
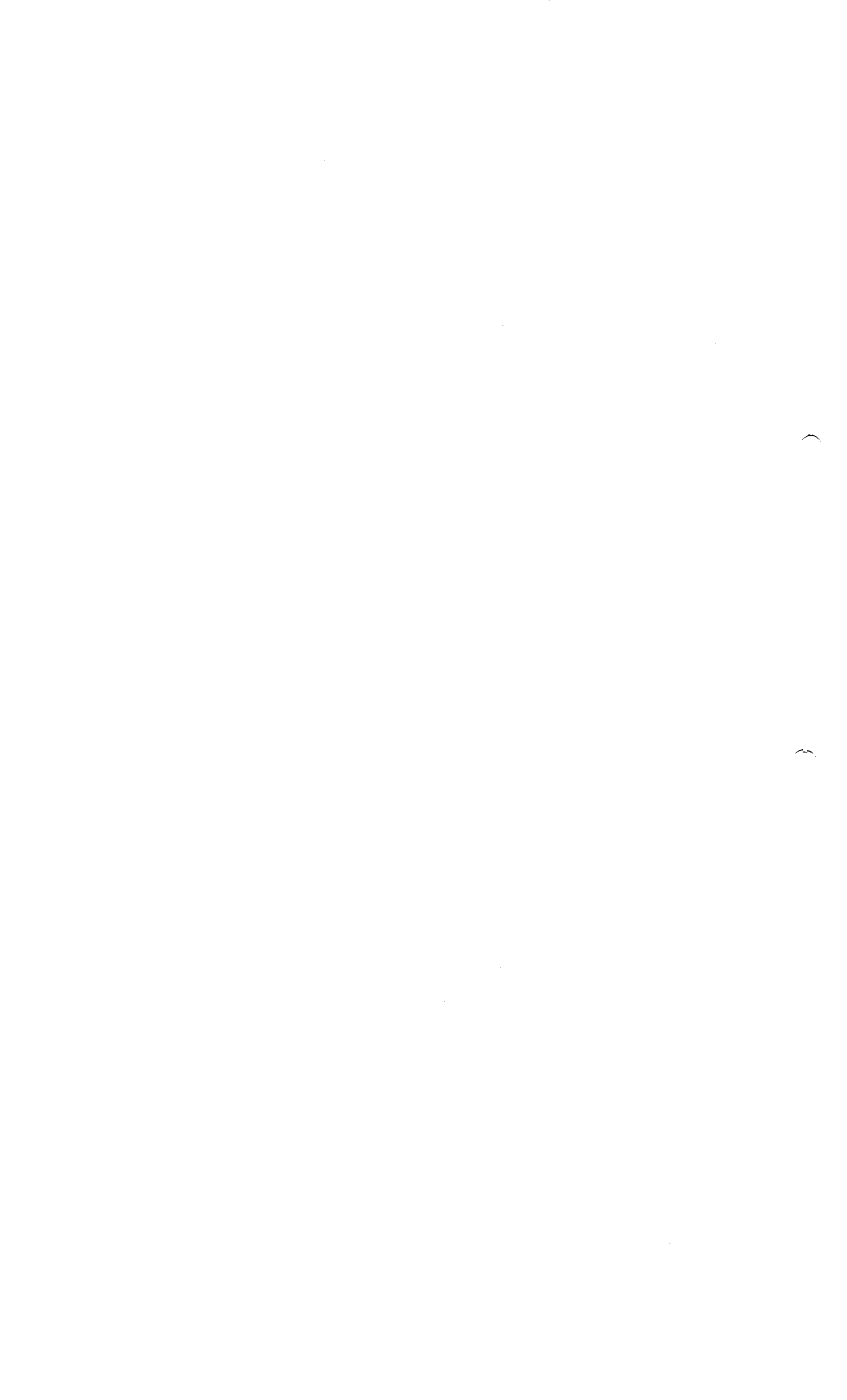


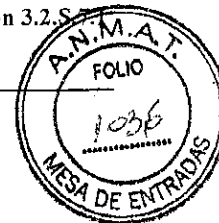


### Lista de tablas

Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad del DS .....4  
Tabla 2: Condiciones de almacenamiento y frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad ...6  
Tabla 3: Parámetro estudiado y especificación para los estudios de estabilidad en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real (+5 °C ± 3 °C) .....7  
Tabla 4: Parámetro estudiado y límite de acción para los estudios de estabilidad en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento aceleradas (+25 °C ± 2 °C) .....8

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S.A.





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

## 1 Introducción

A continuación, se presentan varios conjuntos de datos de estabilidad obtenidos con el principio activo (DS):

- Datos con respecto al estudio de estabilidad para los lotes de DS almacenados en recipientes de acero inoxidable en:
  - condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  durante 24 meses;
  - condiciones de almacenamiento aceleradas, es decir, a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  durante 30 días.
- Datos con respecto al estudio de estabilidad para los lotes de DS almacenados en recipientes de polipropileno en:
  - condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  durante 24 meses;
  - condiciones de almacenamiento aceleradas, es decir, a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  durante 30 días.

Los estudios de estabilidad se han completado para los lotes de principio activo en condiciones de almacenamiento aceleradas, es decir, a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ . Para los lotes de principio activo almacenados en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real, es decir, a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ , los resultados se han completado o están en curso, dependiendo del lote. En la Tabla 1 se ofrece un panorama de los estudios de estabilidad presentados en esta sección.

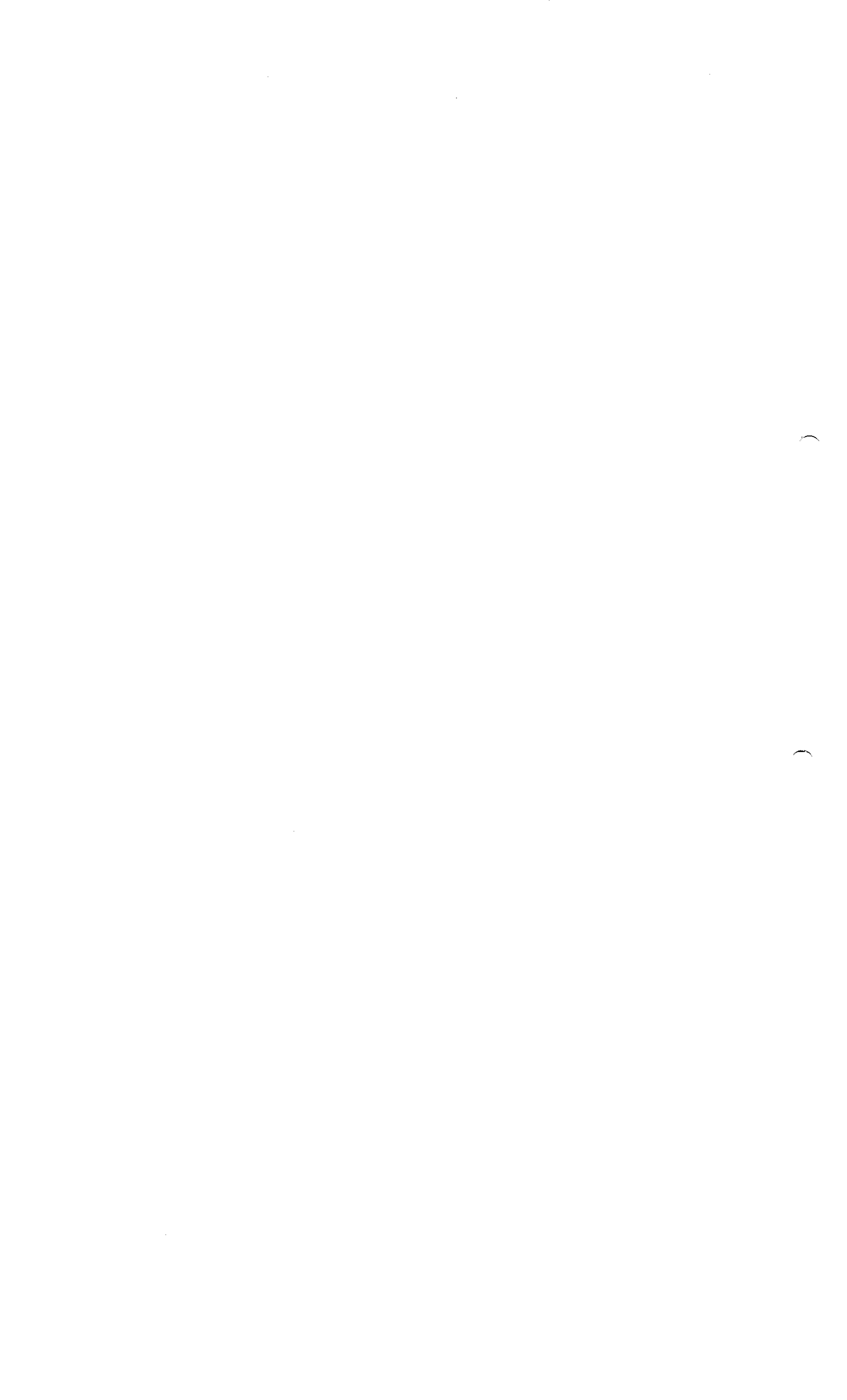
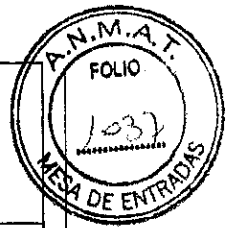
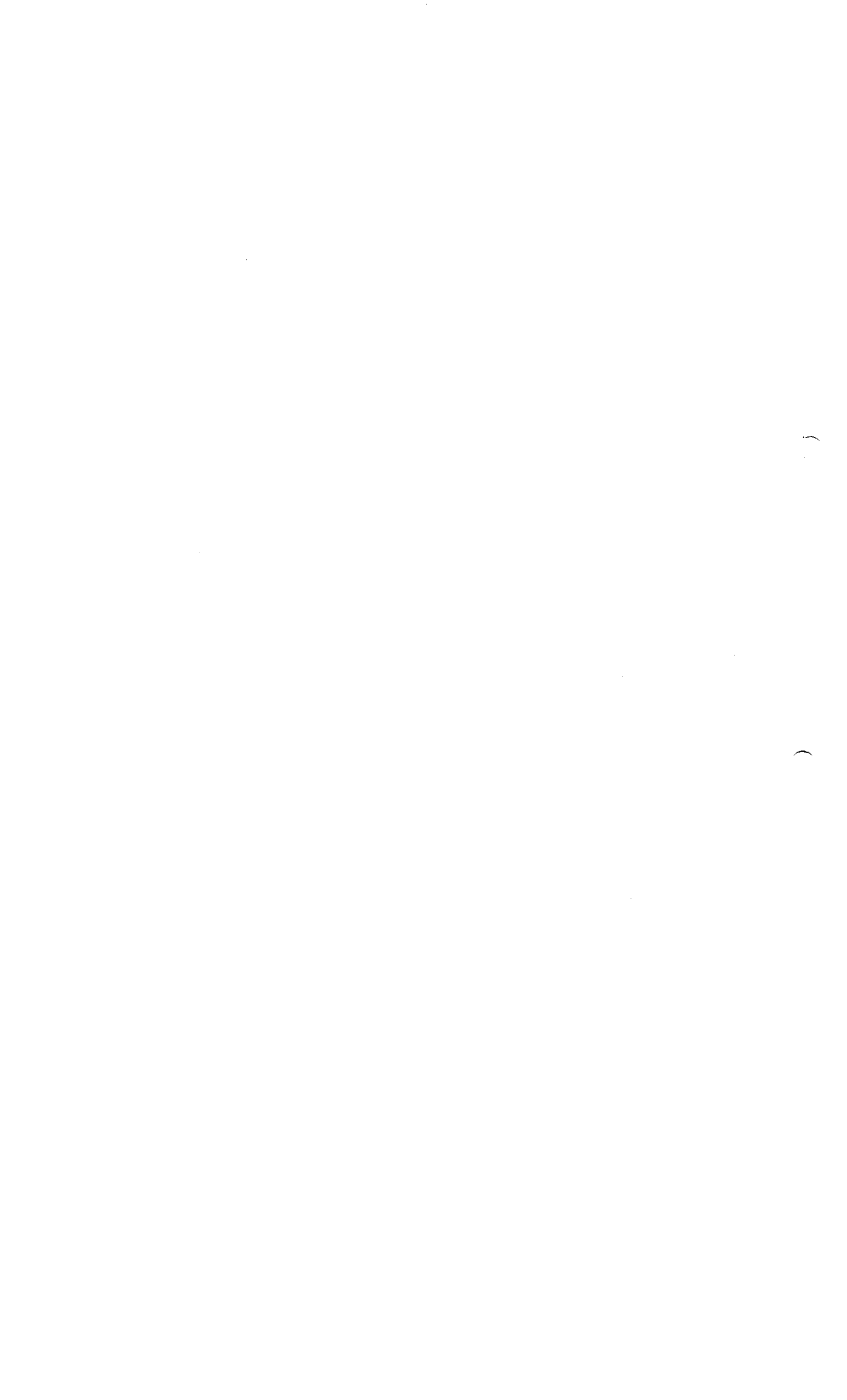


Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad del DS

Cepa	Lotes analizados	Fecha de elaboración	Tamaño del lote	Planta de elaboración	Utilización del lote	Diseño del estudio	Estado del estudio	Objetivo del estudio
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	FA491832	17 MAR 2013	70,1 L	Sanofi Pasteur Planta de Val de Reuil (VDR)	Lote industrial	Recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a +5 °C ± 3 °C durante 24 meses y en condiciones de almacenamiento aceleradas a +25 °C ± 2 °C durante 30 días	Estudio a +5 °C ± 3 °C; Completado para los lotes FA491832 y FA491837	Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del DS almacenado en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno (24 meses a +5 °C ± 3 °C)
	FA491837	17 MAR 2013	65,39 L		Lote industrial Estudios clínicos GQM02 y GQM09			
	FA516286	22 DIC 2013	63,4 L		Lote industrial Estudios no clínicos/estudio clínico GQM11 Validación de 400 L de producto final a granet (PFAG) y lotes de producto llenado (FP)			
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)	FA495333	18 ABR 2013	144,1 L	Sanofi Pasteur Planta de VDR	Lote industrial Estudios clínicos GQM02, GQM09 y GQM11/Estudios no clínicos	+5 °C ± 3 °C durante 24 meses y en condiciones de almacenamiento aceleradas a +25 °C ± 2 °C durante 30 días	Estudio a +5 °C ± 3 °C; Completado para los lotes FA495333 y FA493954.	Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del DS almacenado en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno (24 meses a +5 °C ± 3 °C)
	FA493954	19 ABR 2013	131,3 L		Lote industrial Estudios no clínicos/estudio clínico GQM11 Validación de 400 L de PFAG y lotes de FP			
	FA513975	23 NOV 2013	145,4 L		Lote industrial			

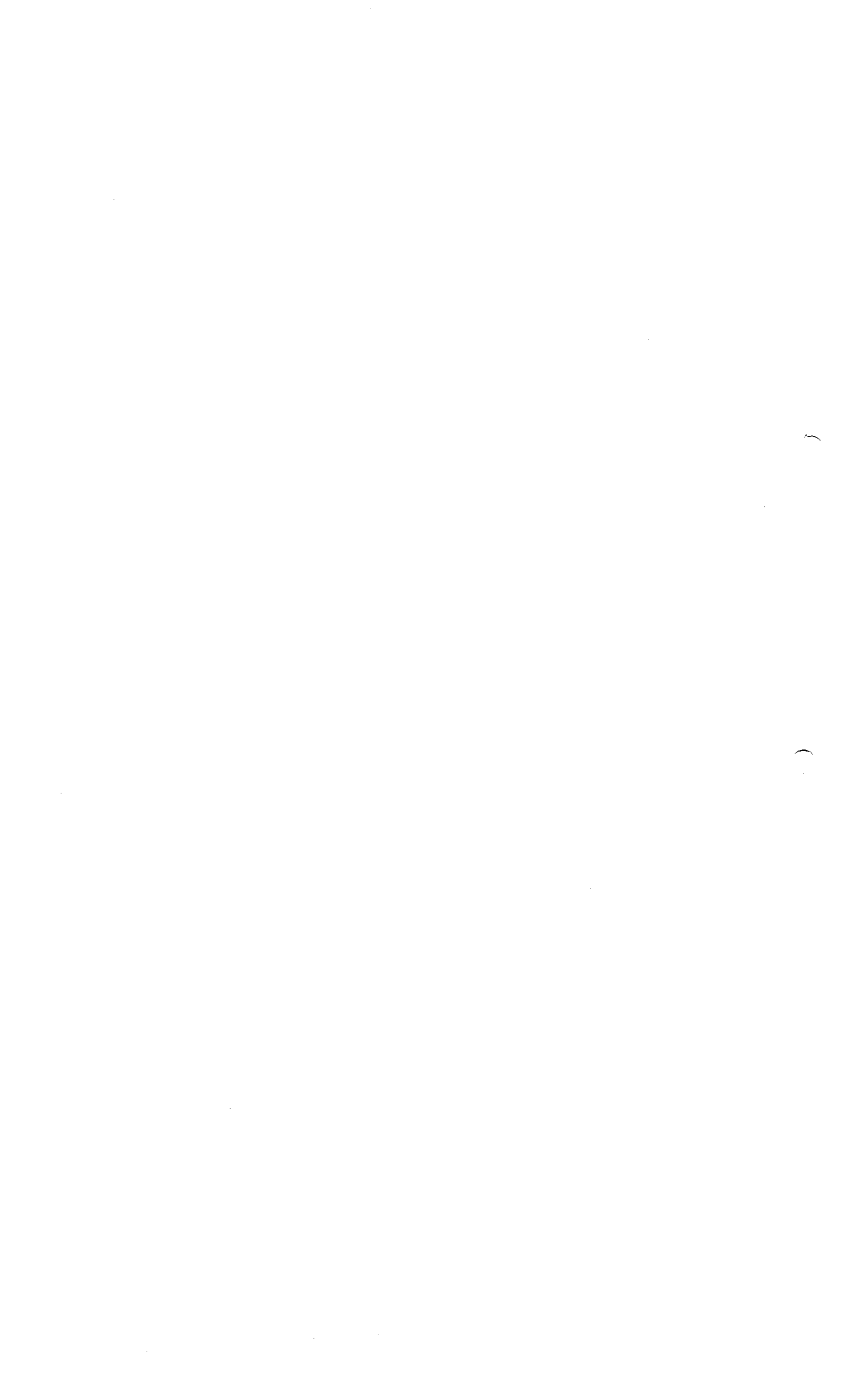


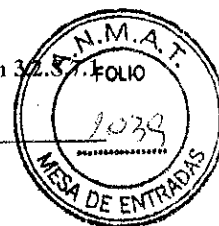
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.



Cepa	Lotes analizados	Fecha de elaboración	Tamaño del lote	Planta de elaboración	Utilización del lote	Diseño del estudio	Estado del estudio	Objetivo del estudio
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	FA495974	25 ABR 2013	110,0 L	Sanofi Pasteur Planta de VDR	Lote industrial Estudios clínicos GQM02 y GQM09 Validación de 1000 L de PFAG y lotes de FP	Recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 meses y en condiciones de almacenamiento aceleradas a $+25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 días	Estudio a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ : Completado para los lotes FA495974 y FA495977	Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del DS almacenado en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno (24 meses a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
	FA495977	25 ABR 2013	104,5 L		Lote industrial Estudios no clínicos/estudio clínico GQM11 Validación de 400 L de PFAG y lotes de FP		En curso para el lote FA518528: datos disponibles hasta el momento de medición de la estabilidad a los 18 meses	
	FA518528	27 ENE 2014	126,8 L		Lote industrial Estudios no clínicos/estudio clínico GQM11 Validación de 400 L de PFAG y lotes de FP		Estudio a $+25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ : Completado	
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)	FA492930	27 MAR 2013	139,6 L	Sanofi Pasteur Planta de VDR	Lote industrial Estudios no clínicos/estudio clínico GQM11 Validación de 400 L de PFAG y lotes de FP		Estudio a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ : Completado para los lotes FA492930 y FA492931	
	FA492931	27 MAR 2013	118,7 L		Lote industrial Estudios clínicos GQM02 y GQM09 Validación de 1000 L de PFAG y lotes de FP		En curso para el lote FA525567: datos disponibles hasta el momento de medición de la estabilidad a los 18 meses	
	FA525567	31 MAR 2014	121,7 L		Lote industrial Validación de 1000 L de PFAG y lotes de FP		Estudio a $+25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ : Completado	







## 2 Estudios de estabilidad en lotes de principio activo

### 2.1 Condiciones de estudio

Los estudios de estabilidad se realizaron en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (es decir, a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  durante 24 meses) y en condiciones aceleradas de almacenamiento (es decir, a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  durante 30 días). Las condiciones de almacenamiento y la frecuencia de las pruebas se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Condiciones de almacenamiento y frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad

Envase	Condición	Duración	Frecuencia de las pruebas
Acero inoxidable y polipropileno	Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$	24 meses	T0, 1*, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses
	Condiciones aceleradas de almacenamiento $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$	30 días	T0†, 14 y 30 días

\* El momento de medición de la estabilidad de un mes se realizó con los lotes de principio activo de la formulación del lote clínico S4443 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09.

† La fecha de inicio de la estabilidad es la fecha en que se coloca en el recinto regulado con termostato.

### 2.2 Parámetros estudiados y especificaciones

Los parámetros monitoreados y sus especificaciones para los estudios de estabilidad en los estudios en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  y en condiciones de almacenamiento aceleradas a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  se proporcionan en la Tabla 3 y en la Tabla 4, respectivamente.





**Tabla 3: Parámetro estudiado y especificación para los estudios de estabilidad en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real (+5 °C ± 3 °C)**

Prueba	Referencia del método	Criterio de aceptación	Momento de medición de la estabilidad (meses)							
			T0	1*	3	6	9	12	18	24
Aspecto	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.	x	x	x	x	x	x	x	x
pH	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8-7,6.	x	x	x	x	x	x	x	x
Contenido de octoxinol 9	Método interno	≤800 µg/mL	x	NP†	NP	NP	NP	x	NP	x
Contenido de antígeno hemaglutinina (HA)	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual‡	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	x	x	x	x	x	x	x	x
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur., 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana	x	NP	NP	NP	NP	NP	NP	x

\* El momento de medición de la estabilidad de un mes se realizó con los lotes de principio activo de la formulación del lote clínico S4443 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09.

† NP: No programado, según el protocolo.

‡ La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de inmunodifusión radial simple (SRID) para las cepas A y B. Se realizaron dos análisis independientes en todos los momentos de medición, incluido T0, y se calculó el promedio ponderado según el método 5.3 de la Ph. Eur., edición actual.





**Tabla 4: Parámetro estudiado y límite de acción para los estudios de estabilidad en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento aceleradas (+25 °C ± 2 °C)**

Prueba	Referencia del método	Límite de acción	Momento de medición de la estabilidad (días)		
			T'0*	14	30
Aspecto	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido ligeramente blanuzco y opalescente.	X	X	X
pH	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8-7,6.	X	X	X
Contenido de antígeno HA	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual†	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	X	X	X

\* La fecha de inicio de la estabilidad es la fecha en que se coloca en el recinto regulado con termostato.

† La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de SRID para las cepas A y B. Se realizaron dos análisis independientes en todos los momentos de medición, incluido T0, y se calculó el promedio ponderado según el método 5.3 de la Ph. Eur., edición actual.





## 2.3 Resultado

Los datos de estabilidad disponibles se presentan en la sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad.

### 2.3.1 Estudio de estabilidad para los lotes de DS almacenados en recipientes de acero inoxidable

#### 2.3.1.1 Estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$

##### *Cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)*

Después de 24 meses de almacenamiento a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ , los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA491832 y FA491837 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico para ambos lotes.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación. Para el lote FA491832, los resultados son estables, considerando la variabilidad del método analítico. Para el lote FA491837, se observó un ligero aumento después de un almacenamiento de 24 meses.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación para ambos lotes.

Después de 18 meses de almacenamiento a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ , los resultados de estabilidad del lote de principio activo FA516286 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de las pruebas de contenido de octoxinol 9, realizadas según estaba planificado, después de 12 meses de almacenamiento a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ , cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.

La ausencia de resultados del momento de medición de la estabilidad de 9 meses, debido a problemas con la toma de muestras, no invalida el estudio de estabilidad porque están disponibles



los resultados de estabilidad de los 12 meses y de los 18 meses y satisfacen los criterios de aceptación.



