

Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetavalente (virión fraccionado, inactivada)

Tabla 29: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) almacenada a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en recipientes de polipropileno, número de lote FA492931

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.	7,2	7,2	7,2	7,2	NR†	7,2	7,2
Contenido de octoxinol 9 (µg/mL)	≤800 µg/mL	575	NP†	NP	NP	575	NP	618
Contenido de antígeno HA (µg/mL)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	169 (163-175)	178 (167-190)	161 (154-167)	176 (164-189)	202 (199-205)	176 (161-193)	152 (144-161)
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana	NP	NP	NP	NP	NP	Sin multiplicación microbiana

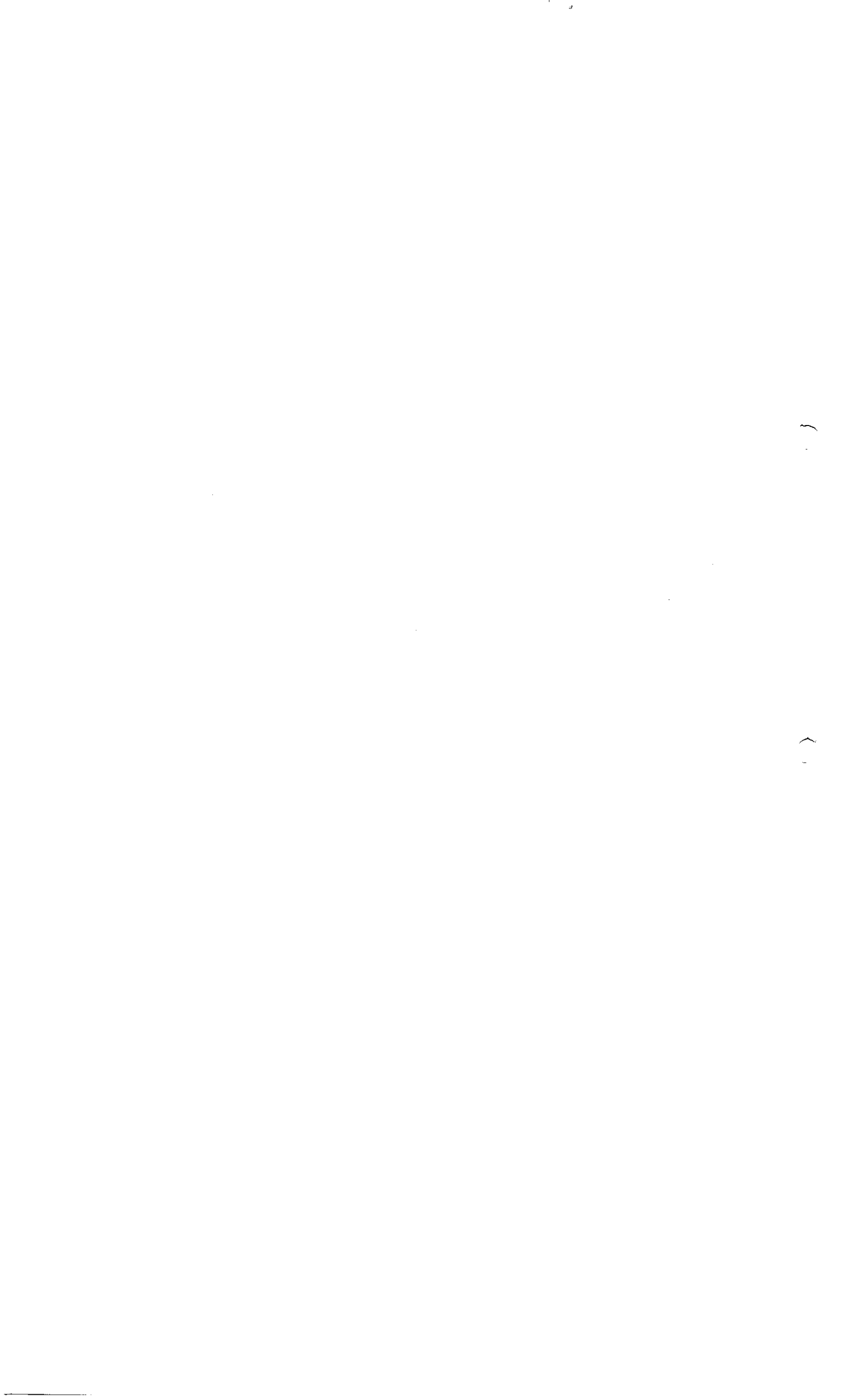
* Presencia de filamentos y/o partículas.

† No se realizó la prueba de pH en el momento de medición de la estabilidad de 12 meses debido a que las muestras no estaban disponibles.

‡ No programado, según el protocolo.



KOXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

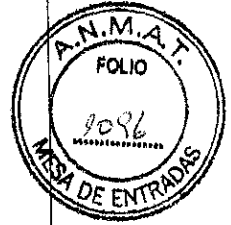
Tabla 30: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (líquido Yamagata) almacenada a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en recipientes de polipropileno, número de lote FA525567

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	En curso
pH	6,8-7,6.	7,3	7,3	7,3	7,2	7,2	7,2	En curso
Contenido de octoxinol 9 (µg/mL)	≤800 µg/mL.	615	NP†	NP	NP	543	NP	En curso
Contenido de antígeno HA (µg/mL)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	186 (174-199)	174 (162-186)	190 (177-204)	171 (161-182)	164 (143-187)	173 (164-183)	En curso
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana	NP	NP	NP	NP	NP	En curso

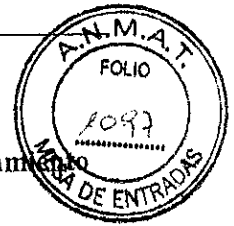
* Presencia de filamentos y partículas.

† NP: No programado, según el protocolo.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.







**3.2.2 Resultados del estudio de estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento
(30 días a +25 °C ± 2 °C)**

Los resultados de estabilidad obtenidos para los lotes de DS almacenados en recipientes de polipropileno en condiciones aceleradas de almacenamiento (+25 °C ± 2 °C durante 30 días) para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) se presentan desde la Tabla 31 hasta la Tabla 34.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

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

Número de lote	Prueba	Límite de acción	Resultado (días)		
			T*0*	14	30
FA491832	Aspecto	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	7,3
	Contenido de antígeno HA ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	276 (260 - 293)	252 (241 - 263)	252 (237 - 267)
FA491837	Aspecto	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	7,3
	Contenido de antígeno HA ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	297 (279 - 317)	269 (253 - 286)	275 (258 - 293)
FA516286	Aspecto	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.	7,4	7,3	7,3
	Contenido de antígeno HA ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	223 (208-239)	222 (214 - 229)	221 (207 - 236)

* Resultados a los 3 meses de almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.
† Presencia de filamentos blancos.

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

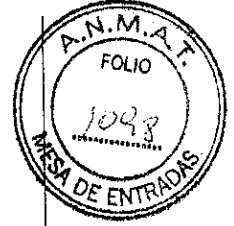




Tabla 32: Resultados del estudio de estabilidad para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) almacenada a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en recipientes de polipropileno

Número de lote	Prueba	Límite de acción	Resultado (días)	
			T*0*	14
FA493954	Aspecto	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.†	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.†	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.†
	pH	6,8-7,6.	7,3	7,3
	Contenido de antígeno HA (µg/mL)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	208 (203 - 213)	216 (201 - 232)
FA495333	Aspecto	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.†	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.†
	pH	6,8-7,6.	7,3	7,3
	Contenido de antígeno HA (µg/mL)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	212 (201 - 224)	210 (195 - 226)
FA513975	Aspecto	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.†
	pH	6,8-7,6.	7,2	7,2
	Contenido de antígeno HA (µg/mL)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	209 (199 - 219)	199 (184-216)

* Resultados a los 3 meses de almacenamiento a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

† Presencia de filamentos y partículas.

‡ Presencia de partículas blancas.

RA_0920515

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

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

Número de lote	Prueba	Límite de acción	Resultado (días)		
			T ₀ *	14	30
FA495974	Aspecto	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	7,3
	Contenido de antígeno HA (µg/mL)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	196 (183 - 210)	192 (185 - 200)	187 (180 - 194)
FA495977	Aspecto	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	7,2	7,3
	Contenido de antígeno HA (µg/mL)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	201 (194 - 208)	198 (188 - 209)	198 (187 - 211)
FA518528	Aspecto	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	7,3
	Contenido de antígeno HA (µg/mL)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	197 (188-206)	192 (183 - 202)	193 (182 - 205)

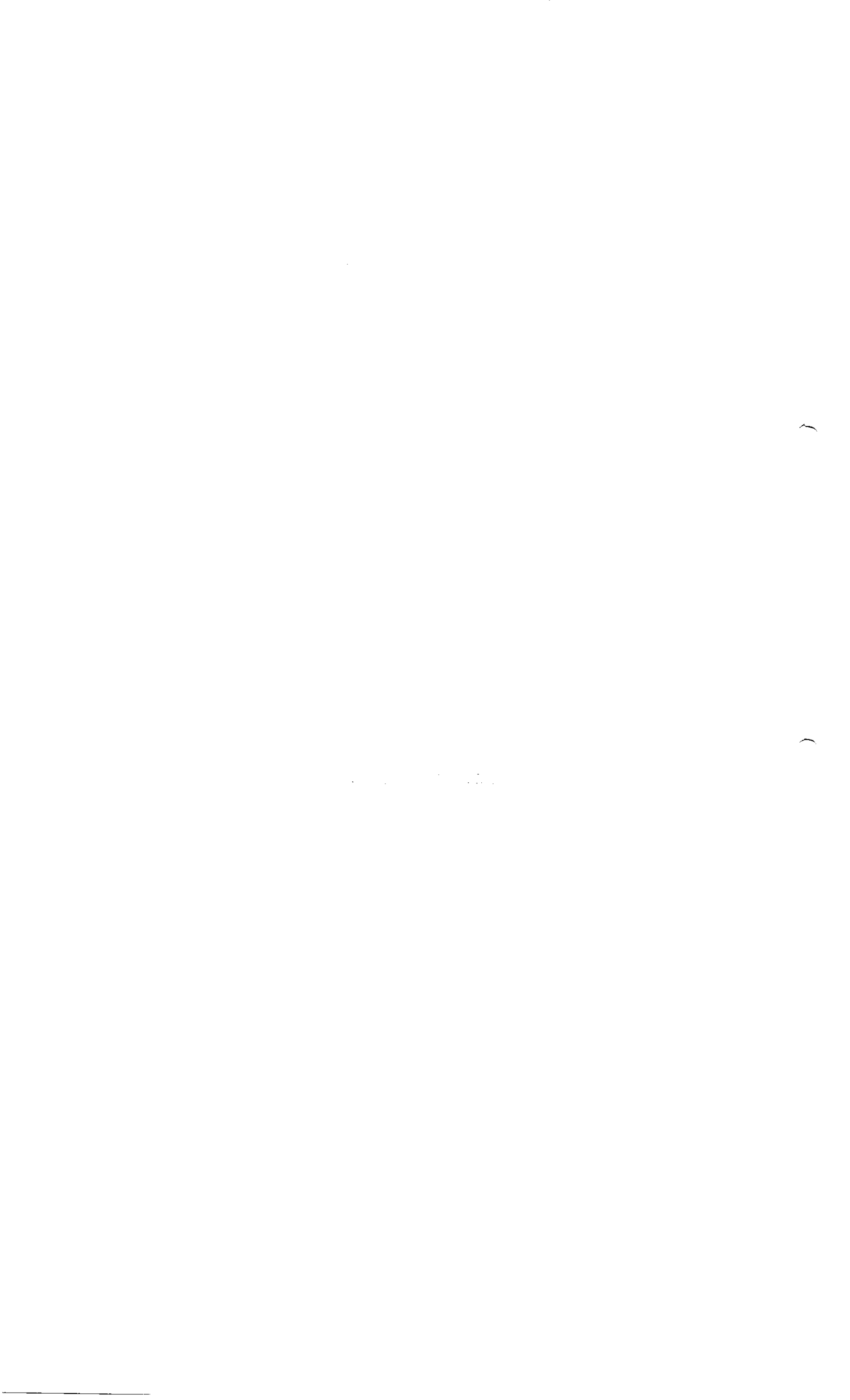
* Resultados a los 3 meses de almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

† Presencia de partículas.

‡ Presencia de filamentos y partículas.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetraivalente (virión fraccionado, inactivada)

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

Número de lote	Prueba	Límite de acción	Resultado (días)		
			T ₀ *	14	30
FA492930	Aspecto	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.	7,3	7,3	7,3
	Contenido de antígeno HA (µg/mL)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	172 (163 - 182)	153 (145 - 163)	155 (145 - 165)
FA492931	Aspecto	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.	7,2	7,3	7,3
	Contenido de antígeno HA (µg/mL)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	178 (167-190)	163 (152 - 174)	158 (143 - 174)
FA525567	Aspecto	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.	7,3	7,3	7,3
	Contenido de antígeno HA (µg/mL)	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	174 (162-186)	174 (164 - 184)	168 (159-178)

* Resultados a los 3 meses de almacenamiento a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

† Presencia de filamentos y partículas.

‡ Presencia de filamentos.

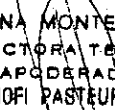
UXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.







ESTABILIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APCDERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Sección 2.3.P.8 Estabilidad

Índice

Lista de tablas	2
1 Resumen de estabilidad y conclusiones	3
1.1 Compromiso de estabilidad.....	9
2 Protocolos de estudio.....	10
2.1 Diseño de los estudios.....	10
2.1.1 Estudio de estabilidad de la premezcla de los lotes de principio activo de dos cepas A	10
2.1.2 Estudios de estabilidad del producto final a granel	11
2.1.3 Estudios de estabilidad del producto llenado	12
2.2 Métodos y criterios de aceptación.....	16
3 Resultados de estabilidad.....	18
3.1 Estudio de estabilidad de la premezcla de los lotes de principio activo de dos cepas A.....	18
3.2 Estudios de estabilidad del producto final a granel	18
3.3 Estudios de estabilidad del producto llenado.....	20
3.3.1 Estudios de estabilidad del FP elaborado con tapones-émbolo de clorobutilo.....	20
3.3.1.1 FP elaborado en la planta de Le Trait	20
3.3.1.2 FP elaborado en la planta de VDR.....	22
3.3.2 Estudio para evaluar la compatibilidad del cierre entre los tapones-émbolo alternativos de bromobutilo y la QIV	24
3.3.2.1 Lotes elaborados con tapones-émbolo alternativos de bromobutilo (suministrados por el proveedor I)	25
3.3.2.2 Lotes elaborados con tapones-émbolo alternativos de bromobutilo (suministrados por el proveedor II).....	26





Lista de tablas

Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad	4
Tabla 2: Parámetro estudiado y límite de acción para el estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5°C ± 3°C)	11
Tabla 3: Parámetro estudiado y especificación para el estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5°C ± 3°C)	12
Tabla 4: Parámetro estudiado y especificación para el estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5°C ± 3°C)	13
Tabla 5: Parámetro estudiado y límite de acción para el estudio de estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento (25 °C ± 2 °C)	15
Tabla 6: Métodos y criterio de aceptación/límites de acción	17





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

1 Resumen de estabilidad y conclusiones

A continuación se presentan varios conjuntos de datos de estabilidad de la vacuna antigripal tetravalente (QIV):

- datos sobre el estudio de estabilidad de los lotes de premezcla del principio activo (DS) de dos cepas A almacenados en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante 14 días;
- datos sobre el estudio de estabilidad de los lotes de producto final a granel (PFAG) en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante 2 meses;
- datos sobre el estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante 12 meses y en condiciones de almacenamiento aceleradas a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ durante 30 días para los lotes de producto llenado (FP):
 - elaborado en Sanofi Winthrop Industrie, planta de Le Trait y planta de Val de Reuil (VDR) con tapones-émbolo de clorobutilo;
 - elaborado en la planta de VDR con tapones-émbolo alternativos de bromobutilo suministrados por dos diferentes proveedores (proveedor I y proveedor II), que contienen menos cinc que los tapones-émbolo de clorobutilo (vea la sección 3.2.P.2.4 Sistema de cierre del envase).

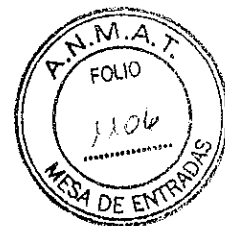
Los estudios de estabilidad se han completado para la premezcla de lotes de DS de dos cepas A y para el PFAG. Para el FP, se han completado todos los estudios de estabilidad realizados para respaldar la vida útil de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y el uso de tapón-émbolo de bromobutilo alternativo, excepto para el lote FDNC2478 cuyo estudio aún está en curso.

Estos estudios de estabilidad avalan que:

- El tiempo de retención de la premezcla de dos DS de cepas A es de 14 días cuando se almacenan en recipientes de acero inoxidable a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$.
- La vida útil del PFAG es de 2 meses cuando se almacena en envases de acero inoxidable a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$.
- La vida útil del FP es de 12 meses cuando se almacena en jeringas de vidrio fabricadas con tapón-émbolo de clorobutilo y con tapón-émbolo alternativo de bromobutilo suministradas por dos diferentes proveedores (proveedor I y proveedor II) a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ según los requisitos de la Ph. Eur.

En la Tabla 1 se proporciona un panorama de los estudios de estabilidad que se presentan a continuación.





Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

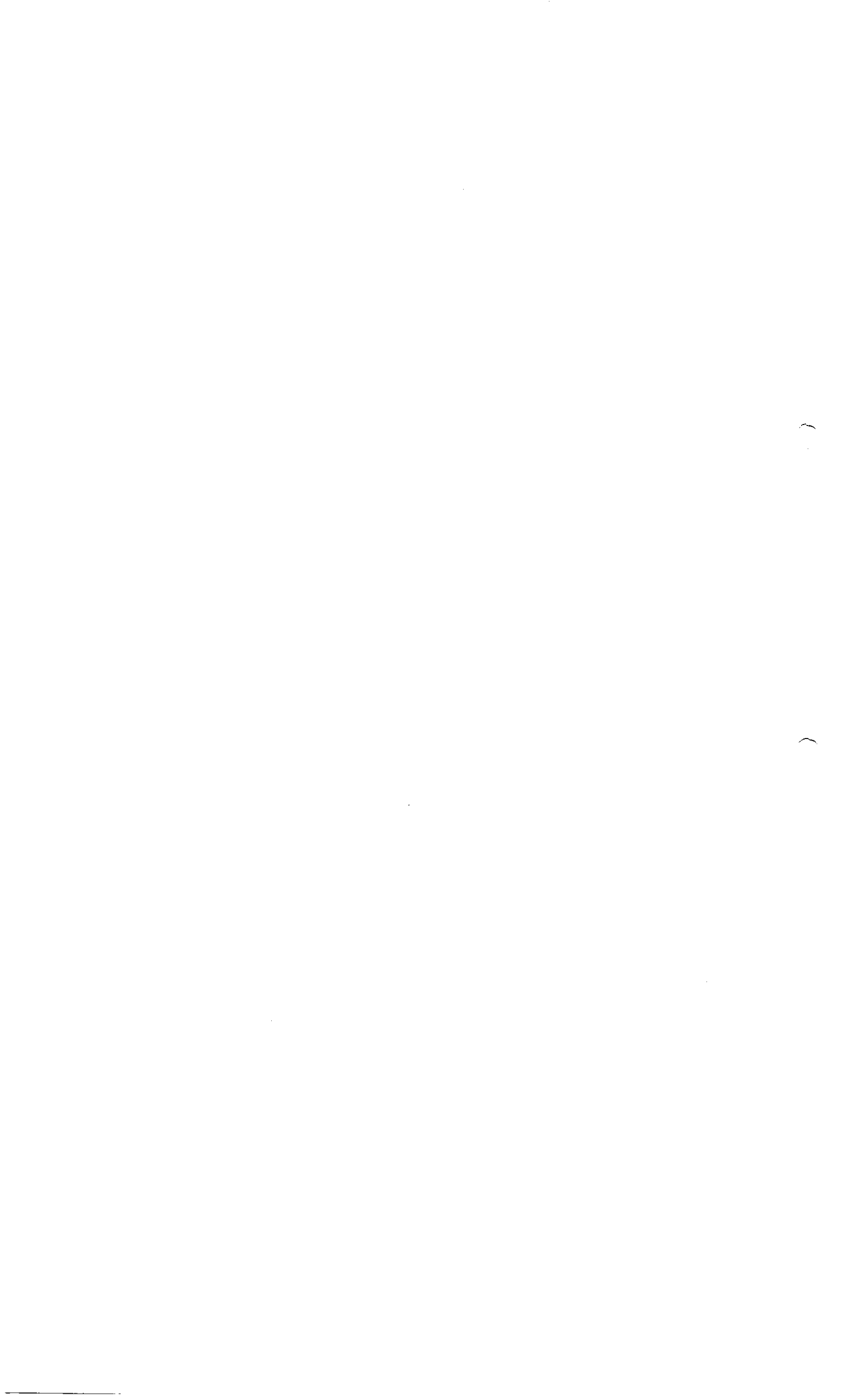
Sección 2.3.P.8
Estabilidad

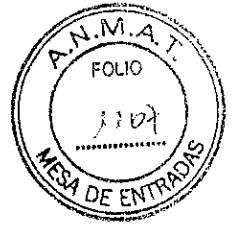
Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad

Etapa	Lotes analizados	Tipo de tapón- émbolo	Fecha de elaboración	Tamaño del lote	Planta de elaboración	Utilización del lote	Diseño del estudio de estabilidad	Estado del estudio	Objetivo del estudio
Premezcla de lotes de DS de dos cepas A	FA316286/ FA495333	N/A*	04 JUN 2014	127,5 kg	Sanofi Pasteur planta de VDR	Formulación de lotes clínicos	Condiciones de tiempo real/temperatura real +5 °C ± 3 °C (T0, 7 y 14 días)	Finalizado	Estudio de estabilidad para respaldar el tiempo de retención de la premezcla de lotes de DS de dos cepas A (14 días a +5 °C ± 3 °C)
	FA321583/ FA493954		04 JUN 2014	128,5 kg					
	FA328519/FA523944		18 JUN 2014	122 kg					
PFAG	FDV02328	N/A	04 JUN 2014	405,174 L	Sanofi Pasteur planta de VDR	Formulación de lotes clínicos Estudio de validación del proceso	Condiciones de tiempo real/temperatura real +5 °C ± 3 °C (T0, 1 y 2 meses)	Finalizado	Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del PFAG (2 meses a +5 °C ± 3 °C).
	FDV02329		05 JUN 2014	401,691 L					
	FDV02330		19 JUN 2014	401,492 L					
	FDV02380	N/A	03 DIC 2014	991,741 L	Sanofi Pasteur planta de VDR	Estudio de validación del proceso			
	FDV02381		18 DIC 2014	1 000,199 L					
	FDV02421		02 OCT 2015	950,249 L					

* N/A: No se aplica

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.P.8
Estabilidad

Etapa	Lotes analizados	Tipo de tapón- ébolo	Fecha de elaboración	Tamaño del lote	Planta de elabora- ción	Utilización del lote	Diseño del estudio de estabilidad		Estado del estudio	Objetivo del estudio
FP	S4456	Clorobutilo	03 JUL 2014	737 662 unidades	Planta de Le Trait	Lotes clínicos; Estudio de validación del proceso; Estudio de compatibilidad del cierre para el tapón- ébolo de clorobutilo.	Condiciones de almacenamiento de tiempo real/a temperatura real $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ (T ⁰ , 1, 3, 6, 9 y 12 meses)	Condiciones aceleradas de almacenamiento $+25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ (T ⁰ †, 7, 14 y 30 días)	Completado para ambos estudios	Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del FP (12 meses a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$) y para evaluar la compatibilidad del cierre entre el tapón-ébolo de clorobutilo y la QIV
	S4457		06 JUL 2014	729 301 unidades						
	S4458		15 JUL 2014	729 312 unidades						

† T⁰: La fecha de inicio de la estabilidad es la fecha en que se coloca en el recinto regulado con termostato.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.P.8
Estabilidad

Etapa	Lotes analizados	Tipo de tapón- émbolo	Fecha de elaboración	Tamaño del lote	Planta de elaboración	Utilización del lote	Diseño del estudio de estabilidad		Estado del estudio	Objetivo del estudio
FP	FDNC2174	Clorobutilo	07 ENE 2015	991 092 unidades	Sanofi Pasteur planta de VDR	Estudio de validación del proceso	Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real +5 °C ± 3 °C (T0, 3, 6, 9 y 12 meses)	Condiciones aceleradas de almacenamiento +25 °C ± 2 °C (T0†, 7, 14 y 30 días)	Completado para ambos estudios	Estudio de estabilidad para respaldar la adición de otra planta de llenado (planta de VDR)‡
	FDNC2173		12 ENE 2015	914 159 unidades						Estudio de estabilidad para respaldar la adición de otra planta de llenado (planta de VDR)‡
	FDNC2199		28 de enero de 2015	911 478 unidades						Estudio de estabilidad para respaldar el aumento de escala del tamaño del lote de FP (planta de VDR)§

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.P.8
Estabilidad

Etapa	Lotes analizados	Tipo de tapón- émbolo	Fecha de elaboración	Tamaño del lote	Planta de elaboración	Utilización del lote	Diseño del estudio de estabilidad	Estado del estudio	Objetivo del estudio
	FDNC2478		12 OCT 2015	906 847 unidades				Estudio en curso de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real. Completado para los estudios en condiciones aceleradas de almacenamiento.	Estudio de estabilidad para respaldar el aumento de escala del tamaño del lote de FP (planta de VDR)§

† T⁰: La fecha de inicio de la estabilidad es la fecha en que se coloca en el recinto regulado con termostato.

‡ Inicialmente, el tamaño máximo teórico del lote de FP en la planta de VDR, era de 700 000 jeringas.

§ El aumento de escala del tamaño máximo teórico del lote de FP en la planta de VDR, es de 1 000 000 jeringas. Los estudios de estabilidad realizados con el lote FDNC2478 completan los estudios de estabilidad realizados con los dos lotes consecutivos de validación de FP (FDNC2173 y FDNC2199).

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
ASOCIADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.P.8
Estabilidad

Etapa	Lotes analizados	Tipo de tapón- émbolo	Fecha de elaboración	Tamaño del lote	Planta de elaboración	Utilización del lote	Diseño del estudio de estabilidad		Estado del estudio	Objetivo del estudio
FP	FDNC1575	Bromobutilo (suministrado por el proveedor I)	11 JUL 2013	13 416 unidades	Sanofi Pasteur planta de VDR	Estudio de compatibilidad del cierre para el tapón- émbolo alternativo de bromobutilo (proveedor I)	Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ (T ⁰ , 3, 6, 9 y 12 meses)	Condiciones aceleradas de almacenamiento $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (T ⁰ †, 7, 14 y 30 días)	Completado para ambos estudios	Estudio de estabilidad para evaluar la compatibilidad del cierre entre el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (proveedor I), que contiene menos cinco que el tapón-émbolo de clorobutilo, y la QIV
	FDNC1576		11 JUL 2013	13 892 unidades						
	FDNC2231	Bromobutilo (suministrado por el proveedor II)	20 FEB 2015	5 718 unidades	Sanofi Pasteur planta de VDR	Estudio de compatibilidad del cierre para el tapón- émbolo alternativo de bromobutilo (proveedor II)	Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ (T ⁰ , 3, 6, 9 y 12 meses)	Condiciones aceleradas de almacenamiento $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (T ⁰ †, 7, 14 y 30 días)	Completado para ambos estudios	Estudio de estabilidad para evaluar la compatibilidad del cierre entre el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (proveedor II), que contiene menos cinco que el tapón-émbolo de clorobutilo, y la QIV
	FDNC2232		20 FEB 2015	5 524 unidades						
	FDNC2233		20 FEB 2015	5 312 unidades						

† T⁰: La fecha de inicio de la estabilidad es la fecha en que se coloca en el recinto regulado con termostato.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





1.1 Compromiso de estabilidad

El estudio de estabilidad posterior a la aprobación se llevará a cabo a lo largo de los 12 meses de vida útil en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ para el FP.

Sanofi Pasteur se compromete a finalizar los estudios de estabilidad en curso iniciados en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real, es decir, 12 meses a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ según el protocolo de estabilidad que se describe en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad.

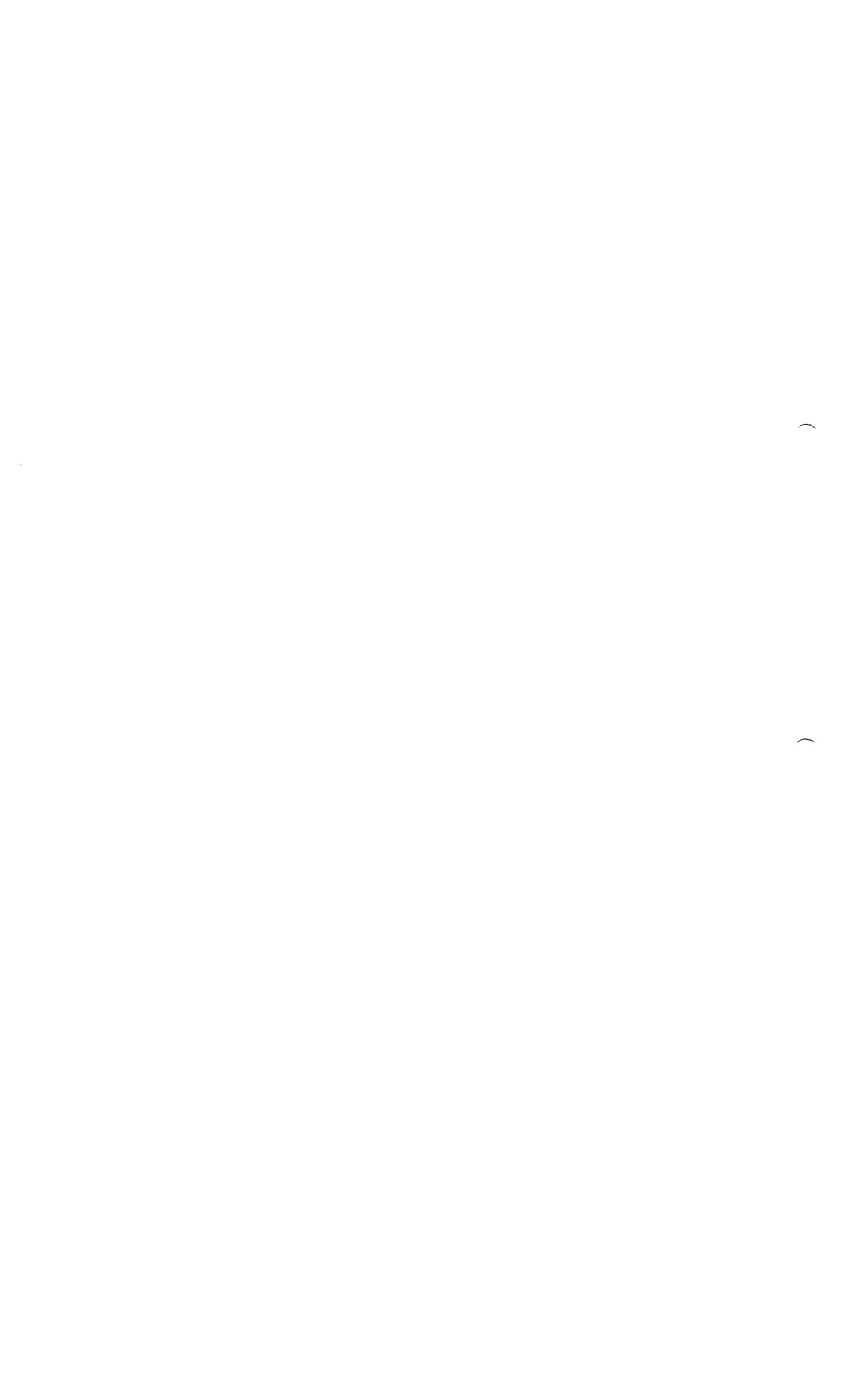
Sanofi Pasteur se compromete a realizar un estudio de estabilidad con tres lotes de FP en jeringas sin aguja acoplada en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante 12 meses, y en condiciones aceleradas de almacenamiento, es decir, a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ durante 30 días. Este estudio se llevará a cabo según los protocolos de estabilidad que se describen en la sección 3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad.

En caso de que se modifique la combinación de subtipo/linaje de las cepas utilizadas en la formulación de la premezcla, el estudio de estabilidad se realizará con tres lotes de premezcla de lotes de principio activo (DS) en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante 14 días.

Para cada campaña anual:

- En el caso de los estudios iniciales de estabilidad (el caso de una nueva combinación de cepas):
 - dos lotes de FP por planta de elaboración y al menos tres lotes de todas las plantas de elaboración involucradas se incluyen en un programa de estabilidad en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante un período de 12 meses;
 - un lote de FP por planta de elaboración y al menos tres lotes de todas las plantas de elaboración involucradas se incluyen en un programa de estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento, es decir, a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ durante un período de 30 días.
- En el caso de los estudios de estabilidad en curso (el caso de una combinación de cepas ya estudiadas):

Para las combinaciones de cepas ya estudiadas en alguna temporada anterior, se incluye un lote de FP procedente de cada planta de elaboración en el programa en curso de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real; es decir, a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante un período de 12 meses.





2 Protocolos de estudio

2.1 Diseño de los estudios

2.1.1 Estudio de estabilidad de la premezcla de los lotes de principio activo de dos cepas A

Las especificaciones y la frecuencia de prueba para los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ para la premezcla de lotes de DS de dos cepas A se presentan en la Tabla 2.

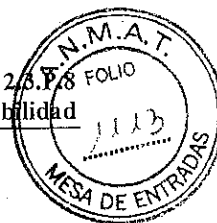


Tabla 2: Parámetro estudiado y límite de acción para el estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5°C ± 3°C)

Prueba	Referencia al método	Límite de acción	Momento de medición de la estabilidad (días)		
			T0	7	14
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur. 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana	x	x	x
Contenido de antígeno hemaglutinina (HA) A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A; H3N2)	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*	Disminución máxima autorizada en comparación con el título inicial menor o igual que la variabilidad del método analítico	x	x	x

* La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de inmunodifusión radial simple (SRID) para las cepas A. 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.

2.1.2 Estudios de estabilidad del producto final a granel

Las especificaciones y la frecuencia de prueba para los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a +5 °C ± 3 °C para el PFAG se presentan en la Tabla 3.

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.



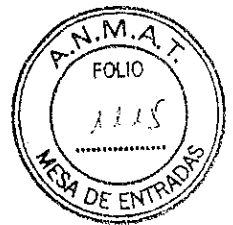
Tabla 3: Parámetro estudiado y especificación para el estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5°C ± 3°C)

Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación	Momento de medición de la estabilidad (meses)		
			T0	1	2
Aspecto	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido incoloro y opalescente	x	x	x
pH	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8-7,6	x	x	x
Contenido de octoxinol 9	Método interno	≤445 µg/mL	x	x	x
Contenido de antígeno HA 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)	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.	x	x	x
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur., 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana	x	x	x

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

2.1.3 Estudios de estabilidad del producto llenado

Las especificaciones y la frecuencia de prueba para los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a +5 °C ± 3 °C y en condiciones aceleradas de almacenamiento a +25 °C ± 2 °C para el FP se presentan, respectivamente, en la Tabla 4 y en la Tabla 5.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.P.8
Estabilidad

Tabla 4: Parámetro estudiado y especificación para el estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5°C ± 3°C)

Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación	Momento de medición de la estabilidad (meses)					
			T0	1*	3	6	9	12
Aspecto	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido incoloro y opalescente	x	x	x	x	x	x
pH	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8 - 7,6	x	x	x	x	x	x
Volumen extraíble	Ph. Eur. 2.9.17, edición actual	≥ volumen nominal	x	NP†	NP	NP	NP	x
Prueba de integridad del cierre del envase (CCIT)	Método interno	La CCIT cumple si se muestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.	x	NP	NP	NP	NP	x
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur., 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana	x	NP	NP	NP	NP	x
Contenido de antígeno HA 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)‡	Ph. Eur., 2.7.1, edición actual§	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.	x	x	x	x	x	x
Contenido de endotoxinas bacterianas**	Ph. Eur., 2.6.14, edición actual	< 100 UI/dosis	x	NP	NP	NP	NP	x

* El momento de medición de un mes se llevó a cabo solo para los lotes S4456, S4457 y S4458 elaborados con los tapones-émbolo de clorobutilo.

† NP: No programado, según el protocolo.

‡ Las cepas A/H3N2 y B/linaje Yamagata utilizadas para los lotes de FP elaborados en la planta de VDR con tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor II) son las siguientes:

A/South Australia/55/2014 (IVR-175) (H3N2) B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata).

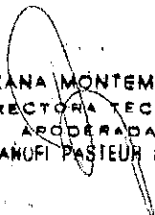
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

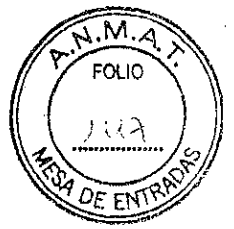


Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.P.8
Estabilidad

- § La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de SRID para las cepas A y por el método de SRID bivalente para las cepas B. Se realizaron tres análisis independientes en todos los momentos de medición, incluido TC, y se calculó la media ponderada según el método 5.3 de la Ph. Eur., edición actual.
- ** Falta la prueba de contenido de endotoxinas bacterianas en el protocolo de estabilidad para los lotes FDNC1575 y FDNC1576 elaborados con el tapón-embolo de bromobutilo, proporcionado por el proveedor I.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.P.8
Estabilidad

Tabla 5: Parámetro estudiado y límite de acción para el estudio de estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento (25 °C ± 2 °C)

Prueba	Referencia al método	Límite de acción	Momento de medición de la estabilidad (días)			
			T ⁰ *	7	14	30
Aspecto	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido incoloro y opalescente	x	x	x	x
pH	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8 - 7,6	x	x	x	x
Contenido de antígeno HA: A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) † †	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual ‡	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.	x	x	x	x

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

† Las cepas A/H3N2 y B/linaje Yamagata utilizadas para los lotes de FP elaborados en la planta de VDR con tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor II) son las siguientes:

A/South Australia/55/2014 (IVR-175) (H3N2) B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata).

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

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

