



- Si se observa que un material de inicio no cumple con las especificaciones (producto 'matriz', material de acondicionamiento), debe iniciarse un proceso de reclamo con el proveedor involucrado, si fue un error del proveedor lo que causó el desvío.
- Si fue un error de acondicionamiento lo que causó la falla de calidad, el producto debe reacondicionarse (dentro de lo posible) o destruirse.
- El reacondicionamiento, luego de una evaluación exhaustiva de los riesgos, solo puede ser aprobado por la Persona Calificada si la calidad del producto terminado no se ve en peligro y cumple con los requisitos de calidad. El reacondicionamiento debe realizarse basándose en un procedimiento predefinido y aprobado, y debe quedar documentado.
- La destrucción de los productos en incumplimiento puede realizarse cumpliendo con todas las reglamentaciones vigentes. Los materiales peligrosos pueden transferirse a una compañía que tenga licencia autorizada para su destrucción. La documentación de la destrucción es responsabilidad de la compañía socia contratada.

6. SISTEMA Y ACTIVIDADES DE GARANTÍA DE CALIDAD, PROCEDIMIENTOS PARA LA LIBERACIÓN DE PRODUCTOS TERMINADOS

6.1 Actividades de garantía de calidad en la planta


- Verificación de calidad de los productos terminados ingresantes
- Monitoreo de las condiciones de almacenamiento en el almacenamiento a temperatura ambiente y refrigerado
- Aprobación de las especificaciones de acondicionamiento y las normas de acondicionamiento
- Análisis y liberación de los componentes del acondicionamiento
- Análisis de los productos terminados reacondicionados y liberación de calidad
- Presentaciones relativas a las licencias de exportación / importación de narcóticos
- Manipulación de registradores de datos de temperatura para el transporte de productos sensibles
- Calificación del transporte con cadena de frío
- Capacitación para los operadores de depósito y el personal de acondicionamiento
- Verificación de calidad de los productos medicinales en investigación ingresantes
- Verificación de calidad de los productos medicinales en investigación despachados en un 100%
- Liberación de los productos medicinales en investigación
- Liberación de los productos a granel
- Liberación de los productos provenientes de plantas externas a la UE (de terceros)

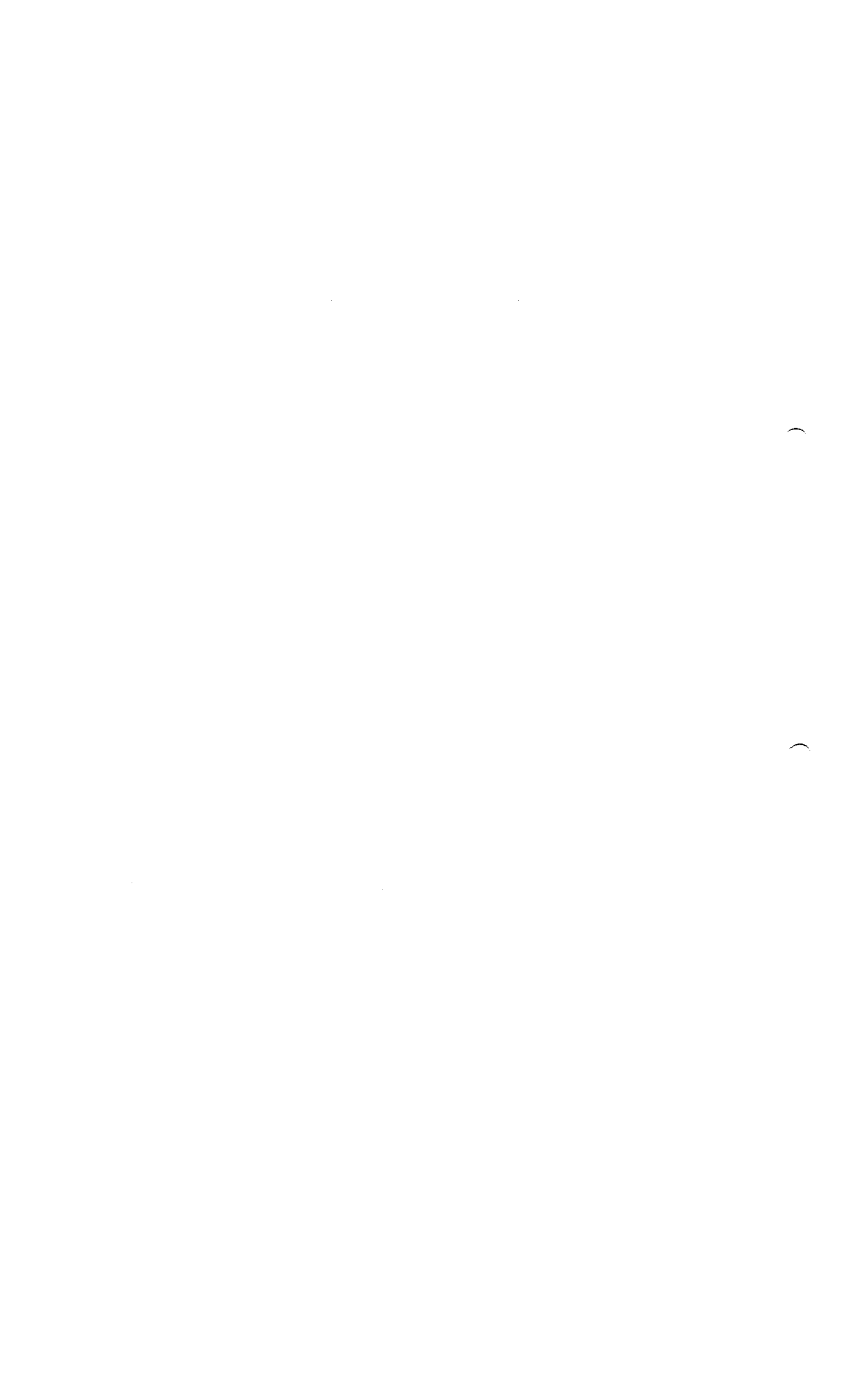
6.2 Revisión de la documentación de lote y libb de productos reacondicionados

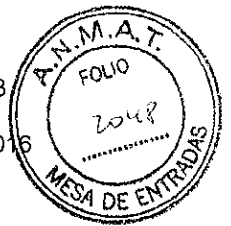
- Aprobación de los componentes del acondicionamiento impresos con n.º de lote, fecha de elaboración y fecha de vencimiento
- Control de las salas/el despeje de las líneas
- Revisión y liberación de los registros de lote de acondicionamiento
- Liberación final de los productos reacondicionados en CEP-SAP
- Declaración escrita de cumplimiento de las BPM
- Declaración de la Persona Calificada cuando lo requieran las autoridades

6.3 Participación en la preparación, revisión y distribución de los documentos

- Evaluación de riesgo de todas las actividades de la planta con productos terminados (sistema online Phenix, módulo de riesgo)
- Monitoreo del desempeño de calidad de toda la planta (informes mensuales de KPI de calidad)
- Revisión anual de producto de los productos terminados reacondicionados
- Investigación de los desvíos y las acciones correctivas y preventivas (Phenix, módulo de eventos y CAPA)
- Manejo de reclamos, informes en el sistema online de reclamos técnicos farmacéuticos


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





- Auditoría de proveedores y vendedores
- Documentos de capacitación
- Establecimiento de Acuerdos Técnicos y de Calidad con los mercados y las plantas de elaboración

7. ELABORACIÓN Y ANÁLISIS CONTRATADOS

En el caso de que se organice una elaboración contratada, debe firmarse un contrato que cubra las tareas / los servicios dados y defina claramente las obligaciones de la compañía y del socio contratista, de acuerdo con las directivas de Sanofi Aventis, y que utilice el tipo adecuado de plantilla implementado por la organización de IQC. La responsabilidad por la liberación de los productos sigue en manos de la Persona Calificada de Sanofi Aventis Zrt. En casos justificados, el contrato puede extenderse hasta la liberación también, pero la responsabilidad sobre los productos sigue siendo de la compañía incluso en este caso.

8. DISTRIBUCIÓN

8.1 Descripción de las prácticas de almacenamiento y distribución

Lugares de almacenamiento:

- Los materiales de acondicionamiento se almacenan en una parte cerrada del depósito dedicada a los componentes impresos del acondicionamiento.
- Los materiales de acondicionamiento no impresos se almacenan en áreas separadas de los productos terminados para la venta.
- Los productos terminados se almacenan en el almacenamiento de productos terminados (en estantes altos).
- Los productos y materiales de descarte se almacenan en un almacenamiento cerrado para residuos etiquetados con una etiqueta roja.

Adquisición de materiales para almacenamiento:

Sólo los operadores que cuentan con una autorización por escrito pueden realizar el proceso.


Verificación del estado de los productos: La gestión del inventario y las operaciones dentro del depósito están controladas (incluyendo el estado) mediante códigos de barra escaneados, a fin de minimizar el error humano.

8.2 Registros de distribución

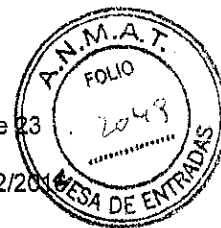
Las cantidades enviadas, las fechas de envío y otros datos referidos a la distribución quedan registrados en el sistema CEP-SAP. Estos datos pueden consultarse basándose en el número de factura y el nombre del producto. El nombre y la dirección de los clientes están registrados en la base de datos de clientes de SAP. El documento impreso por la Persona Calificada en el momento del envío es la planilla de entrega.

9. RECLAMOS

Los reclamos se reciben de los clientes (de otros países y del mercado nacional) en Servicio al Cliente o en Garantía de Calidad. Se derivan al Farmacéutico de GC (Distribución) encargado de manejar los reclamos, quien lleva un registro, inicia o encarga una investigación, y en última instancia toma la decisión de cerrar el reclamo. El Farmacéutico de GC mantiene a la gerencia de ventas (nacionales y de exportación) informada sobre la decisión.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





Los reclamos recibidos por los lotes reacondicionados son investigados por GC de Elaboración. El informe final se envía al Farmacéutico de GC, que lo maneja como se describió anteriormente.

El Farmacéutico de GC abre un archivo sobre cada reclamo. Todos los reclamos que afecten la calidad del producto se registran por separado. Las decisiones y las acciones derivadas de los reclamos deben quedar documentadas; los documentos deben adjuntarse a los registros del lote en cuestión y no pueden destruirse.

Los reclamos referidos a productos medicinales en investigación son recibidos del ejecutivo responsable de Reclamos o IPM. Se registran y se investigan de acuerdo con el procedimiento correspondiente. El informe del reclamo se envía a IMP y/o al ejecutivo de Reclamos.

10. RETIRO DE PRODUCTOS DEL MERCADO

Autoridades: OGYI y las autoridades locales de los mercados de exportación pueden indicar un retiro de productos del mercado como seguimiento de los reclamos sobre calidad de un producto y su aplicación.

Los reclamos por los cuales puede realizarse un retiro del mercado también pueden provenir de otras fuentes:

- **Empresa:** En caso de reconocer fallas ocultas que no se conocían al momento de la comercialización y que pudieran poner en peligro a los pacientes, o reducir su confianza en el fármaco en cuestión. Informar la observación de una falla oculta a Garantía de Calidad es responsabilidad de todos los empleados y departamentos de la empresa.
- **Cliente:** Cualquier departamento recibe reclamos de los lotes comercializados. Garantía de Calidad tiene que estar al tanto y reenvía el informe a las autoridades
- **Reclamo del fabricante o del distribuidor:** Los desvíos de calidad que identifiquen deben ser informados a las autoridades pertinentes, realizando en paralelo una propuesta de retiro del mercado.

El retiro de productos del mercado nacional sólo puede ser iniciado por la autoridad pertinente, OGYI.

OGYI envía la decisión de retirar un producto al mayorista. El mayorista debe reenviar la notificación a las plantas. OGYI publica además la decisión de retirar el producto en su página web (www.ogyi.hu). La notificación para los involucrados en el suministro del fármaco a los habitantes y a los hospitales se realiza por medio del sistema de farmacéuticos de ÁNTSZ.

La decisión escrita del retiro de un producto siempre debe reenviarse a Garantía de Calidad de Distribución, que realiza los arreglos para el retiro del producto. GC hace un registro al recibir la notificación y utiliza el texto del documento original para preparar una notificación análoga.

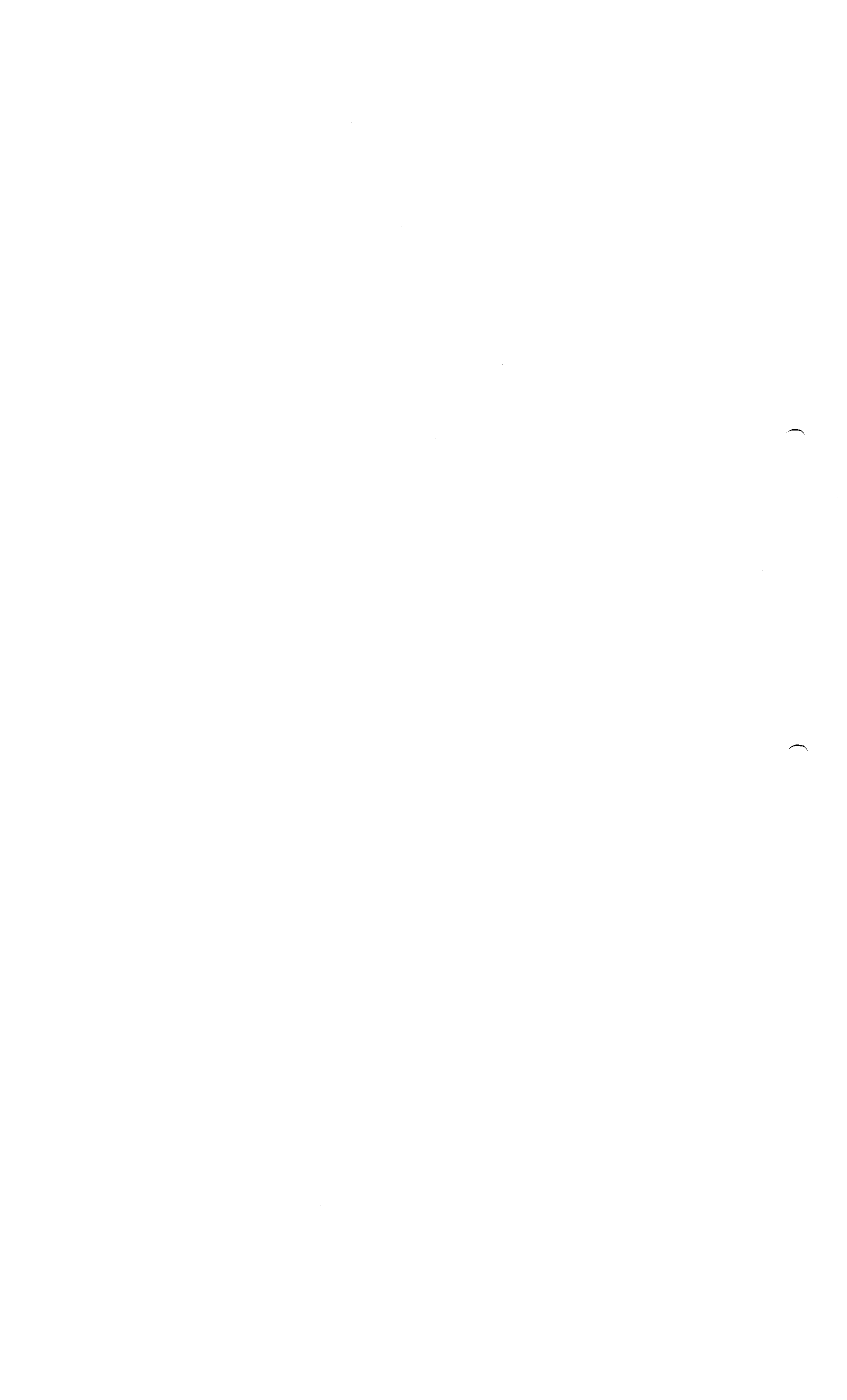
La forma de las medidas se define según la urgencia del retiro del producto, y son las siguientes:

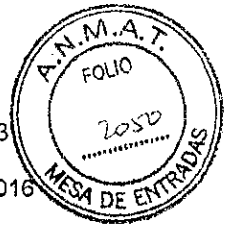
- Por teléfono (se requiere una confirmación posterior mediante un mensaje escrito)
- Por fax, por carta o por correo electrónico

El mayorista debe llevar registro de los números de teléfono y de fax y las direcciones de sus clientes (base de datos de clientes de CEP-SAP). Basándose en los registros realizados por número de lote y cliente, cada cliente recibe una notificación con referencia a la devolución y al plazo límite (6-8 semanas). En paralelo, los fármacos restantes deben separarse de los productos que están aptos para la venta, y se conservan en cuarentena por producto y por número de lote.

El producto retirado del mercado y devuelto al mayorista también debe almacenarse en cuarentena. Los productos devueltos en el sistema de CEP-SAP se almacenan automáticamente en el estado S, con lo

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





cual resulta imposible su venta. Los farmacéuticos de GC del mayorista deben enviar la notificación de los productos devueltos a OGYI.

Si un mayorista no comercializa un producto incluido en la notificación de OGYI, debe informárselo a OGYI.

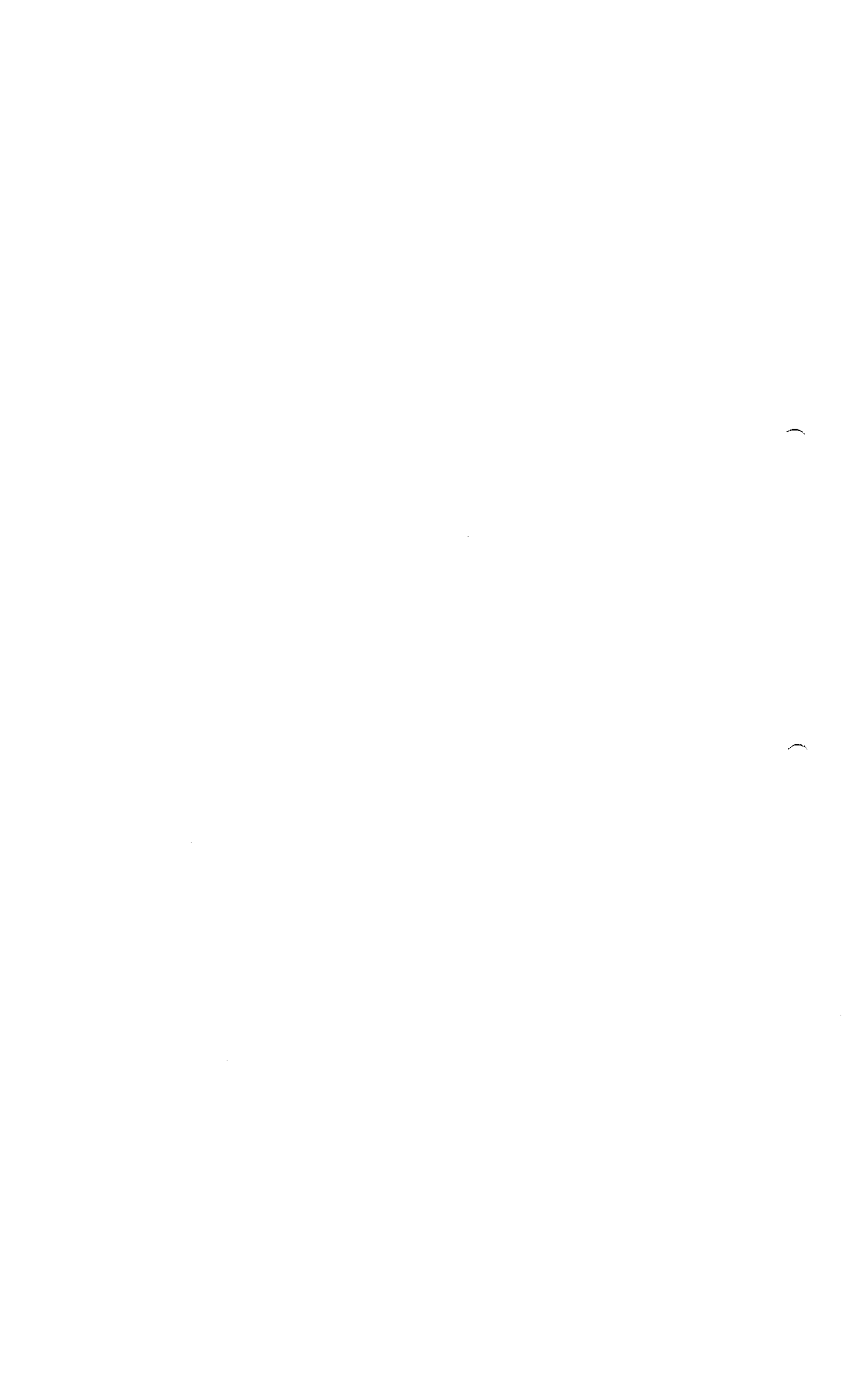
GC de BLDP, siguiendo los requisitos de Calidad Industrial y Cumplimiento, realiza en forma anual el denominado simulacro de retiro del mercado –como calificación, con un protocolo preliminar y un informe de los resultados– por separado para los productos farmacéuticos comunes y las vacunas, para verificar que todo esté preparado para un posible retiro del mercado.

Un retiro relacionado con productos medicinales en investigación se maneja de acuerdo con las instrucciones obtenidas de IPM.

BLDP contribuye al proceso de retiro del mercado brindando una conciliación completa del producto medicinal en investigación involucrado, y realiza las actividades de recepción/entrega/segregación de acuerdo con las decisiones tomadas por el Comité.



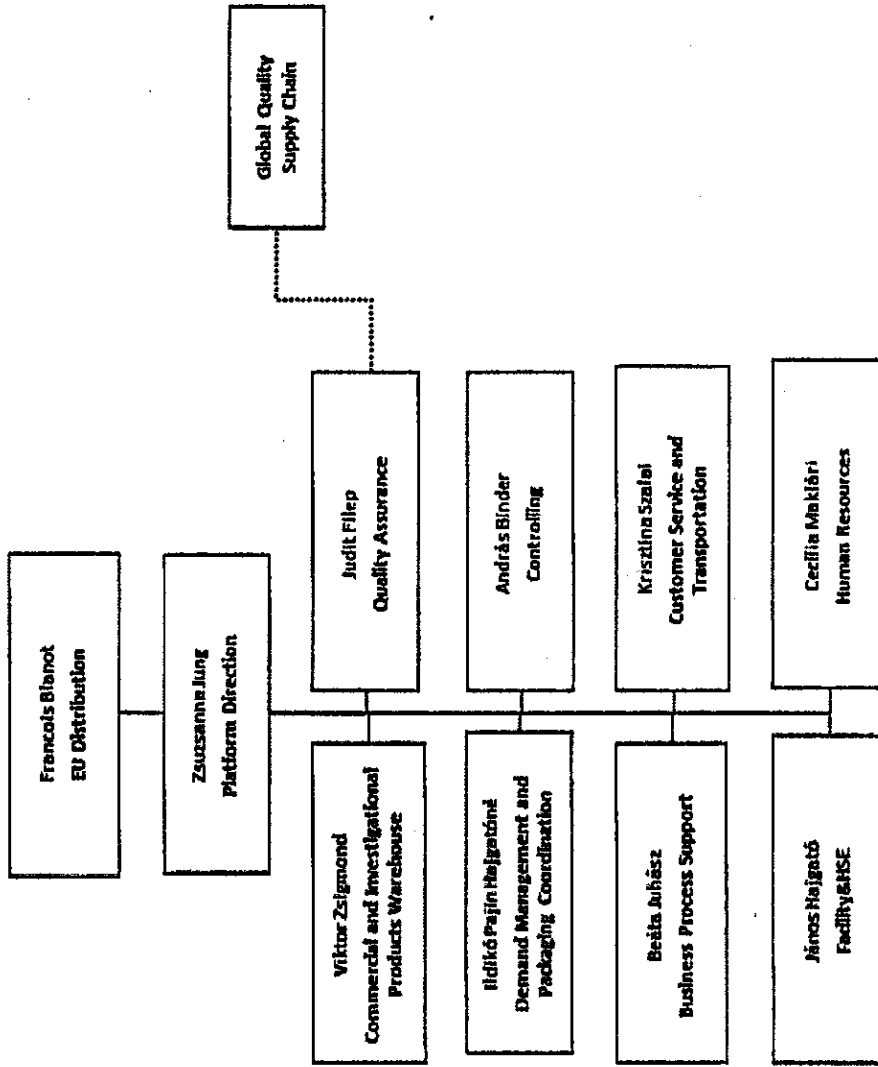
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Attachment 1 – Organizational Chart of Budapest Logistic and Distribution Platform

Budapest Logistics and Distribution Platform



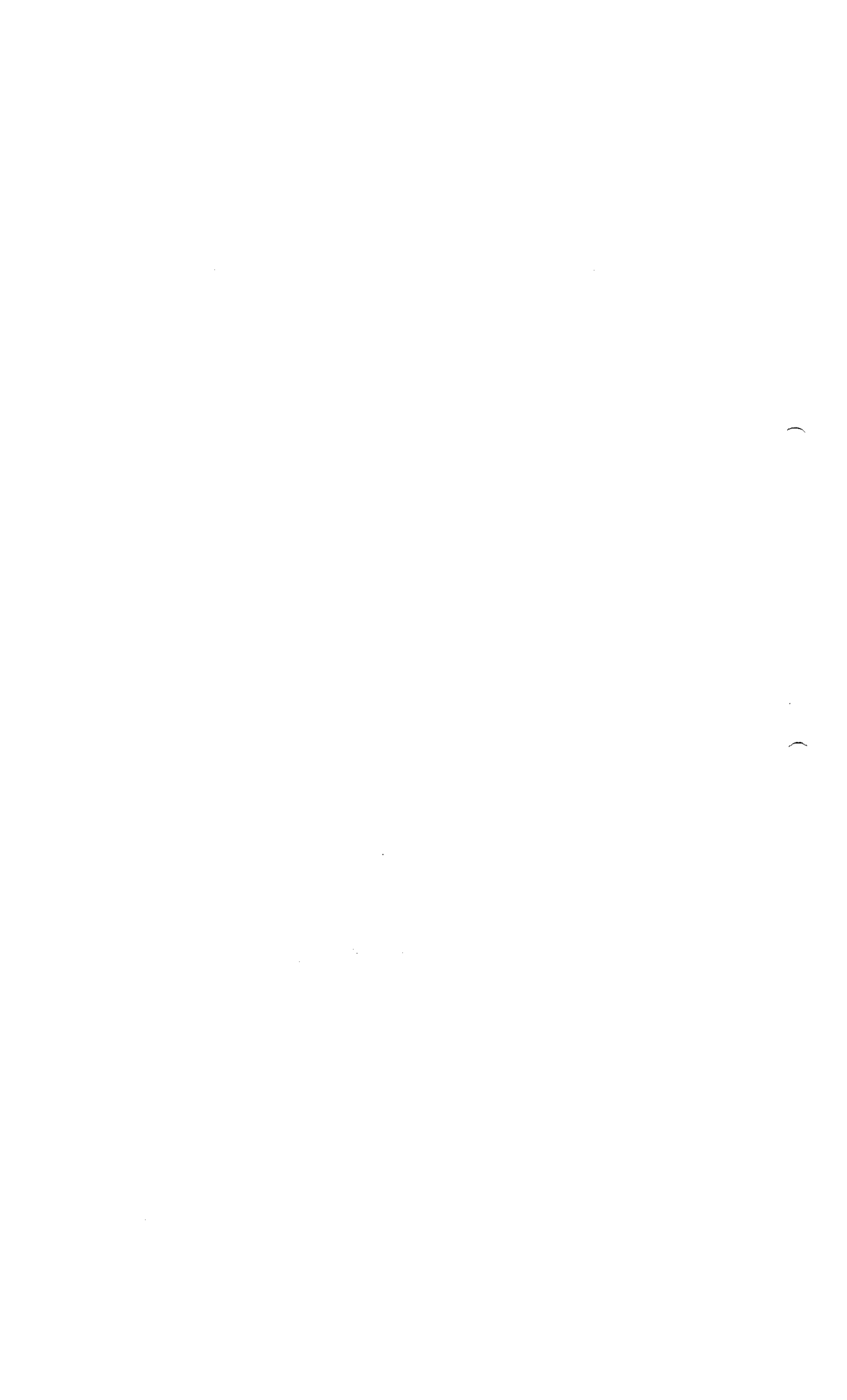
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

Accessed by: KOROGHLI Lydia

Access date: 09 juin 2016 10:58:00

Document ID: RA_1354792

Document Version: 2.0

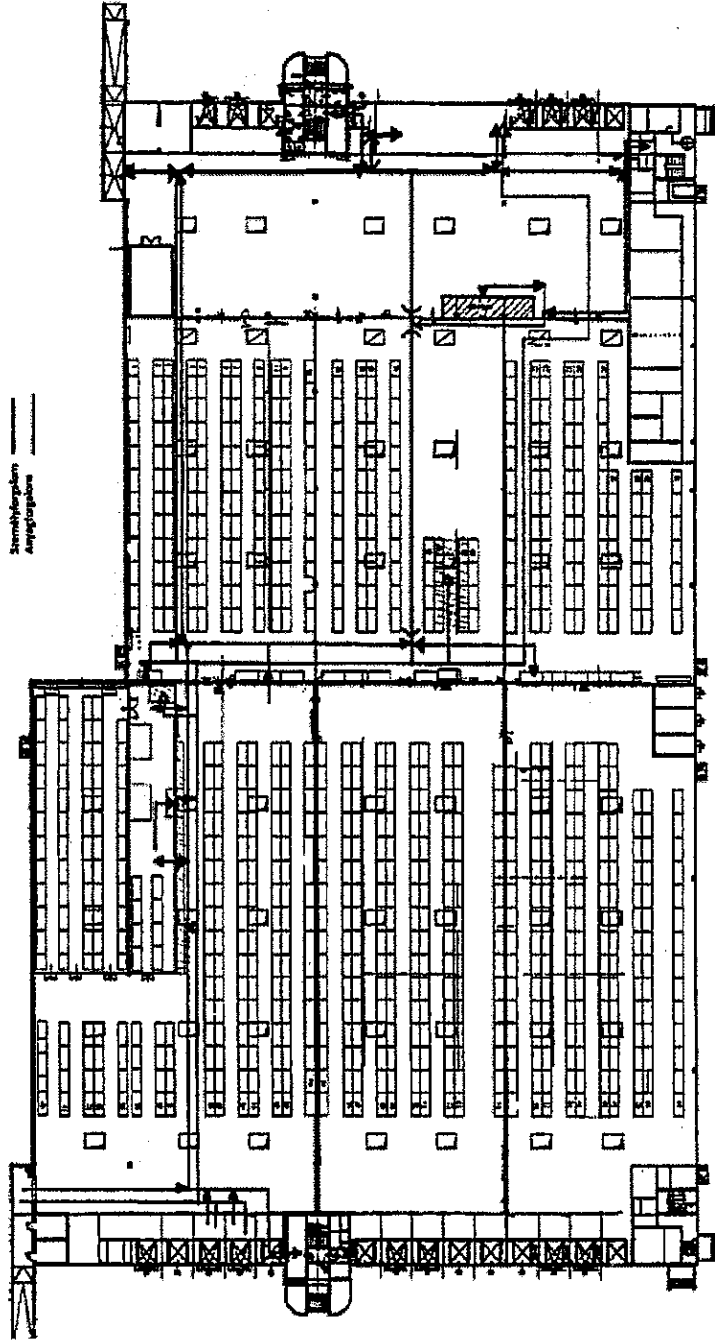




Attachment 2

VK Anyag és stermélyforgalom

VK-MAP-01-01



Stermélyfogalom
Anyagforgalom

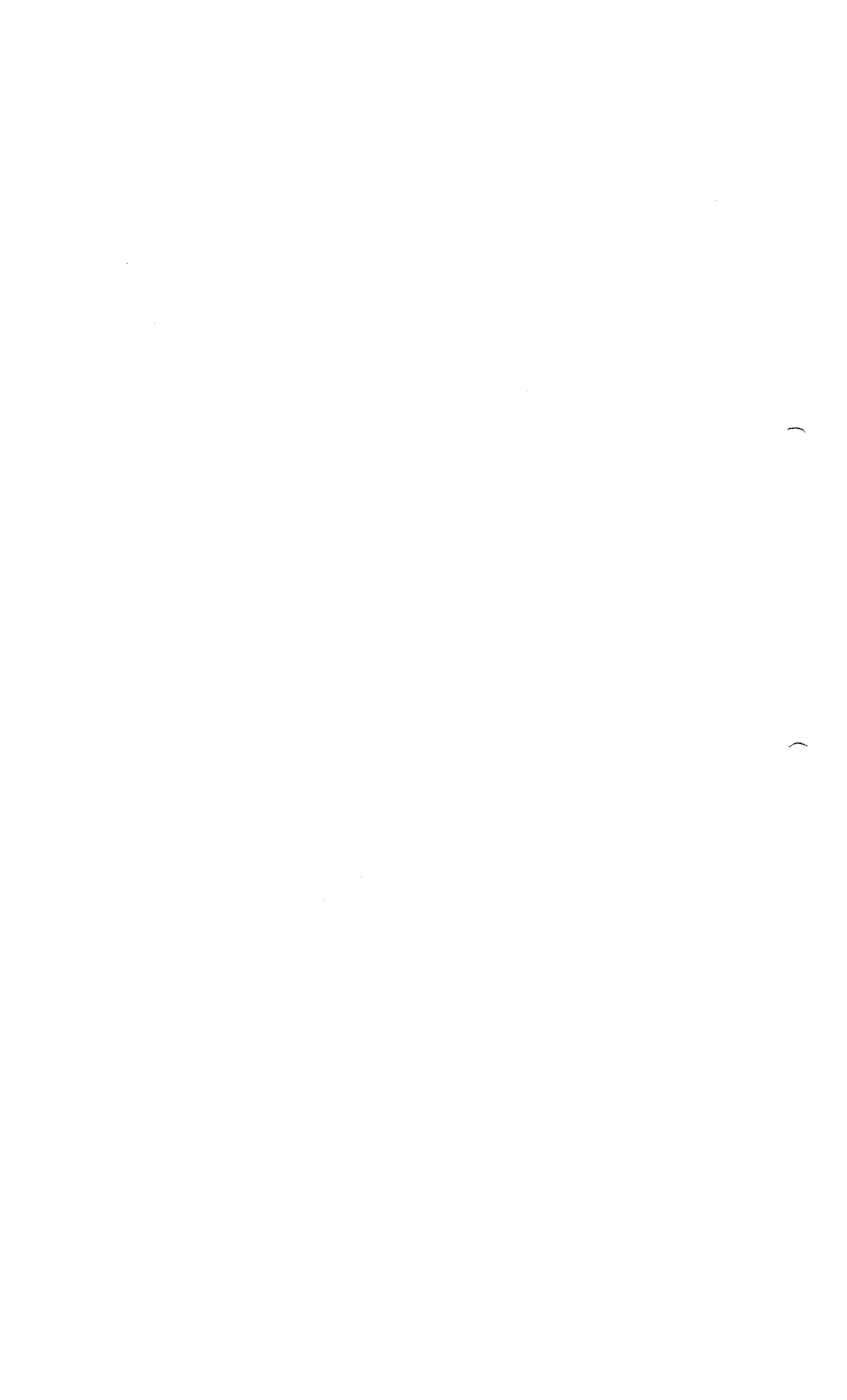
Építész:	Állás név:	Dátum:
Előzetes:	Állás név:	2012.07.17
Módosítások:	Állás név:	2012.07.17
Műhely:	Állás név:	2012.07.17

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

Accessed by: KOROGHLI Lydia














Access date: 09 juin 2016 10:58:00

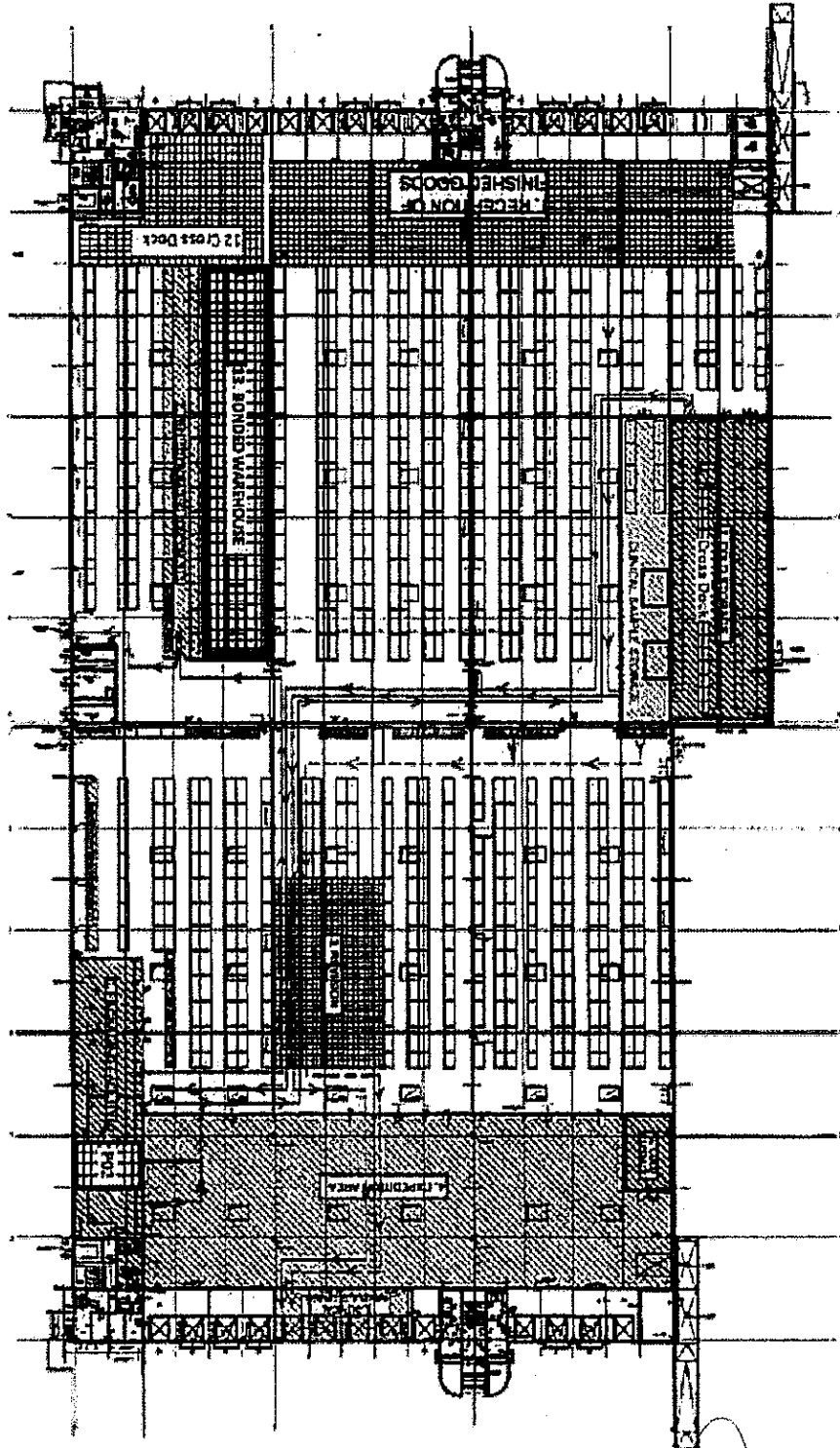
Document ID: RA_1354702
Document Version: 2.0





——— WASTE FLOW
 ——— REPACKAGING FLOW OF VACCINES
 ——— CLINICAL SAMPLES
 - - - - - PACKAGING MATERIALS

-  1. RECEPTION OF FINISHED GOODS
-  2. COLD STORAGE
-  3. REVISION
-  4. EXPEDITION AREA
-  5. CLINICAL SAMPLE STORAGE
-  6. PACKAGING FACILITY
-  7. PRINTED PACKAGING EXAMPER NIT
-  8. PACKAGING WASTE
-  9. STORAGE OF PHARMACEUTICAL WASTE
-  10. STORAGE OF PACKAGING MATERIALS
-  11. HARDWARE STORAGE
-  12. CROSS DOCK
-  13. BONDED WAREHOUSE



ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.

Accessed by: KOROGHLI Lydia

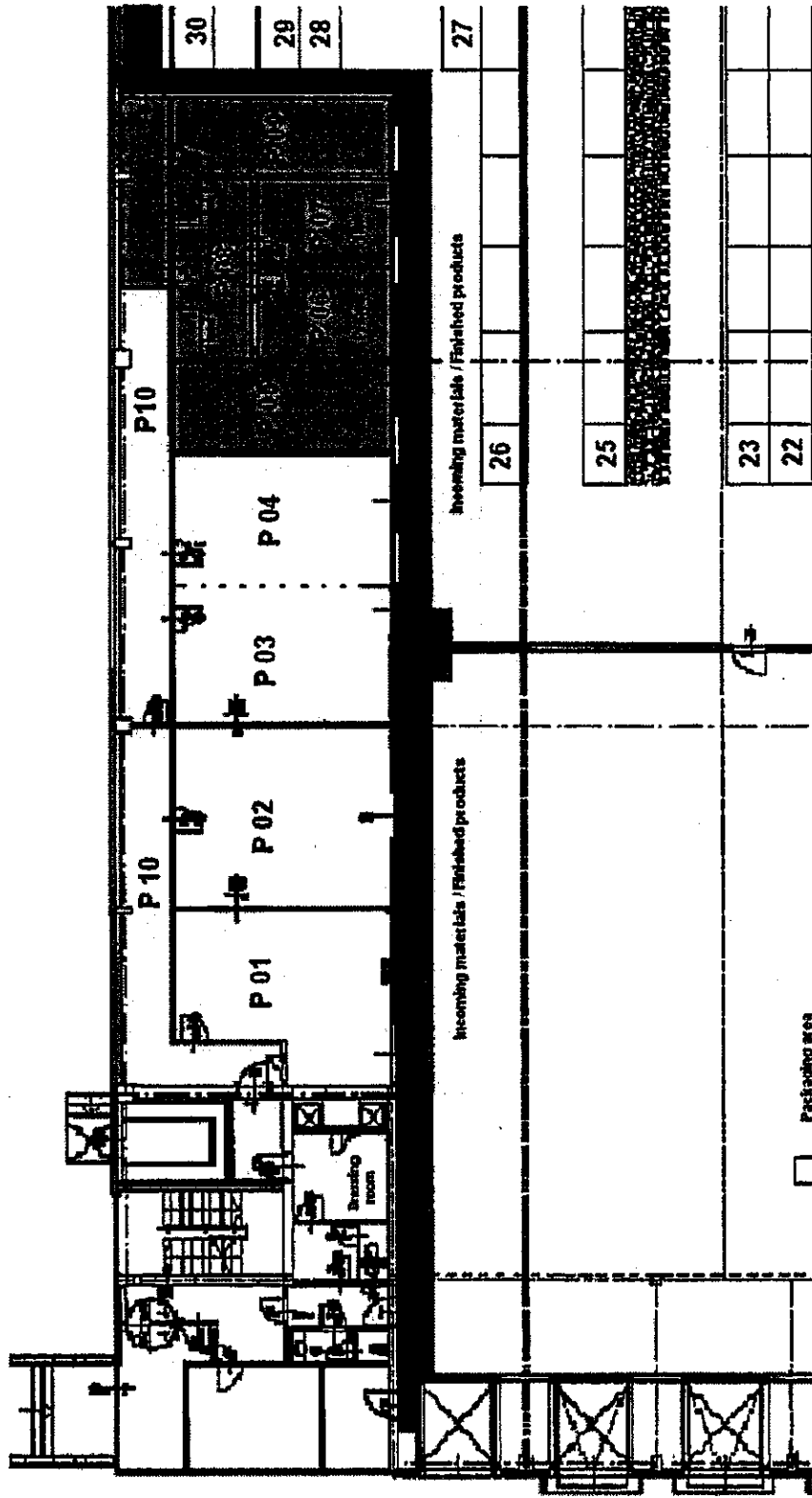
Document ID: RA_1354792

Document Version: 2.0

Access date: 09 juin 2016 10:58:00

Zoning in the Secondary Packaging Plant

Attachment 3



- Packaging area
- Office
- Personal traffic for authorized persons

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.

Document ID: RA_1354792
 Document Version: 2.0

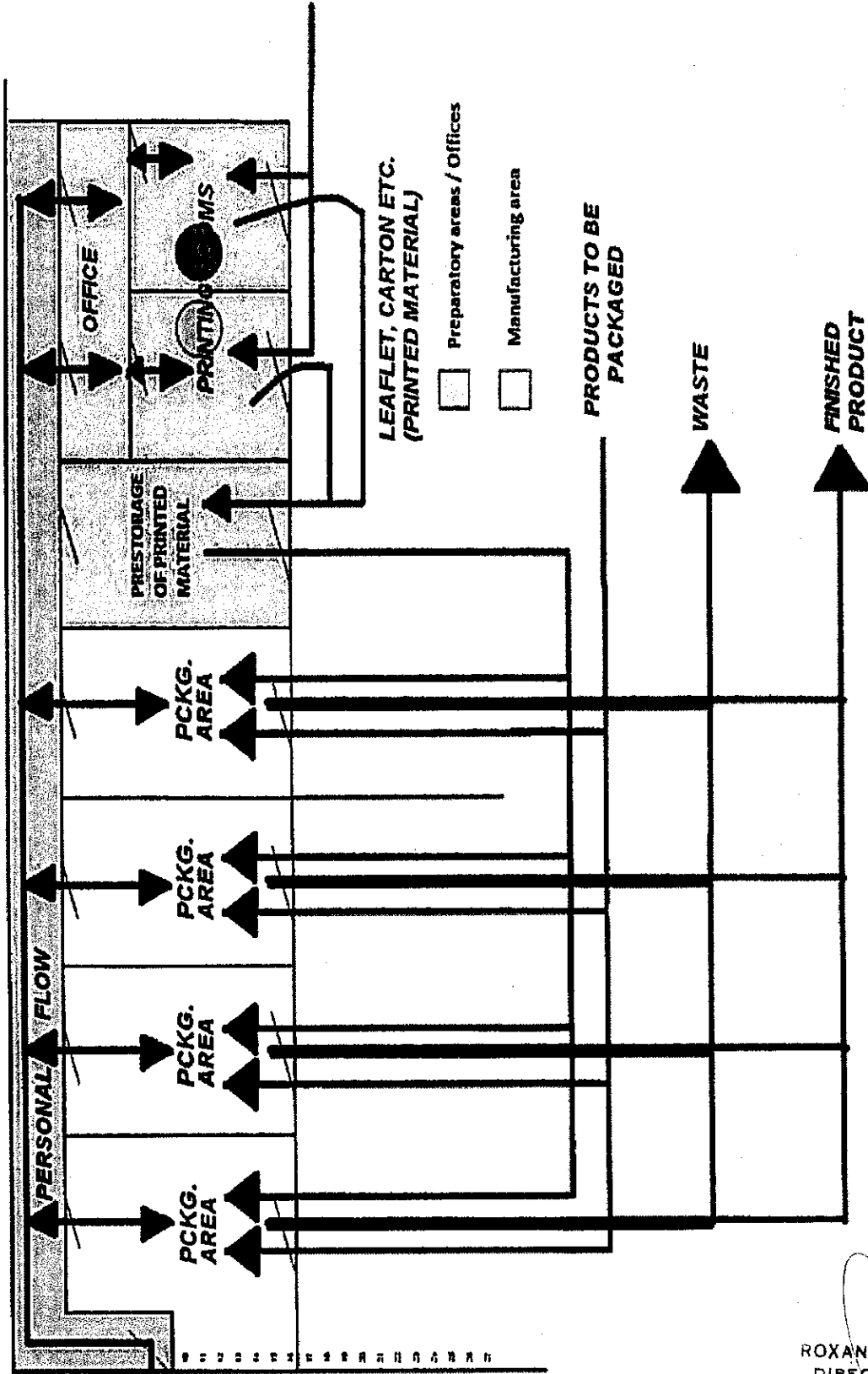
Accessed by: KOROGHLI Lydia

Access date: 09 juin 2016 10:58:00

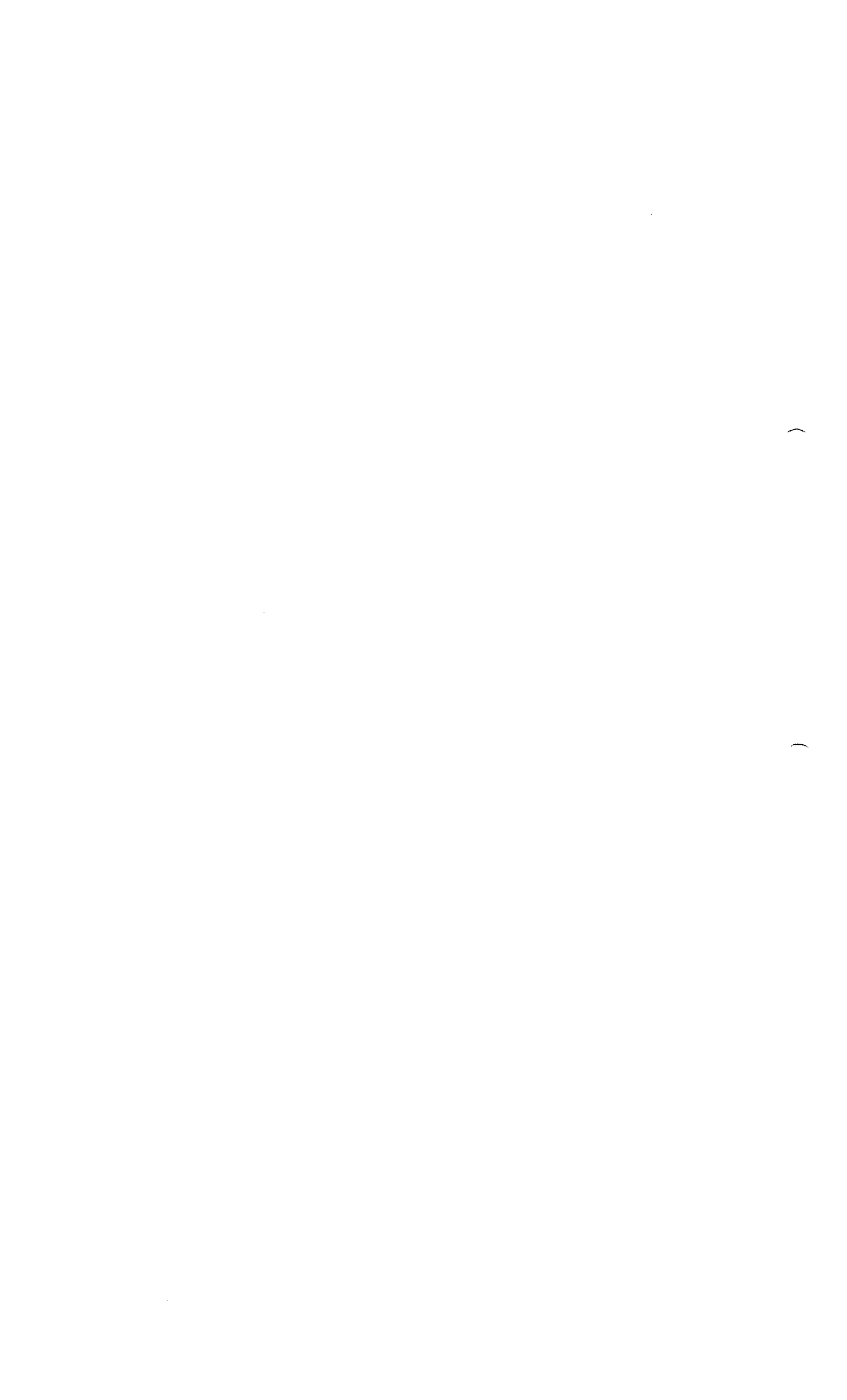


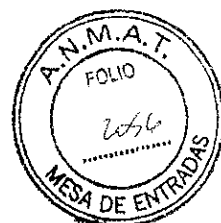


Attachment 4 - Outlined personal and material flows in Secondary Packaging Facility



ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.





Attachment 5 List of standard operating procedures and working instructions

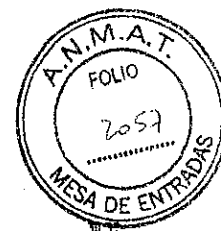
GEODE CODES	Title
Quality Assurance Procedures - General	
BDP-SZME-00003	Reception and release of incoming finished goods
BDP-MUT-00003	Sampling from finished pharmaceutical products
BDP-MUT-00019	Release, quarantine
BDP-SZME-00038	Complaint Management
BDP-SZME-00039	Upstream Complaint Management
BDP-SZME-00041	Product recall
BDP-SZME-00042	Self-inspection in GDP areas
BDP-SZME-00011	Training and related documentation
BDP-SZME-00044	Auditing contract partners
BDP-SZME-00005	Handling narcotic and psychotropic products
BDP-SZME-00018	Handling labels at Budapest Distribution Platform
BDP-SZME-00030	Handling of Returned Goods
BDP-SZME-00010	Risk analysis
BDP-SZME-00037	Change Control
BDP-SZME-00043	Self-inspections in GMP areas
BDP-SZME-00031	Qualifications
BDP-SZME-00001	Document management
BDP-SZME-00027	Transport of Products and Medical Devices
BDP-SZME-00028	Transport of Temperature Sensitive Goods
BDP-SZME-00029	Reception of refrigerated shipments
BDP-MUT-00016	Temperature monitoring of products requiring refrigeration
BDP-MUT-00018	Quarantine in Distribution
BDP-MUT-00022	Handling of counterfeit products
BDP-SZME-00050	Rules on specimen signatures and stamps
BDP-SZME-00049	General rules on Investigation management and Phenix Event & CAPA module management
BDP-SZME-00058	Approval of suppliers
BDP-SZME-00059	Approval of customers
BDP-MUT-00029	Rules for handling of certificates
BDP-MUT-00033	Rules for handling of wastes
BDP-MUT-00034	Reception of incoming finished goods
BDP-SZME-00064	Deviation Management
BDP-SZME-00067	Approval of GxP related services partners
BDP-SZME-00069	Management of Documentation

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

Accessed by: KOROGHLI Lydia

Document ID: RA_1354742
Document Version: 2.0

Access date: 09 juin 2016 10:58:00



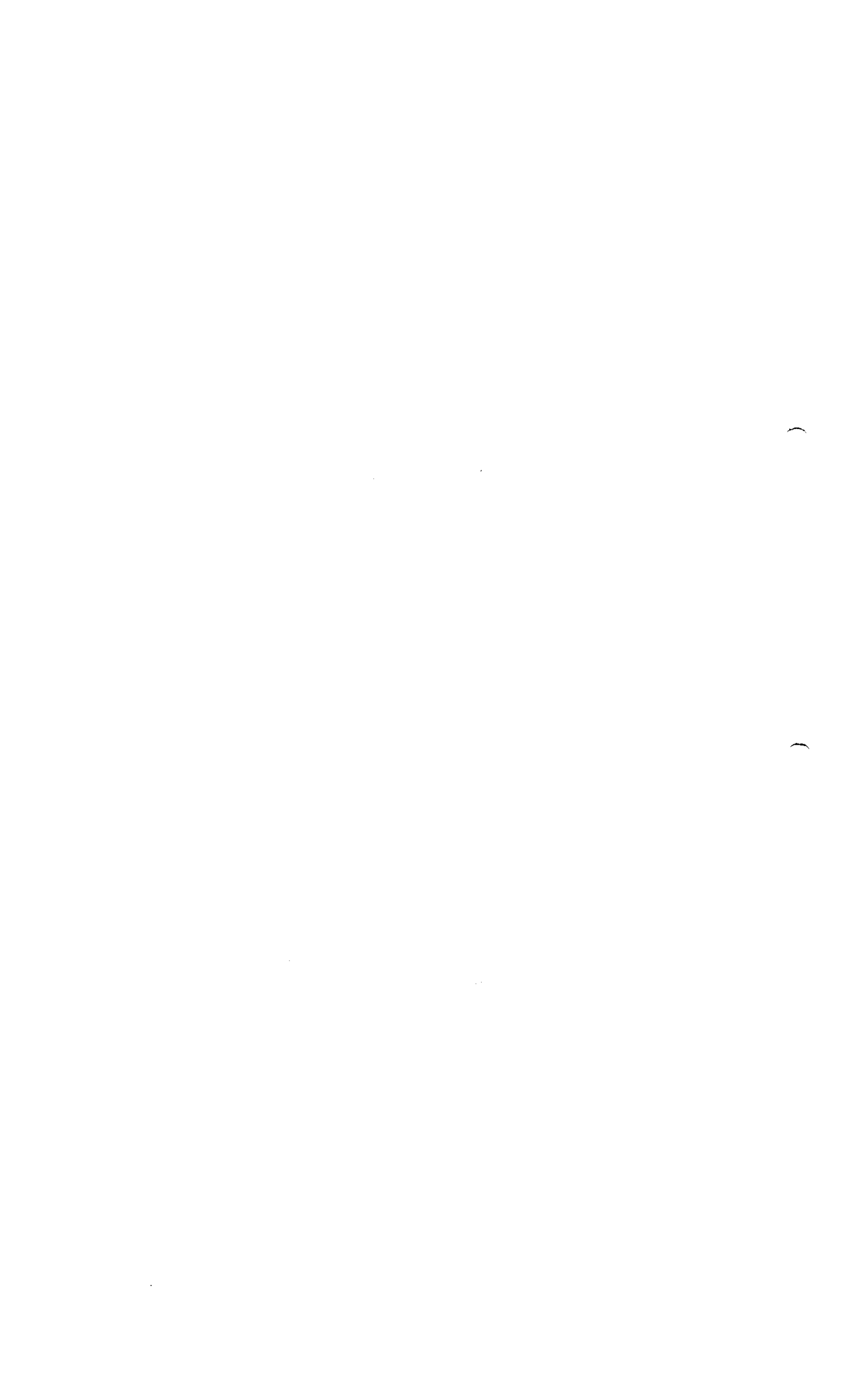
BBDP-SZME-000070	Management of Quality Agreements
<i>Quality Assurance Procedures - GMP</i>	
BDP-SZME-00043	Self-inspections in GMP areas
BDP-SZME-00034	Release / Rejection in GMP perimeter
BDP-SZME-00057	Release of investigational products imported from non-EU countries
BDP-MUT-00008	Gowning prescriptions and personal flow in Secondary Packaging Plant of Budapest Distribution Platform
BDP-SZME-00007	Annual quality review of re-packed drug products
BDP-SZME-00019	Secondary packaging activity at the sanofi aventis Zrt. Distribution Platform
BDP-MUT-00001	Batch records management, requirements against content and forms
BDP-MUT-00006	Preparatory works for repackaging
BDP-MUT-00013	Regulation of printing process in Secondary Packaging Plant
BDP-SZME-00002	Conducting repackaging trials at Budapest Logistic and Distribution Platform
BDP-SZME-00022	Sampling and quality control of packaging materials, preparation of packaging standards
BDP-SZME-00015	Cleaning of packaging rooms and equipment; line clearance
BDP-SZME-00062	Deviation Management of Investigational Medicinal Products
BDP-SZME-00061	Change control management of IMP-s
BDP-SZME-00060	Complaint management of Investigational Medicinal Products
BDP-SZME-00063	Complaint management of products repacked in BLDP
BDP-SZME-00035	Control and release of pharmaceuticals arriving from 3rd countries
BDP-SZME-00013	Hygienic rules
<i>Warehousing procedures - GDP and general</i>	
BDP-SZME-00012	Pest Control
BDP-MUT-00004	Warehousing prescriptions
BDP-LIST-00002	Storage prescriptions
BDP-SZME-00014	Providing working clothes at Budapest Logistic and Distribution Platform
BDP-SZME-00016	Waste Disposal
BDP-MUT-00010	Handling waste packaging materials
BDP-SZME-00004	Warehousing, handling and documentation of narcotics
BDP-MUT-00007	Calibration and maintenance at Budapest Distribution Platform
BDP-MUT-00002	Warehousing and expedition of finished drug products in the wholesaler warehouse
BDP-MUT-00009	Hygienic and cleaning requirements
BDP-SZME-00009	Changing identification codes of products
BDP-MUT-00005	Allocation and issuance of RF barcodes
BDP-SZME-00046	Users Manual of warehouse processes
BDP-MUT-00050	Handling of incoming finished goods
BDP-MUT-00033	Rules for handling of wastes
BDP-MUT-00034	Reception of incoming finished goods

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Document ID: RA_135479
Document Version: 2.0

Accessed by: KOROGHLI Lydia

Access date: 09 juin 2016 10:58:00





Warehousing procedures - packaging and clinical samples

- BDP-SZME-00040 Complaint and replacement of printed packaging materials
- BDP-SZME-00020 Storing process of printed packaging materials
- BDP-SZME-00006 Reception, storage and shipment of IMPs
- BDP-BIZ-00026 IMP receipt checklist (IPSO1)
- BDP-BIZ-00027 IMP shipment checklist (IPSO2)
- BDP-MUT-00011 Handling IMP labels at Budapest Distribution Platform
- BDP-SZME-00055 Handling of IMP returns
- BDP-SZME-00056 Secondary packaging of clinical samples
- BDP-MUT-00030 Reception of clinical samples
- BDP-MUT-00028 Picking and preparation for transport of clinical samples
- BDP-MUT-00027 Preconditioning of cooling and tempering batteries
- BDP-MUT-00032 Cleaning of areas for the handling of clinical samples
- BDP-MUT-00035 Rules for handling of the clinical sample waste
- BDP-MUT-00036 Checking of the IMP's before shipment
- BDP-MUT-00037 Preparation and accounting of packaging materials
- BDP-MUT-00038 Handling of labels with manufacturing data
- BDP-MUT-00039 Rules for handling of packaging materials
- BDP-MUT-00040 Conversion of receiving data of IMP's
- BDP-MUT-00041 Tempering instructions of thermal blankets
- BDP-MUT-00042 Handling of Wist Wiscube WIG incubator
- BDP-MUT-00043 Description of GGPv 1490 type professional air refrigerator
- BDP-MUT-00044 Description of Mondial Elite KIC DV 60 LT refrigerator
- BDP-MUT-00045 Description of the LEAN elevator
- BDP-MUT-00046 HADUR Management of IMP's – operating manual
- BDP-MUT-00047 Deviation management for temperature excursions in case of clinical samples
- BDP-MUT-00048 Management of incomplete collecting boxes of PM
- BDP-MUT-00052 Handling of faulty products discovered during repackaging operations
- BDP-MUT-00066 Customer Service and delivery specifications in case of IMP's

Procedures of Logistics

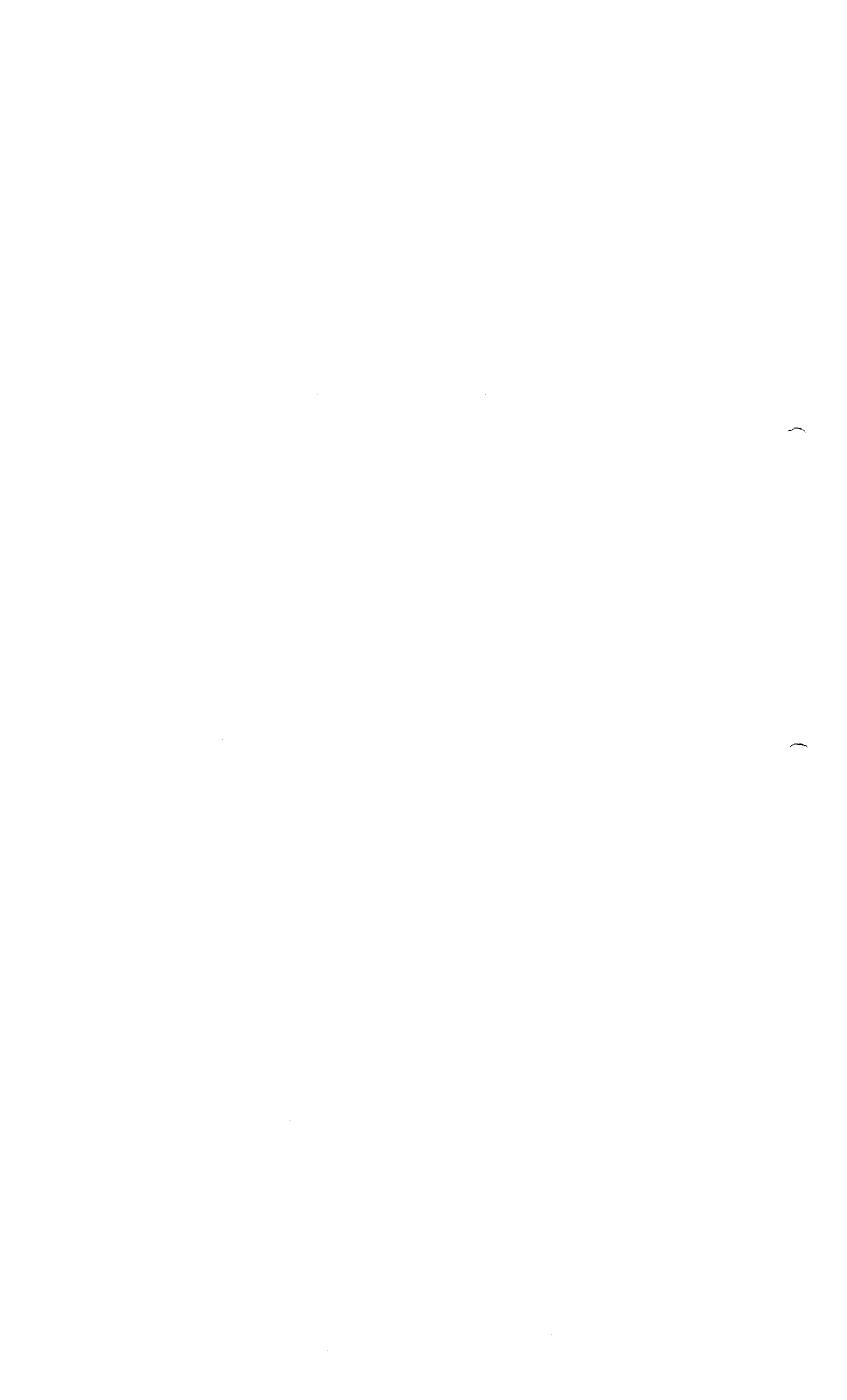
- BDP-SZME-00021 Packaging variation and coordination
- BDP-SZME-00022 Nomenclature of packaging items
- BDP-MUT-00014 Arranging and handling transportation by air
- BDP-MUT-00015 Arranging and handling road transportation
- BDP-SZME-00032 Preparing and modifying artworks and technical specifications of packaging components used in re-packaging
- BDP-SZME-00033 Regulation on management and documentation of technical trials in conjunction with packaging materials of products repacked at Budapest Distribution Platform
- BDP-SZME-00023 Vaccines Customer Order Process
- BDP-SZME-00020 Application of VISTAlink system
- BDP-SZME-00024 Technical and delivery specification; Folded leaflet

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Document ID: RA_1354792
Document Version: 2.0

Accessed by: KOROGHLI Lydia

Access date: 09 juin 2016 10:58:00





BDP-SZME-00025	Technical and delivery specification; carton
BDP-SZME-00026	Technical and delivery specification; Label, cut by sheet or rolled
BDP-MUT-00012	BOM Management
BDP-MUT-00017	Transportation - application of curtain sided / box type trucks
BDP-LIST-00010	List of packaging material suppliers and contract manufacturers, 2012
BDP-SZME-00051	Demand Planning Process
BDP-MUT-00053	Management of MMF Forms
BDP-SZME-00065	Creation of Item master
Financial Procedures	
BDP-LIST-00009	Specimen signatures
BDP-SZME-00017	Order on the Management of Redundant Stocks
BDP-SZME-00045	Procedure for recording customer price master data
HSE procedures	
BDP-HSE-ELJ-00001	Safety measures to be applied at danger with ANOXIA
BDP-HSE-ELJ-00002	Use of safety knives
BDP-HSE-ELJ-00003	Regulation on individual safety devices given in Harbor Park
BDP-HSE-ELJ-00004	Safety precautions to be followed with pallet foils hanging down
BDP-HSE-ELJ-00005	Regulations on behaviours to decrease danders with pedestrian - forklift interactions
BDP-HSE-ELJ-00006	Regulation on using protective safety gloves
BDP-HSE-ELJ-00007	LO-TO: Lock-out / Tag-out regulations
BDP-HSE-ELJ-00008	Safety prescriptions to be done before starting truck loading
BDP-HSE-ELJ-00009	Regulations on enlightened working to be offered for employees with temporary disability due to working accident
BDP-HSE-ELJ-00010	Regulations on using safety shoes and visible vests in warehouse and in warehouse personal flow
BDP-HSE-ELJ-00011	Safety and control regulations on drivers entering the warehouse
BDP-HSE-ELJ-00012	Checking the structure of high racks
BDP-HSE-ELJ-00013	Storage, packaging and transfers of cytostatic products
BDP-HSE-ELJ-00014	Analysis on 2008 HSE training needs
BDP-HSE-ELJ-00015	Order of working-health provisions
BDP-HSE-ELJ-00016	Order on management safety disposal and alert procedure
BDP-HSE-ELJ-00017	Safe handling of fork-lifts


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR/S. A.

Accessed by: KOROGHLI Lydia

Document ID: RA_1354792

Document Version: 2.0

Access date: 09 juin 2016 10:58:00



INFORMACIÓN PRECLÍNICA Y CLÍNICA


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI RASTEUR S.A.



Comparación TIV-QIV

El plan de desarrollo clínico de la vacuna QIV se basó en estudios que compararon la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna QIV frente a la TIV en los distintos subgrupos declarados de la población.

Se llevaron a cabo cinco estudios de fase III, los estudios GQM11, GQM02, GQM09, GQM01 y GQM04, para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna QIV en adultos de 18 a 60 años de edad, en personas mayores de 60 años de edad y en niños/adolescentes de 3 a 17 años de edad.

La vacuna TIV elaborada por Sanofi Pasteur Francia (Vaxigrip) se utilizó como comparador para demostrar la no inferioridad de los niveles de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IHA) inducidos por QIV en comparación con TIV y la superioridad con respecto a la cepa B que no está presente en la vacuna TIV, y para realizar una descripción comparativa del perfil de seguridad, de acuerdo con la guía de la EMA.

Conclusiones de inmunogenicidad

Los resultados de los estudios GQM11 y GQM02 se obtuvieron en adultos de 18 a 60 años de edad, en personas mayores de 60 años de edad y en niños/adolescentes de 3 a 8 años de edad, respectivamente.

- o La no inferioridad de la respuesta inmunitaria de QIV en comparación con TIV se demostró en adultos y en mayores de 18 años, y en niños de 3 a 8 años. La uniformidad de los resultados entre los grupos etarios respalda una conclusión similar para niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad. La no inferioridad de QIV en comparación con TIV en todas las cepas analizadas mostró que el agregado de la segunda cepa B no afectó la respuesta inmune a otras cepas incluidas en la vacuna.
- o La vacuna QIV induce una respuesta inmunitaria similar a la inducida por la vacuna TIV en niños que no recibieron vacunación antigripal previa o no presentan anticuerpos contra las cepas vacunales al inicio, en los dos grupos etarios de 3 a 5 años y de 6 a 8 años.
- o No se observó una tendencia hacia una menor respuesta inmunitaria a la vacuna QIV en los sujetos en riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la gripe. Además, no se registran indicios de una tendencia distinta en comparación con la vacuna TIV en estas subpoblaciones.

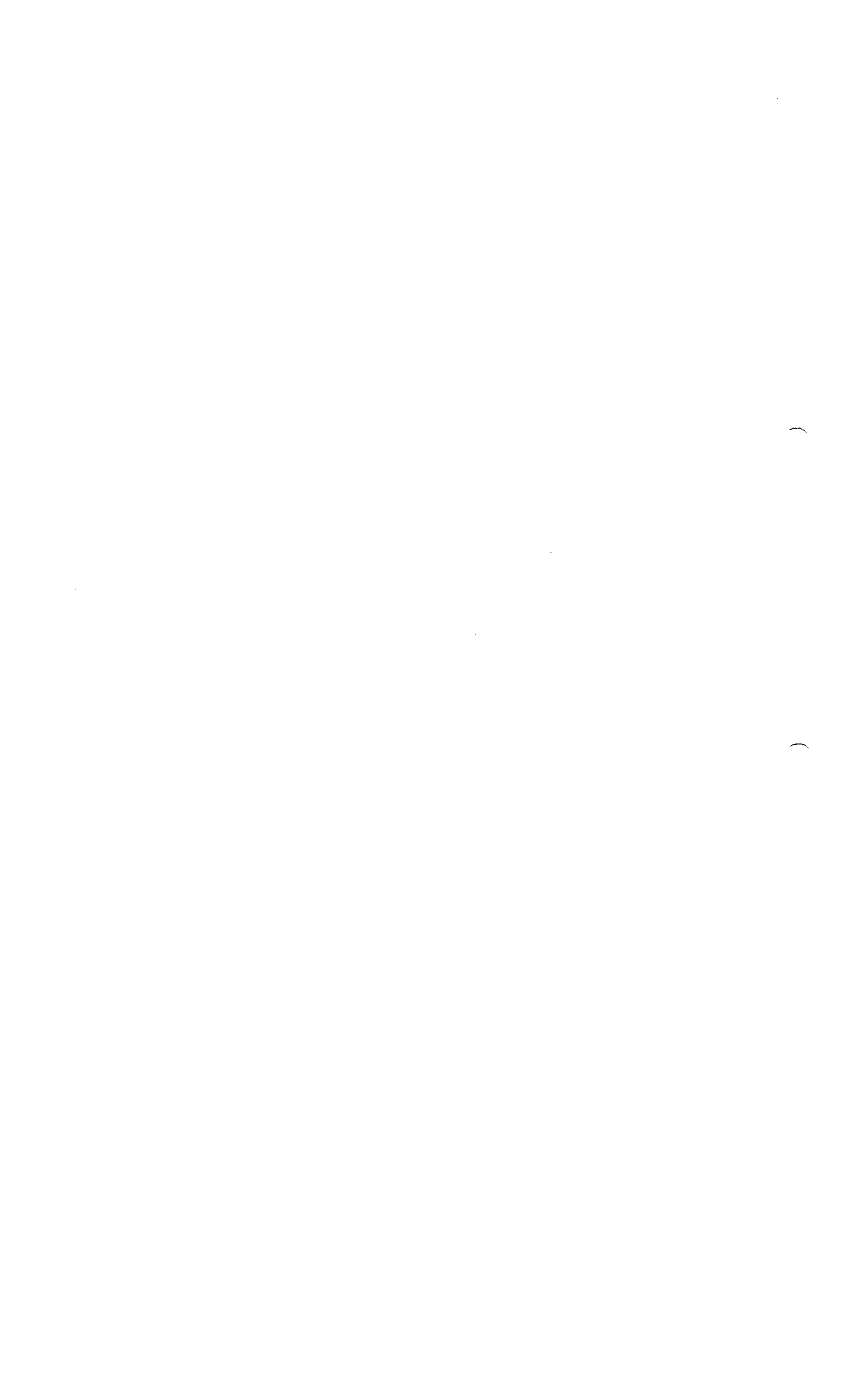
Conclusiones de seguridad

El perfil de seguridad de la vacuna QIV se evaluó en todos los estudios de fase III: GQM01, GQM11, GQM04, GQM09 y GQM02.

El perfil de seguridad se delineó basándose en los datos de un total de 5745 sujetos, que incluyen 3040 adultos de 18 a 60 años, 1392 adultos mayores de 60 años, 429 niños y adolescentes de 9 a 17 años, y 884 niños de 3 a 8 años. Los sujetos recibieron 1 o 2 inyecciones de QIV (incluidos 491 niños de 3 a 8 años que recibieron 2 inyecciones de QIV).



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



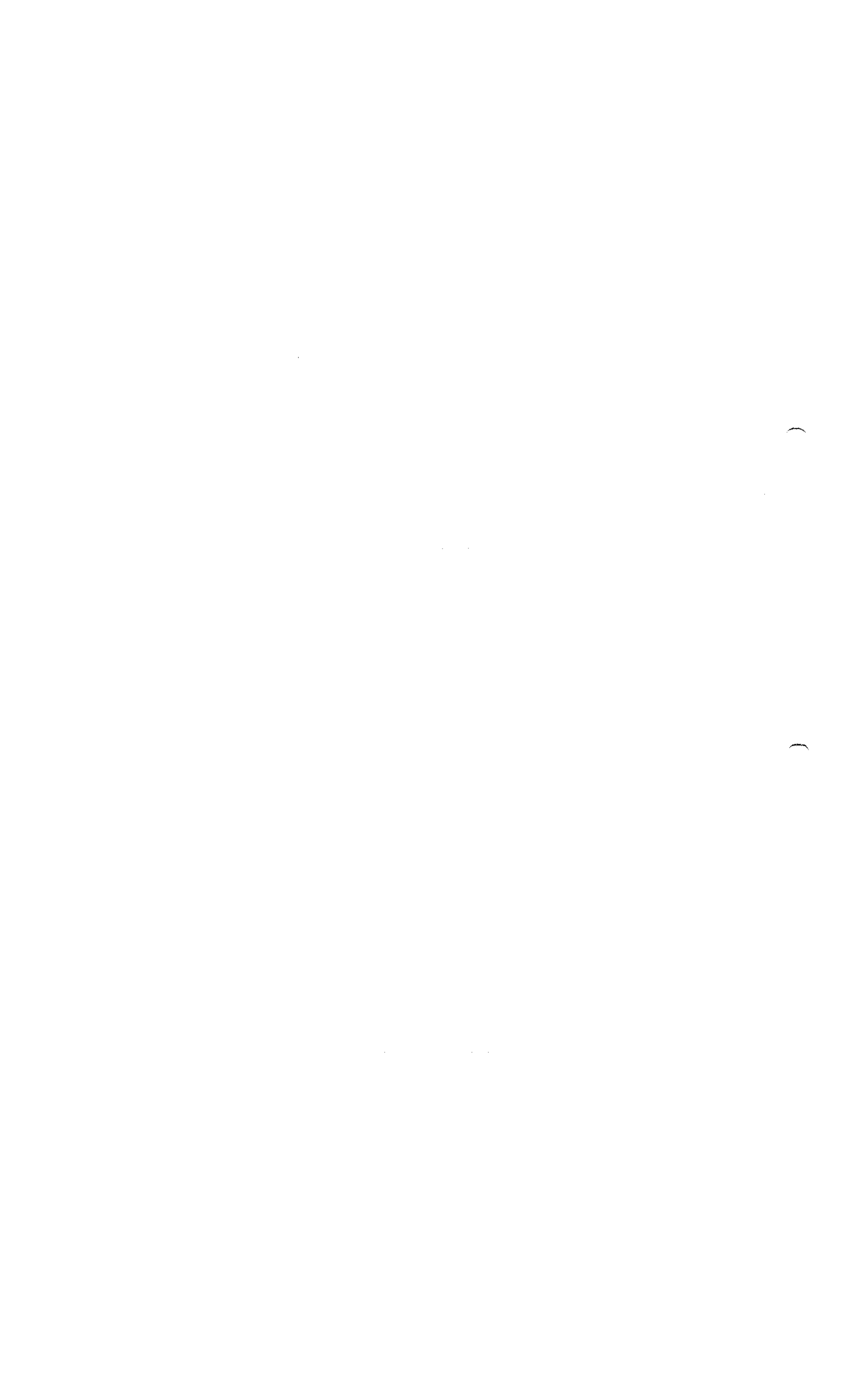


- El perfil de seguridad de QIV es satisfactorio y comparable al de TIV.
- El perfil de seguridad fue en general similar independientemente del sexo, del estado de vacunación antigripal previa, o de la región/país, y no se observaron problemas de seguridad en ninguna de estas subpoblaciones.
- La vacuna QIV también fue segura en sujetos considerados en riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la gripe a raíz de una enfermedad crónica subyacente, en su mayoría clasificados en los SOC de Trastornos vasculares, Trastornos del metabolismo y la nutrición, Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, y Trastornos cardíacos. El perfil de seguridad de QIV en estos sujetos fue comparable al de TIV, y al de la población general de los estudios.

Resumen

- En adultos y niños de 3 años de edad y mayores, los datos disponibles del programa de desarrollo clínico de QIV confirman que la vacuna QIV es igual de inmunogénica que la vacuna TIV actualmente comercializada de Sanofi Pasteur Francia con respecto a cada una de las 3 cepas gripales que comparten, y presenta un perfil de seguridad similar. El perfil de seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna QIV son satisfactorios en todos los grupos etarios, incluidas las personas mayores de 60 años, independientemente del sexo, del estado de vacunación antigripal previa, de la presencia de una enfermedad crónica subyacente o de la región/país.
- Además, la vacuna QIV brinda pruebas de sus beneficios potenciales por sobre los de la vacuna TIV al inducir respuestas inmunitarias a dos linajes B de manera simultánea. Por lo tanto, la vacunación con QIV ofrece el potencial de una protección más amplia contra la gripe B y una reducción de la carga asociada de la enfermedad en niños y adultos a partir de los 3 años de edad.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

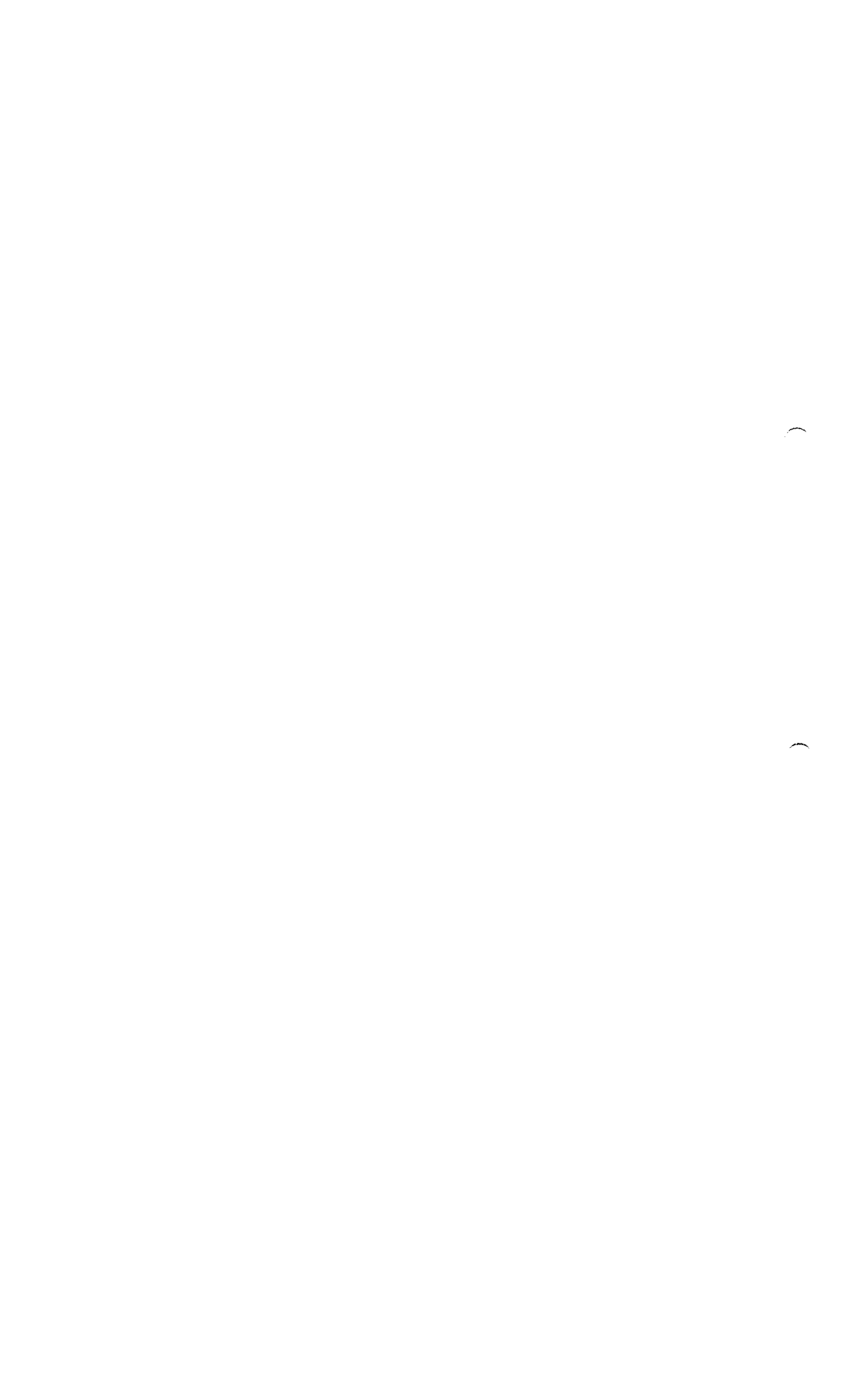




Sección 2.4 Panorama no clínico

Índice

Lista de tablas	2
Lista de abreviaturas.....	3
1 Panorama de la estrategia de pruebas no clínicas.....	4
2 Farmacología no clínica	6
2.1 Farmacodinamia primaria	6
2.2 Farmacodinamia secundaria.....	7
3 Farmacocinética	7
4 Toxicología	8
4.1 Toxicidad de dosis repetidas	8
4.2 Toxicidad reproductiva y del desarrollo	8
4.3 Otras toxicidades.....	8
5 Panorama integrado y conclusiones	9
Lista de referencias.....	11





Lista de tablas

Tabla 1: Composición de la vacuna de cuatro cepas, vacuna antigripal tetravalente.....4





Lista de abreviaturas

µg	microgramo
BPL	buenas prácticas de laboratorio
BPM	buenas prácticas de manufactura
DART	toxicidad reproductiva y del desarrollo
DH	dosis humana
ECG	electrocardiograma
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
HA	hemaglutinina
IHA	inhibición de la hemaglutinación
IM	intramuscular
mL	mililitro
OMS	Organización Mundial de la Salud
PBS	solución salina tamponada con fosfato
QIV	vacuna antigripal tetravalente
TIV	vacuna antigripal trivalente



1 Panorama de la estrategia de pruebas no clínicas

La vacuna antigripal tetravalente (QIV) contiene 15 µg de hemaglutinina (HA) de dos cepas A (A/H1N1 y A/H3N2) y de dos cepas B (una del linaje B/Yamagata y otra del linaje B/Victoria) y se ha desarrollado basándose en los conocimientos en cuanto al proceso de elaboración y los controles de la vacuna antigripal trivalente (TIV) autorizada de Sanofi Pasteur (Vaxigrip®). Los principios activos se cultivan en huevos embrionados, se concentran y se purifican por ultracentrifugación isopícnica en gradiente de sacarosa, se fraccionan con octoxinol 9 y se inactivan con formaldehído. Posteriormente, se formulan en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) hasta la concentración aproximada. Es un líquido incoloro opalescente presentado en una jeringa prellenada que contiene una dosis de 0,5 mL.

La composición de la vacuna de cuatro cepas se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición de la vacuna de cuatro cepas, vacuna antigripal tetravalente

Componente	Cantidad (por dosis)	Función
Virus de la gripe fraccionados, cepas inactivadas para <año, temporada> A/(H1N1) A/(H3N2) B/(del linaje Victoria) B/(del linaje Yamagata)	15 µg de HA para cada cepa	Principio activo
Solución PBS*	Hasta 0,5 mL	Diluyente

* Composición de la solución PBS para 1000 mL de diluyente (pH 7,2):

- . Cloruro de sodio8,00 g
- . Cloruro de potasio.....0,20 g
- . Hidrogenofosfato disódico dihidrato.....1,15 g
- . Dihidrogenofosfato de potasio.....0,20 g
- . Agua para inyectables.....cantidad suficiente para 1000 mL
- . Ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

