



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

## 1 Protocolo de estabilidad inicial/en curso con el principio activo

### 1.1 Lotes analizados

**Estudios iniciales de estabilidad (el caso de una cepa nueva y del cambio de un lote de siembra de trabajo [WSL]):**

- Para cada nueva cepa que se utilice en la formulación de la vacuna antigripal y que nunca se haya estudiado en una campaña anterior, se incluyen tres lotes de principio activo por cepa en un programa inicial de estabilidad correspondiente a un estudio en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, 24 meses a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  y en un estudio en condiciones de almacenamiento aceleradas, es decir, 30 días a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ .
- En el caso de un cambio de lote de siembra de trabajo, se incluyen tres lotes de principio activo por cepa en un programa inicial de estabilidad correspondiente a un estudio en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, 24 meses a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  y en un estudio en condiciones de almacenamiento aceleradas, es decir, 30 días a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ .

**Estudios de estabilidad en curso (el caso de una combinación de cepas ya estudiada):**

En caso de que una cepa que se utilice durante la nueva campaña antigripal ya haya sido utilizada durante la campaña anterior, se incluye un lote de principio activo por cepa en el programa de estabilidad en curso correspondiente a un estudio en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, 24 meses a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ .

### 1.2 Condiciones de estudio

Las condiciones de almacenamiento y la frecuencia de las pruebas se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1: Condiciones del estudio y frecuencia de las pruebas

Condiciones de estudio	Duración	Frecuencia de las pruebas
Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$	24 meses	T0, 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

\* Las pruebas en condiciones aceleradas de almacenamiento se llevan a cabo solo para el uso de una nueva combinación de cepas o un cambio del WSL (estudios iniciales de estabilidad).





### 1.3 Parámetros estudiados y especificaciones

Los parámetros monitoreados para cada estudio de estabilidad del DS se presentan en la Tabla 2 y en la Tabla 3. Los métodos utilizados para cada prueba se describen en la sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad.

**Tabla 2: Parámetros estudiados y especificaciones para los estudios de estabilidad inicial y en curso del DS en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (5°C ± 3 °C / 24 meses)**

Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación	Frecuencia de las pruebas
Aspecto	Ph. Eur. 2.9.20, edición actual	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.	T0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses
pH	Ph. Eur. 2.2.3, edición actual	6,8-7,6	T0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses
Contenido de octoxinol 9	Método interno	≤800 µg/mL	T0, 12 y 24 meses
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur. 2.6.1, edición actual	Ausencia de crecimiento microbiano.	T0 y 24 meses
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	T0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses

\* 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 realizan dos análisis independientes en todos los momentos de medición, incluido T0, y se calcula la media ponderada según la Ph. Eur. 5.3, edición actual.





**Tabla 3: Parámetros estudiados y límites de acción para los estudios de estabilidad del DS en condiciones aceleradas de almacenamiento (+25 °C ± 2 °C/30 días)**

Prueba	Referencia al método	Límite de acción	Frecuencia de las pruebas
Aspecto	Ph. Eur. 2.9.20, edición actual	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.	T <sub>0</sub> †, 14 y 30 días
pH	Ph. Eur. 2.2.3, edición actual	6,8-7,6	T <sub>0</sub> †, 14 y 30 días
Contenido de antígeno HA	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	T <sub>0</sub> †, 14 y 30 días

- \* La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de SRID para las cepas A y B.  
Se realizan dos análisis independientes en todos los momentos de medición, incluido T<sub>0</sub>, y se calcula la media ponderada según la Ph. Eur. 5.3, edición actual.
- \* La fecha de inicio de la estabilidad es la fecha en que se coloca en el recinto regulado con termostato.

## 2 Compromiso de estabilidad

Sanofi Pasteur se compromete a finalizar el estudio de estabilidad en curso iniciados en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real, es decir, 24 meses a +5 °C ± 3 °C según el protocolo de estabilidad descrito en la sección 3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones de estabilidad.





## Sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad

### Índice

Lista de tablas .....	2
<b>1</b> <b>Introducción</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b> <b>Métodos y criterios de aceptación</b> .....	<b>7</b>
<b>3</b> <b>Resultados del estudio de estabilidad</b> .....	<b>9</b>
3.1    Resultados del estudio de estabilidad para los lotes almacenados en recipientes de acero inoxidable .....	9
3.1.1    Resultados del estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (24 meses a +5 °C ± 3 °C).....	9
3.1.2    Resultados del estudio de estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento (30 días a +25 °C ± 2 °C).....	22
3.2    Resultados del estudio de estabilidad para los lotes almacenados en recipientes de polipropileno .....	27
3.2.1    Resultados del estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (24 meses a +5°C ± 3 °C).....	27
3.2.2    Resultados del estudio de estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento (30 días a +25 °C ± 2 °C).....	40





## Lista de tablas

Tabla 1: Información de los estudios de estabilidad para respaldar la vida útil del DS.....	6
Tabla 2: Método y criterio de aceptación/límite de acción .....	7
Tabla 3: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA491832 .....	10
Tabla 4: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA491837 .....	11
Tabla 5: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA516286 .....	12
Tabla 6: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA493954 .....	13
Tabla 7: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA495333 .....	14
Tabla 8: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA513975 .....	15
Tabla 9: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA495974 .....	16
Tabla 10: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA495977 .....	17
Tabla 11: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA518528 .....	18
Tabla 12: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA492930 .....	19
Tabla 13: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA492931 .....	20
Tabla 14: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA525567 .....	21





Tabla 15: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) almacenada a 25 °C ± 2 °C en recipientes de acero inoxidable.....23

Tabla 16: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) almacenada a 25 °C ± 2 °C en recipientes de acero inoxidable.....24

Tabla 17: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) almacenada a +25 °C ± 2 °C en recipientes de acero inoxidable .....25

Tabla 18: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) almacenada a 25 °C ± 2 °C en recipientes de acero inoxidable.....26

Tabla 19: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de polipropileno, número de lote FA491832 .....28

Tabla 20: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de polipropileno, número de lote FA491837 .....29

Tabla 21: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de polipropileno, número de lote FA516286 .....30

Tabla 22: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de polipropileno, número de lote FA493954 .31

Tabla 23: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de polipropileno, número de lote FA495333 .32

Tabla 24: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de polipropileno, número de lote FA513975 .33

Tabla 25: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de polipropileno, número de lote FA495974 .....34

Tabla 26: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de polipropileno, número de lote FA495977 .....35

Tabla 27: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de polipropileno, número de lote FA518528 .....36

Tabla 28: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de polipropileno, número de lote FA492930 .....37

Tabla 29: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de polipropileno, número de lote FA492931 .....38

Tabla 30: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de polipropileno, número de lote FA525567 .....39



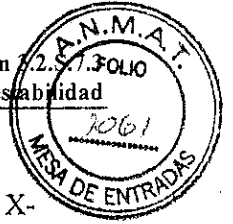


Tabla 31: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) almacenada a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  en recipientes de polipropileno .....41

Tabla 32: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) almacenada a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  en recipientes de polipropileno.....42

Tabla 33: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) almacenada a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  en recipientes de polipropileno .....43

Tabla 34: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) almacenada a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  en recipientes de polipropileno .....44





Lista de abreviaturas: Vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, introducción.

## 1 Introducción

Este capítulo presenta los resultados de los datos de estabilidad de los estudios que se presentan en la sección 3.2.S.7.1 Resumen de estabilidad y conclusiones para la etapa de DS de la vacuna antigripal tetravalente (QIV).

La Tabla 1 presenta información general sobre los estudios de estabilidad realizados para respaldar la vida útil del principio activo (DS).



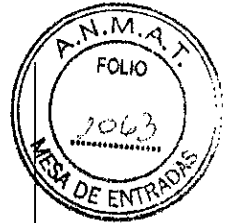
**Tabla 1: Información de los estudios de estabilidad para respaldar la vida útil del DS**

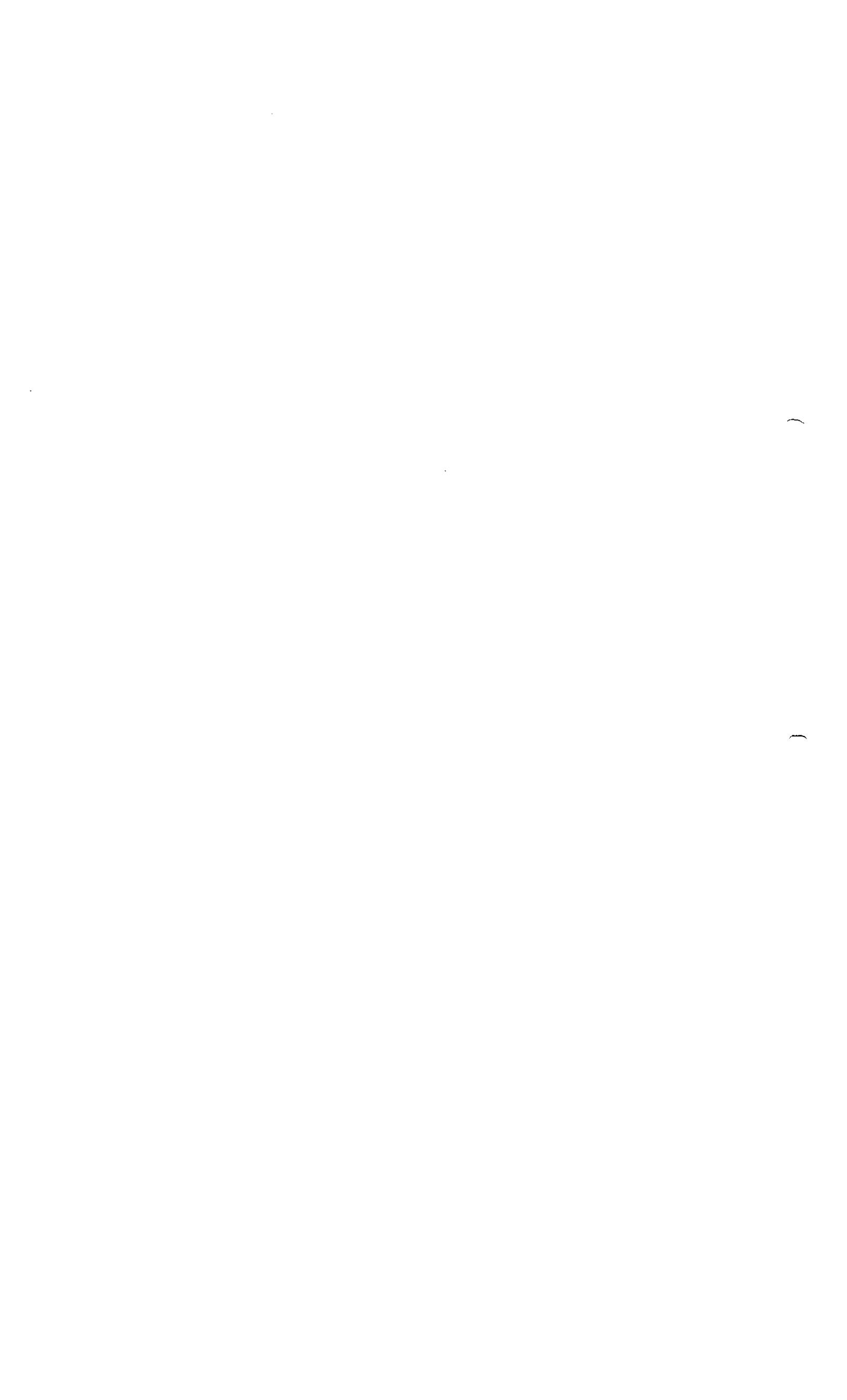
Nombre del DS	Vacuna antigripal											
Tipo de estudio de estabilidad	Estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a +5 °C ± 3 °C Estudio de estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento a +25 °C ± 2 °C											
Cepas	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)			A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)			B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)			B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		
Número de lote de DS	FA491832	FA491837	FA516286	FA493954	FA495333	FA513975	FA495974	FA495977	FA518528	FA492930	FA492931	FA525567
Fecha de elaboración	17 MAR 2013	17 MAR 2013	22 DIC 2013	19 ABR 2013	18 ABR 2013	23 NOV 2013	25 ABR 2013	25 ABR 2013	27 ENE 2014	27 MAR 2013	27 MAR 2013	31 MAR 2014
Tamaño del lote	70,1 L	65,39 L	63,4 L	131,3 L	144,1 L	145,4 L	110,0 L	104,5 L	126,8 L	139,6 L	118,7 L	121,7 L
Uso del lote de DS	Lote industrial utilizado para la formulación del lote clínico	Lote industrial utilizado para la formulación del lote clínico	Lote industrial utilizado para la formulación del lote clínico y la validación de los lotes de PFAG y FP	Lote industrial utilizado para la formulación del lote clínico y la validación de los lotes de PFAG y FP	Lote industrial utilizado para la formulación del lote clínico y la validación de los lotes de PFAG y FP	Lote industrial utilizado para la formulación del lote clínico y la validación de los lotes de PFAG y FP	Lote industrial utilizado para la formulación del lote clínico y la validación de los lotes de PFAG y FP	Lote industrial utilizado para la formulación del lote clínico y la validación de los lotes de PFAG y FP	Lote industrial utilizado para la formulación del lote clínico y la validación de los lotes de PFAG y FP	Lote industrial utilizado para la formulación del lote clínico y la validación de los lotes de PFAG y FP	Lote industrial utilizado para la formulación del lote clínico y la validación de los lotes de PFAG y FP	Lote industrial utilizado para la validación de los lotes de PFAG y FP
Fabricante del DS y planta	Sanofi Pasteur Planta de Val de Reuil (VDR)											
Sistema de cierre del envase y volumen de llenado del DS	Tanque de acero inoxidable (100 mL) y vial de polipropileno (30 mL)											
Vida útil propuesta	24 meses a +5 °C ± 3 °C											

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APROBADA  
SANOFI PASTEUR S. A.

RA\_0920515

Confidential/Proprietary Information  
Página 6 of 44







## 2 Métodos y criterios de aceptación

Para las pruebas de contenido de antígeno hemaglutinina (HA) y esterilidad, realizadas durante los estudios de estabilidad, los métodos de prueba son idénticos a los utilizados en el momento de la liberación. Los métodos se describen en la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos. La validación del método de contenido de antígeno HA se describe en la sección 3.2.S.4.3 Validación de los procedimientos analíticos, la prueba de esterilidad se realiza conforme a la Ph. Eur.

Para el contenido de octoxinol 9, hasta mayo de 2015, la prueba se realizaba mediante el método inicial. Esta prueba y su validación se describen en la sección 3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones. Desde mayo de 2015, esta prueba se realiza mediante el método actual que se describe en la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos. La validación del método actual se describe en la sección 3.2.S.4.3 Validación de los procedimientos analíticos.

Para el aspecto y el pH, las pruebas se realizan conforme a la Ph. Eur. 2.2.3, edición actual.

Los métodos de prueba y los criterios de aceptación/límites de acción para los estudios de estabilidad realizados en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno se describen en la Tabla 2 según las condiciones de almacenamiento.

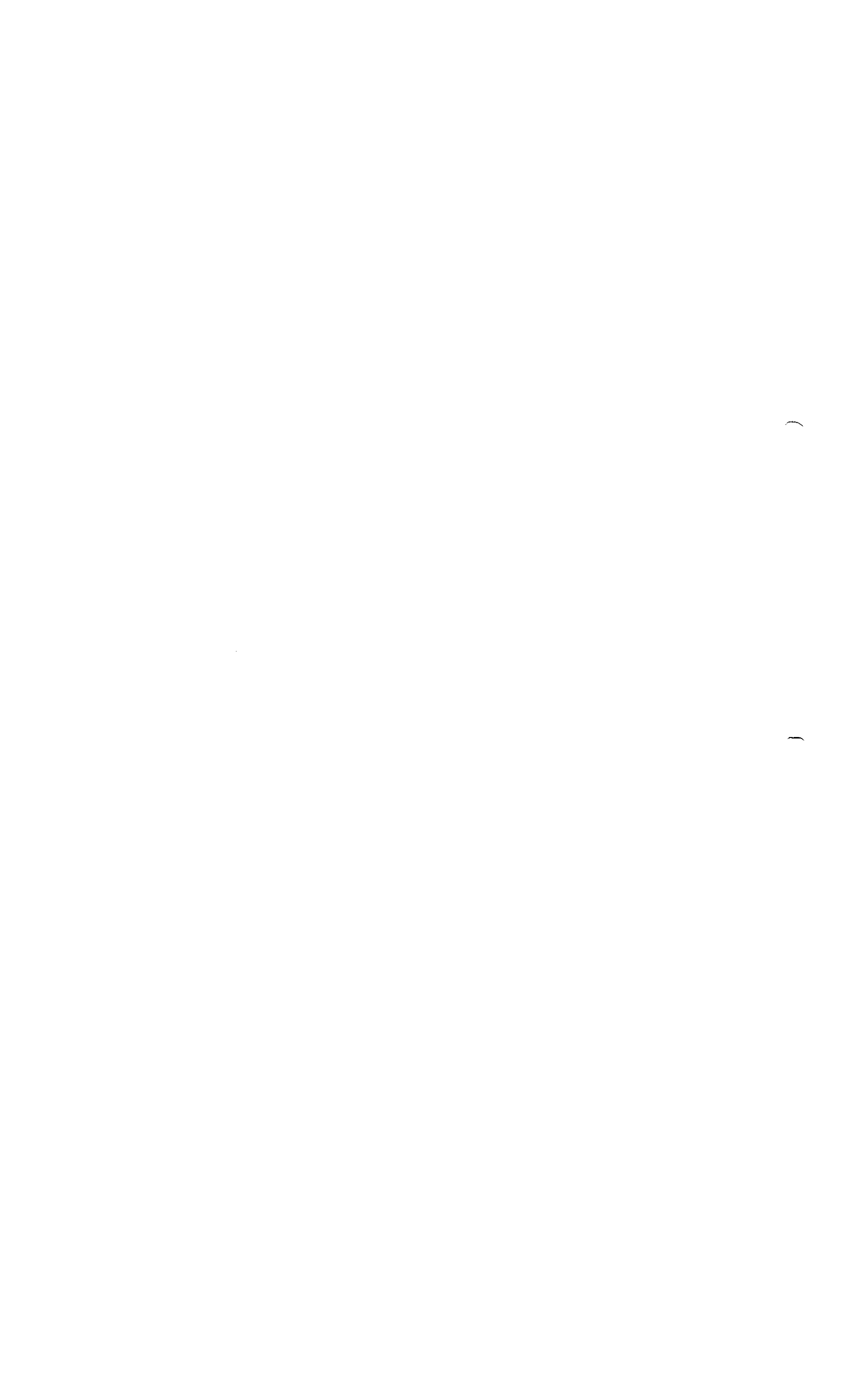
**Tabla 2: Método y criterio de aceptación/límite de acción**

Prueba	Condiciones de almacenamiento		Referencia al método	Criterio de aceptación (para el estudio a +5 °C ± 3 °C)/límite de acción (para el estudio a +25 °C ± 2 °C)
	Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5 °C ± 3 °C)	Condiciones aceleradas de almacenamiento (+25 °C ± 2 °C)		
Aspecto	X	X	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido ligeramente blanuzco y opalescente.
pH	X	X	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8-7,6.
Contenido de octoxinol 9	X	NR*	Método interno	≤800 µg/mL.
Contenido de antígeno HA	X	X	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual†	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial
Esterilidad bacteriana y fúngica	X	NP	Ph. Eur., 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana

\* NR: No realizada

† 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

ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S. A.





medición, incluido T0, y se calculó el promedio ponderado según el método 5.3 de la Ph. Eur., edición actual.





### 3 Resultados del estudio de estabilidad

#### 3.1 Resultados del estudio de estabilidad para los lotes almacenados en recipientes de acero inoxidable

##### 3.1.1 Resultados del estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (24 meses a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Los resultados de estabilidad obtenidos para los lotes de DS almacenados en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real (a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 24 meses) en recipientes de acero inoxidable se presentan en las tablas siguientes:

- Tabla 3 y Tabla 4 para los lotes de DS FA491832 y FA491837, cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) después de 24 meses de almacenamiento;
- Tabla 5 para el lote de DS FA516286, cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) después de 18 meses de almacenamiento;
- Tabla 6 y Tabla 7 para los lotes de DS FA493954 y FA495333, cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) después de 24 meses de almacenamiento;
- Tabla 8 para el lote de DS FA513975, cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) después de 18 meses de almacenamiento ;
- Tabla 9 y Tabla 10 para los lotes de DS FA495974 y FA495977, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) después de 24 meses de almacenamiento;
- Tabla 11 para el lote de DS FA518528, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) después de 18 meses de almacenamiento;
- Tabla 12 y Tabla 13 para los lotes de DS FA492930 y FA492931, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) después de 24 meses de almacenamiento;
- Tabla 14 para los lotes de DS FA525567, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) después de 18 meses de almacenamiento.



Tabla 3: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) almacenada a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA491832

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado (meses)						
		T0	3	6	9	12	18	24
Aspecto	Líquido ligeramente blanqueado y opalescente.	Líquido ligeramente blanqueado y opalescente	Líquido ligeramente blanqueado y opalescente*	Líquido ligeramente blanqueado y opalescente†	Líquido ligeramente blanqueado y opalescente	Líquido ligeramente blanqueado y opalescente	Líquido ligeramente blanqueado y opalescente	Líquido ligeramente blanqueado y opalescente†
pH	6,8-7,6.	7,3	7,3	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2
Contenido de octoxinol 9 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$\leq 800\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$	612	NP†	NP	NP	614	NP	600
Contenido de antígeno HA ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	279 (273 - 287)	278 (261 - 297)	270§ (254-287)	279 (260 - 300)	250 (232 - 269)	248 (229 - 270)	254 (234-275)
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana	NP	NP	NP	NP	NP	Sin multiplicación microbiana

\* Presencia de filamentos y partículas de color blanco.

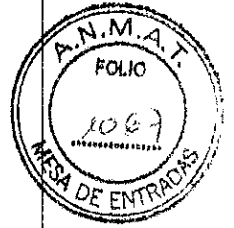
† Presencia de partículas y fibras blancas.

‡ NP: No programado, según el protocolo.

§ Prueba realizada después de 7 meses de almacenamiento.

RA\_0920515

Información confidencial/proprietaria  
Página 10 de 44



ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.



Tabla 4: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) almacenada a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA491837

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado (meses)						
		T0	3	6	9	12	18	24
Aspecto	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente*	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente*	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente*
pH	6,8-7,6.	7,4	7,3	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2
Contenido de octoxinol 9 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$\leq 800\ \mu\text{g}/\text{mL}$	573	NP†	NP	NP	587	NP	603
Contenido de antígeno HA ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	296 (287 - 305)	302 (284 - 320)	283 (268 - 299)	304 (284 - 326)	274 (262 - 287)	264 (252 - 276)	279 (250-311)
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana	NP	NP	NP	NP	NP	Sin multiplicación microbiana

† Presencia de partículas y fibras blancas.

‡ NP: No programado, según el protocolo.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S.A.





Sanofi Pasteur

Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

Sección 3.2.S.7.3

Datos de estabilidad

Tabla 5: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) almacenada a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA516286

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado (meses)						
		T0	3	6	9*	12	18	24
Aspecto	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente†	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente‡	NR§	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente	En curso
pH	6,8-7,6.	7,3	7,3	7,3	NP	7,2	7,2	En curso
Contenido de octoxinol 9 (µg/mL)	≤800 µg/mL	566	NP**	NP	NP	583	NP	En curso
Contenido de antígeno HA (µg/mL)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	232 (215 - 251)	226 (210 - 242)	222 (213 - 231)	NP	226 (209 - 244)	230 (220-241)	En curso
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana	NP	NP	NP	NP	NP	En curso

\* No se realizaron las pruebas en el momento de medición de la estabilidad de 9 meses debido a que las muestras no estaban disponibles.

† Presencia de filamentos blancos.

‡ Presencia de partículas.

§ NR: No realizada

\*\* NP: No programado, según el protocolo.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.

RA\_0920515

Información confidencial/propietaria

Página 12 de 44





Sanofi Pasteur

Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

Sección 3.2.S.7.3

Datos de estabilidad

**Tabla 6: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) almacenada a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  en recipientes de acero inoxidable, número de lote FA493954**

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado (meses)							
		T0	1	3	6	9	12	18	24
Aspecto	Líquido ligeramento blancozco y opalescente.	Líquido ligeramento blancozco y opalescente*	Líquido ligeramento blancozco y opalescente*	Líquido ligeramento blancozco y opalescente*	Líquido ligeramento blancozco y opalescente	Líquido ligeramento blancozco y opalescente	Líquido ligeramento blancozco y opalescente	Líquido ligeramento blancozco y opalescente	Líquido ligeramento blancozco y opalescente
pH	6,8-7,6.	7,3	7,3	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,1
Contenido de octoxinol 9 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$\leq 800\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$	624	NP†	NP	NP	NP	534	NP	527
Contenido de antígeno HA ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	209 (204 - 214)	219 (206 - 233)	204 (192 - 216)	218 (200 - 238)	210 (203 - 218)	201 (184 - 220)	202 (189 - 216)	201 (189-213)
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Sin multiplicación microbiana

\* Presencia de filamentos y partículas.

† NP: No programado, según el protocolo.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.

RA\_0920515

Información confidencial/proprietaria  
Página 13 de 44

