto polietoxilado	0,004
3-(3,5-di-ter-butil-4-hidroxifenil) ácido propiónico	0,0003
M-7,9-di-ter-butil-1-oxaspiro(4,5)deca-6,9-dien-2,8-diona	0,0004
Aceite de silicona	0,0473
Ácido esteárico	0,0027
Zinc	0,0151

Tabla 6: Concentraciones calculadas de compuestos detectados en el tapón-émbolo de bromobutilo (con un tratamiento de fluoropolímero)

Elementos	µg/dosis de 0,5 mL
Cloruro	0,04
Bromuro	0,15
Fluoruro	0,04
Azufre	0,02





La seguridad de cada uno de estos compuestos se evaluó teniendo en cuenta su nivel en otras vacunas comercializadas, las pautas regulatorias y los datos disponibles de toxicidad, incluyendo la genotoxicidad. Luego, se calculó un nivel seguro de exposición con base en los datos de toxicología correspondientes o, si la información fuera limitada, aplicando los principios pragmáticos del TTC^a.

2.1.2.2 Evaluación toxicológica y conclusión

En la evaluación toxicológica realizada en todas las sustancias extraíbles identificadas para el capuchón de clorobromobutilo y el tapón-émbolo de bromobutilo se tuvieron en cuenta los niveles regulatorios aceptados de excipientes e impurezas, las pautas regulatorias, los datos disponibles de toxicidad y los principios del TTC (cuando no se dispone de datos limitados, incluyendo la genotoxicidad). Se demuestra que es poco probable que los niveles por dosis de sustancias extraíbles identificadas supongan un riesgo para la seguridad humana.

2.2 Presentación en vial

2.2.1 Evaluación de la calidad según los requisitos de la farmacopea

- Farmacopea Europea, estudio de la calidad

Las pruebas fisicoquímicas realizadas siguiendo las recomendaciones de la farmacopea (Ph. Eur. 3.2.9) se diseñaron para evaluar las propiedades físicas y químicas de los cierres elastoméricos.

Los resultados de estas pruebas se presentan en la tabla 7.

Tabla 7: Resultados de las pruebas químicas llevadas a cabo en el tapón de conformidad con Ph. Eur. 3.2.9

Prueba conforme a Ph. Eur. 3.2.9	Criterios de aceptación	Tapón (bromobutilo*)
Aspecto de la solución	No más opalescente que la suspensión de referencia II	Cumple
Coloración (solución de referencia)	Cumple	Cumple
Acidez o alcalinidad (mL)	< 0,3 (NaOH)	0,10 (NaOH)
Absorbancia (DO máx.)	< 0,2	0,012
Sustancias reductoras (mL)	< 3,0	0,18
Amonio (ppm)	< 2	< 2
Zinc extraíble (ppm)	< 5	< 0,01
Metales pesados extraíbles (ppm)	< 2	< 2
Residuo en evaporación (mg)	< 2	0,02
Sulfuros volátiles (mg/20 cm ²)	< 0,154	< 0,02

* Con un tratamiento con fluoropolímero

^a El TTC (umbral de preocupación toxicológica) es un instrumento pragmático de evaluación del riesgo desarrollado por la industria farmacéutica para establecer un umbral para la aceptación de impurezas genotóxicas en los medicamentos considerando una exposición a lo largo de toda la vida.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Las pruebas funcionales se realizan según Ph. Eur. 3.2.9; en la tabla 8 se presentan los resultados del lote 628001 a manera de ejemplo.

Tabla 8: Resultados de las pruebas funcionales llevadas a cabo en el tapón de conformidad con Ph. Eur. 3.2.9; lote 628001

Prueba conforme a Ph. Eur. 3.2.9	Criterios de aceptación	Tapón (bromobutilo*)
Penetrabilidad	< 10 N	3,3
Fragmentación	< 5	0

* Con un tratamiento con fluoropolímero

Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación.

- USP, estudio de la citotoxicidad

Se llevaron a cabo pruebas biológicas *in vitro* siguiendo el procedimiento establecido en USP <87> "Biological Reactivity Tests, *In Vitro*" [pruebas de reactividad biológica, *in vitro*].

El objetivo de estas pruebas es determinar la reactividad biológica de los cultivos de células de mamíferos tras el contacto con los plásticos elastoméricos y otros materiales poliméricos que estarán en contacto directo o indirecto con el paciente o de extractos específicos preparados a partir de los materiales analizados.

El tapón cumple los requisitos de las pruebas *in vitro*.

2.2.2 Estudios de sustancias extraíbles

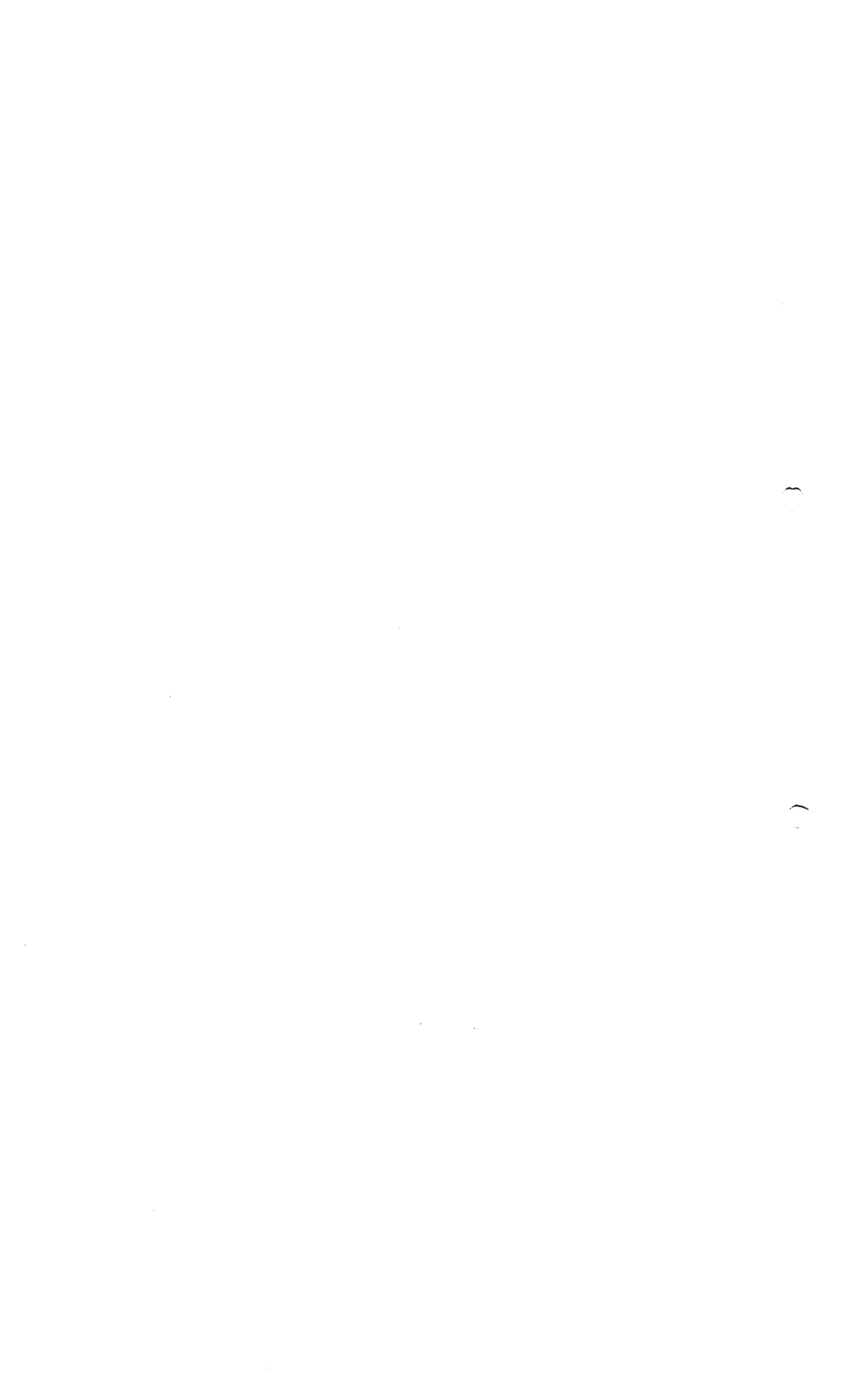
2.2.2.1 Análisis de los datos

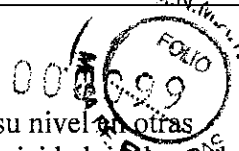
Se llevó a cabo un estudio de las sustancias extraíbles del tapón utilizando un procedimiento estándar (agua para inyectables y pH neutro). De hecho, los datos sobre las sustancias extraíbles generados con un pH de 7 se consideran relevantes para evaluar las posibles sustancias extraíbles del tapón de la vacuna Hexaxim, puesto que el pH de esta vacuna se encuentra dentro de este rango.

Las sustancias extraíbles identificadas, junto con sus concentraciones calculadas, en una dosis determinada de vacuna (0,5 mL) se presentan en la tabla 9 para el tapón de bromobutilo.

Tabla 9: Concentraciones calculadas de elementos detectados en el tapón de bromobutilo (con un tratamiento de fluoropolímero)

Elementos	µg/dosis de 0,5 mL
Sílice/Silicona	0,21
Fluoruro	0,21
Metil isobutil cetona	0,09





La seguridad de cada uno de estos compuestos se evaluó teniendo en cuenta su nivel en otras vacunas comercializadas, las pautas regulatorias y los datos disponibles de toxicidad, incluyendo la genotoxicidad. Luego, se calculó un nivel seguro de exposición con base en los datos de toxicología relevantes o, si la información fuera limitada, aplicando los principios pragmáticos del TTC^a.

2.2.2.2 Evaluación toxicológica y conclusión

En la evaluación toxicológica realizada en todas las sustancias extraíbles identificadas en el tapón de bromobutilo se tuvieron en cuenta los niveles regulatorios aceptados de excipientes e impurezas, las pautas regulatorias, los datos disponibles de toxicidad y los principios del TTC (cuando no se dispone de datos limitados, incluyendo la genotoxicidad). Se demuestra que es poco probable que los niveles por dosis de sustancias extraíbles identificadas supongan un riesgo para la seguridad humana.

2.3 Estudio de estabilidad

Se han iniciado estudios de estabilidad (que se presentan en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones sobre la estabilidad) en los lotes (formulación mejorada) llenados en viales y en jeringas con los correspondientes cierres elastoméricos (tapón o tapón-émbolo de bromobutilo tratado con fluoropolímero).

Estos estudios se han realizado en condiciones de almacenamiento normales ($+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$) durante 36 meses y en condiciones aceleradas ($+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) durante 6 meses.

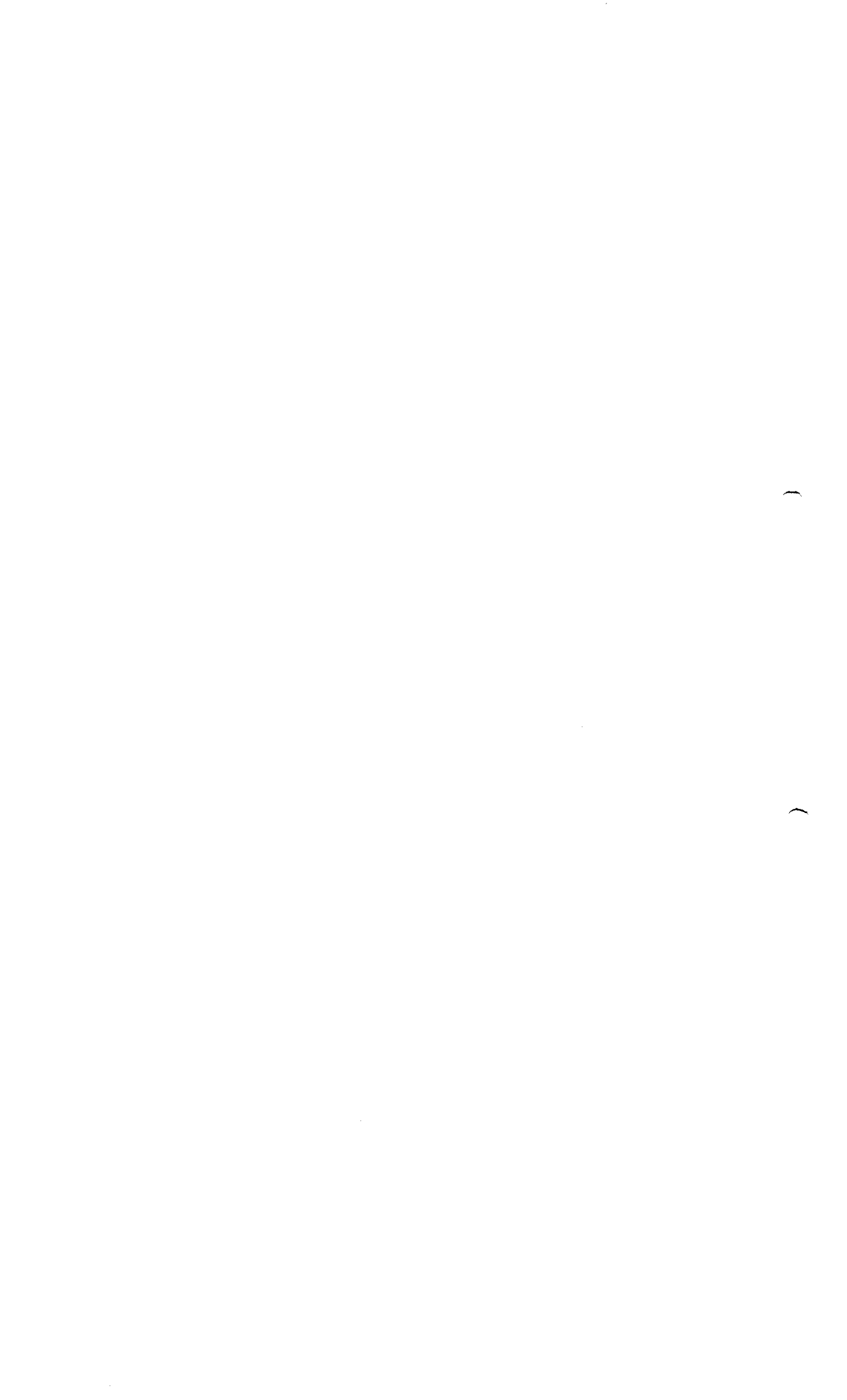
Los resultados disponibles (que se presentan en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad) cumplen los criterios de aceptación.

2.4 Conclusión general

Todos los resultados presentados anteriormente (pruebas fisicoquímicas y biológicas, estudios de sustancias extraíbles y estudios de estabilidad disponibles) demuestran la compatibilidad entre la vacuna Hexaxim y el sistema de cierre del envase elegido.

El cambio del sistema de cierre del envase entre la formulación inicial y la formulación mejorada se ha tenido en cuenta en el estudio de comparabilidad presentado en la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración. Este estudio demuestra que los atributos de calidad de los lotes de producto llenado con la formulación inicial (con tapones/tapones-émbolos de clorobromobutilo o clorobutilo tratados con silicona) y los lotes de producto llenado con la formulación mejorada (con tapones/tapones-émbolos de bromobutilo con tratamiento con fluoropolímero) son muy similares.

^a El TTC (umbral de preocupación toxicológica) es un instrumento pragmático de evaluación del riesgo desarrollado por la industria farmacéutica para establecer un umbral para la aceptación de impurezas genotóxicas en los medicamentos considerando una exposición a lo largo de toda la vida.



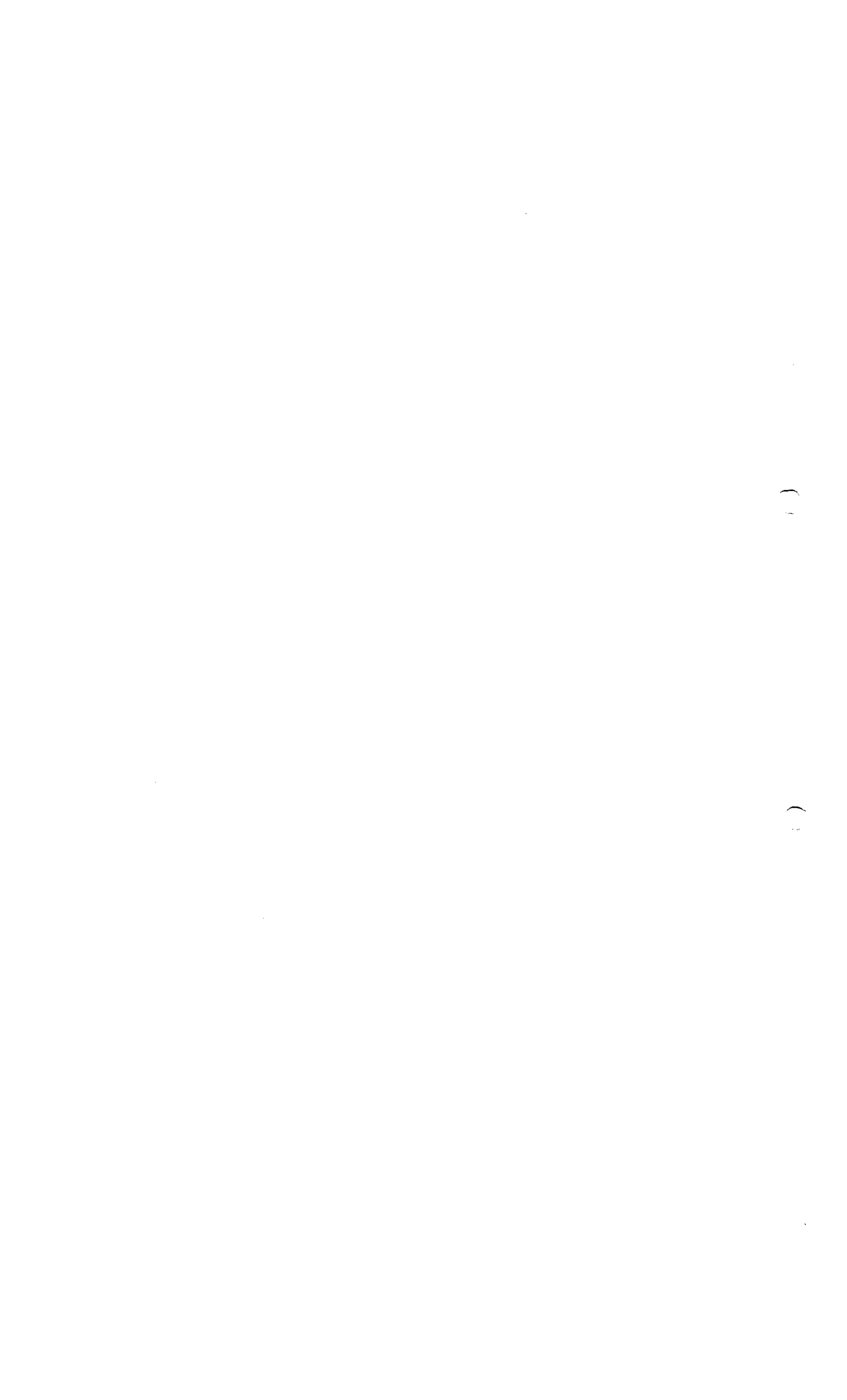


3.2.P.3.2

Fórmula del Lote


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Sección 3.2.P.3.2 - Fórmula del lote

Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción

1 Fórmula del lote

La fórmula del lote de producto final a granel (PFAG) se adapta en función de la titulación de los seis lotes de principios activos.

En la tabla 1 se proporciona un ejemplo de la fórmula típica para un lote de 250 litros.

Tabla 1: Ejemplo de fórmula de elaboración para 250 litros de producto final a granel de Hexaxim (número de lote FDV01420)

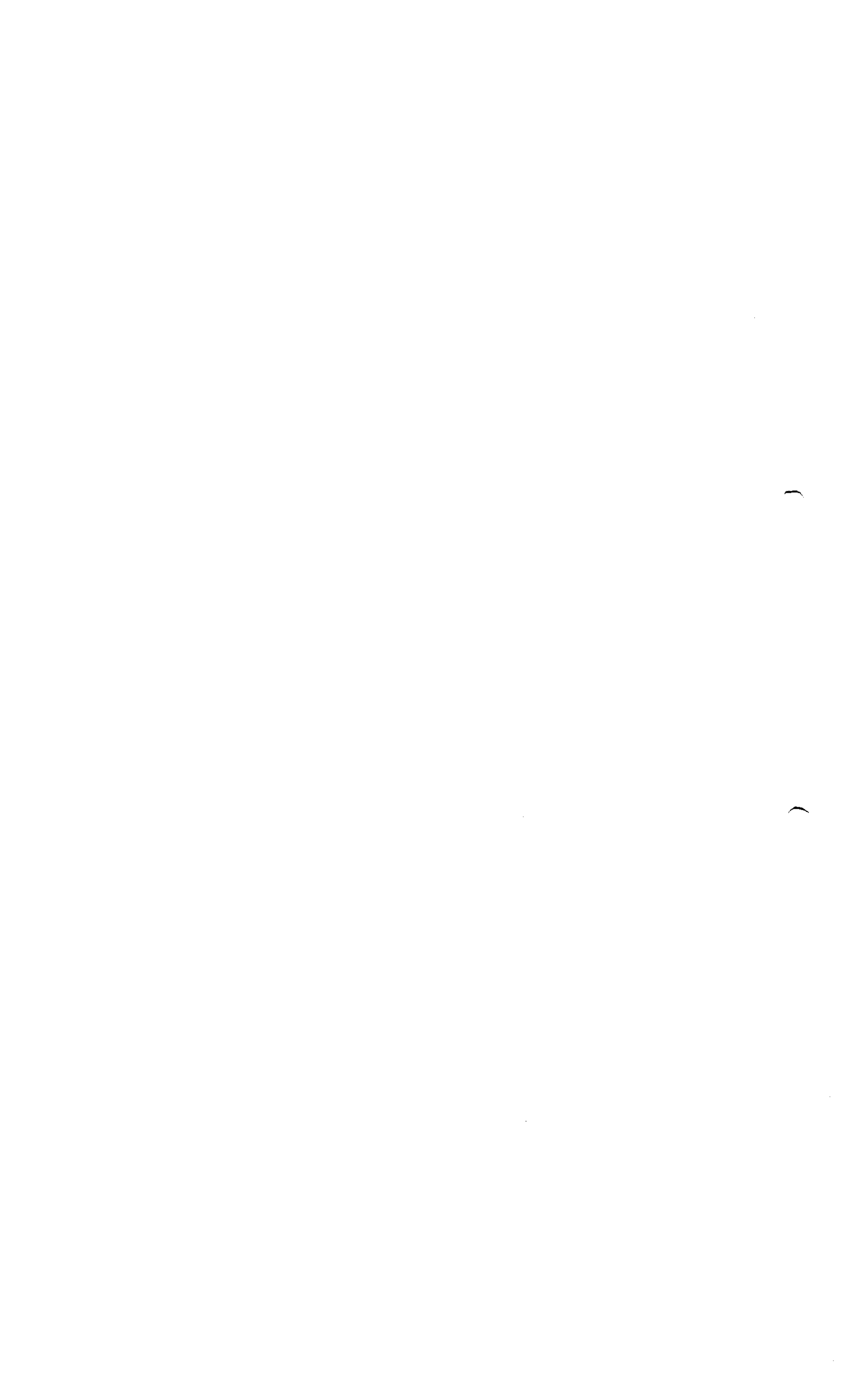
Componentes	Cantidades
Principios activos	
Toxoide diftérico purificado (PDT)	2,727 L
Toxoide tetánico purificado (PTT)	1,111 L
Toxoide pertúsico purificado (PTxd)	18,553 L
Hemaglutinina filamentosa purificada (FHA)	17,278 L
Trivalente concentrado de poliomielitis inactivada	50,000 L
Antígeno de superficie de la hepatitis (HBsAg)	3,380 L
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica (PRPT)	31,154 L
Excipientes	
Suspensión de gel de hidróxido de aluminio	35,462 L
Tampones - Hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato de potasio - Aminoácidos esenciales - Trometamol y sacarosa	51,269 L
Agua para inyectables	c.s.p. 250 L

2 Tamaño del lote

Tamaño de los lotes de producto final a granel (PFAG) de Hexaxim

El tamaño de los lotes de producto final a granel es de 50 a 250 litros.

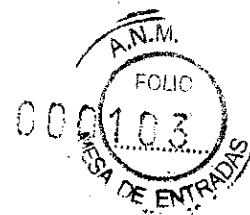
Un lote de PFAG se distribuye en el número adecuado de envases de llenado.



Tamaño del lote de producto llenado (PL) de Hexaxim

Con un lote de PFAG de un máximo de 250 litros teóricamente se pueden llenar un total de:

- 500.000 viales que corresponderían a uno o varios lotes de producto llenado de tamaño variable en función de la capacidad de los equipos de producción;
- O bien 500.000 jeringas que corresponderían a uno o varios lotes de producto llenado de tamaño variable en función de la capacidad de los equipos de producción.

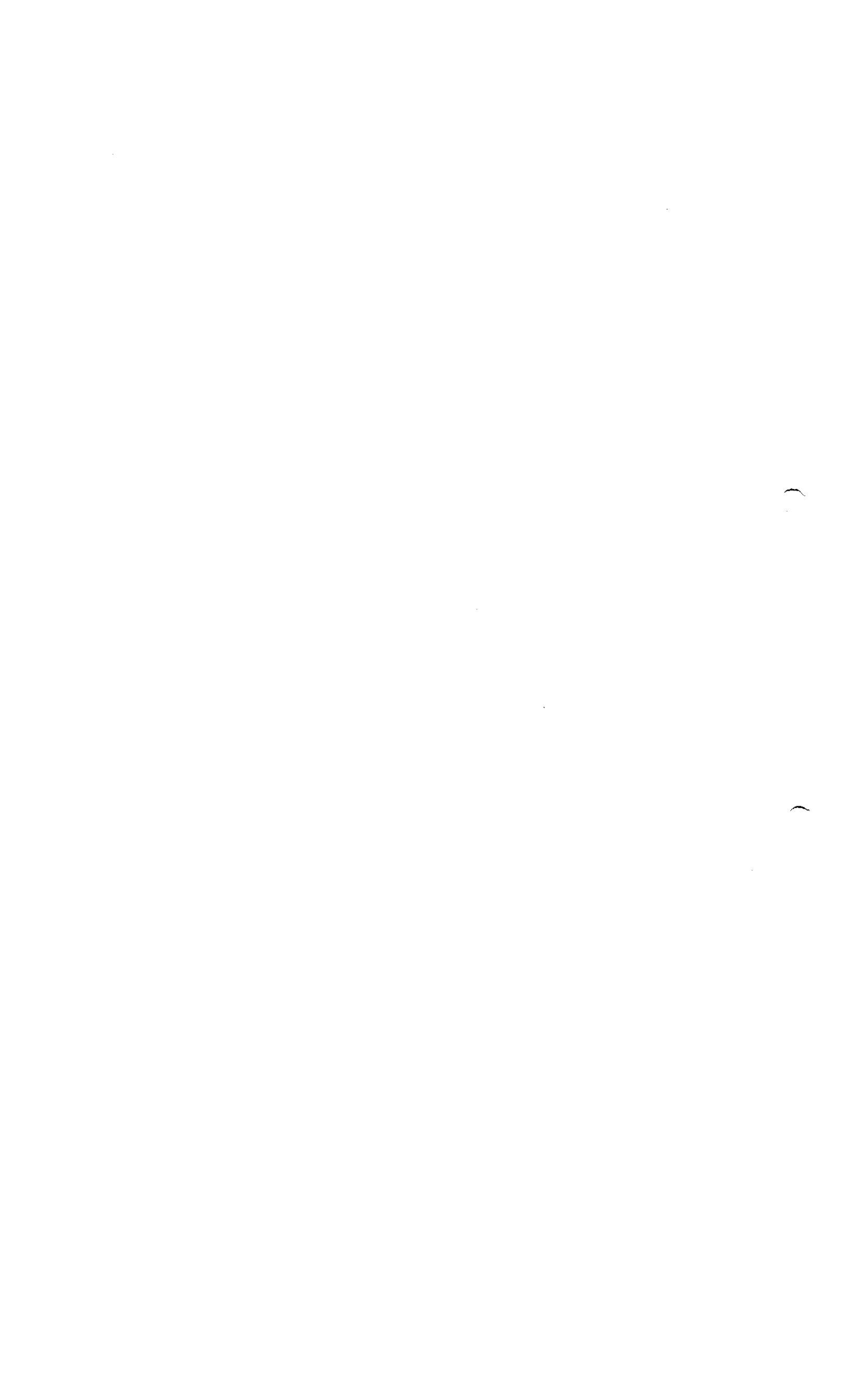


3.2.P.1

Descripción y Composición del Producto Farmacéutico


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Sección 3.2.P.1 - Descripción y composición del producto farmacéutico

Lista de las abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción

1 Descripción del producto medicinal

La vacuna Hexaxim es una formulación líquida sin conservantes de administración intramuscular que combina hidróxido de aluminio como adyuvante y los seis principios activos siguientes:

- Toxoide diftérico purificado (PDT);
- Toxoide tetánico purificado (PTT);
- Antígenos pertúsicos de dos componentes (toxoides pertúsicos purificados y hemaglutinina filamentosa purificada);
- Trivalente concentrado de virus de la poliomielitis inactivado;
- Antígeno de superficie de hepatitis B;
- Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con proteína tetánica.

La vacuna se presenta en viales o jeringas sin aguja, de vidrio tipo I, monodosis.

La vacuna Hexaxim cumple las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (TRS 800 modificada) y la monografía 2067 de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.).

2 Composición

A continuación se describe la composición cuantitativa de la vacuna Hexaxim por dosis humana de 0,5 mL.

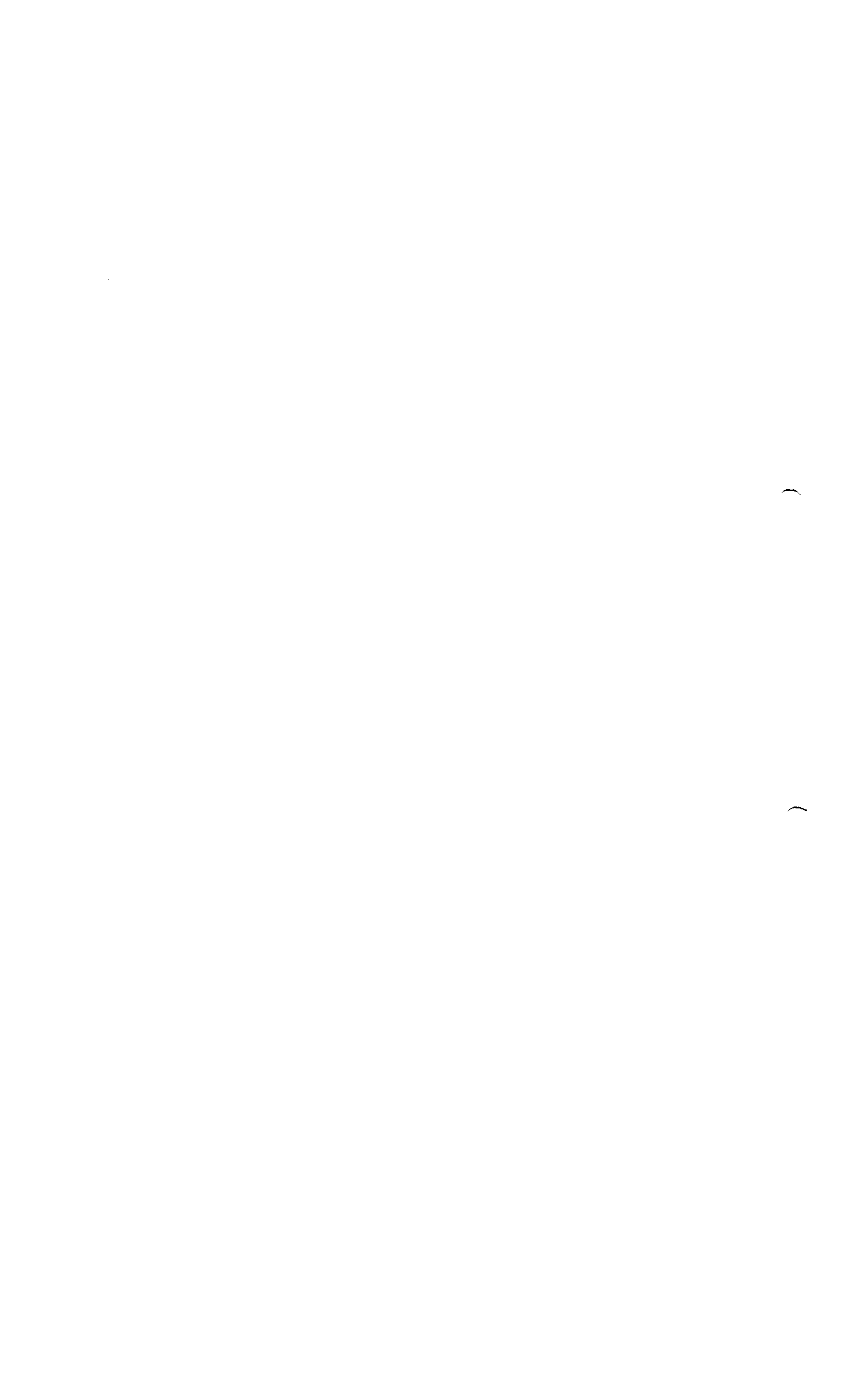




Tabla 1: Composición de la vacuna Hexaxim, por dosis humana de 0,5 mL

Componentes*	Cantidad por dosis (0,5 mL)	Función	Referencia a la norma
PRINCIPIOS ACTIVOS			
Toxoide diftérico	30 Lf ($\geq 20 IU^\dagger$)	Principio activo	Monografía 0443 de la Ph. Eur.
Toxoide tetánico	10 Lf ($\geq 40 UI^\dagger$)	Principio activo	Monografía 0452 de la Ph. Eur.
Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>		Principio activo	Monografía 1356 de la Ph. Eur.
Toxoide pertúsico	25 µg		
Hemaglutinina filamentosa	25 µg		
Poliovirus (inactivado)‡:		Principio activo	Monografía 0214 de la Ph. Eur.
Tipo 1 (Mahoney)	40 UD§		
Tipo 2 (MEF-1)	8 UD§		
Tipo 3 (Saukett)	32 UD§		
Antígeno de superficie de hepatitis B**	10 µg	Principio activo	Monografía 1056 de la Ph. Eur.
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (fosfato de polirribosil ribitol) conjugado con proteína tetánica (PRP-T)	12 µg 18-30 µg	Principio activo	Monografía 1219 de la Ph. Eur.
EXCIPIENTES			
Hidróxido de aluminio, hidratado, para adsorción	0,6 mg Al ³⁺	Adyuvante	Monografía 1664 de la Ph. Eur.
Tampones	15 mg	Neutralización y ajuste de osmolalidad	Monografía 0118 de la Ph. Eur. Monografía 0920 de la Ph. Eur. Método interno Vea la sección 3.2.P.4.1 Especificaciones Monografía 1053 de la Ph. Eur. Monografía 0204 de la Ph. Eur.
Hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato de potasio			
Aminoácidos esenciales††			
Trometamol y sacarosa			
Agua para inyectables	Hasta 0,5 mL	Diluyente	Monografía 0169 de la Ph. Eur.

* Se puede utilizar NaOH, ácido acético o HCl para el ajuste del pH. Estos componentes solo están presentes en cantidades mínimas.

† Como límite inferior de confianza (p=0,95)

‡ Elaborado en células Vero

§ O cantidad equivalente de antígenos determinada por un método inmunoquímico apropiado

** Elaborado en células de la levadura *Hansenula polymorpha* por tecnología de ADN recombinante

†† Aminoácidos esenciales, entre ellos la L-fenilalanina

