



Lista de tablas

Tabla 1: Identidad de los materiales de construcción.....	3
Tabla 2: Especificaciones de la jeringa con aguja acoplada y de la jeringa sin aguja	4
Tabla 3: Especificaciones del tapón-émbolo	4
Tabla 4: Especificaciones del capuchón.....	5
Tabla 5: Referencia cruzada a los datos técnicos	5





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

1 Producto final a granel

El sistema de cierre del envase utilizado para el almacenamiento del producto final a granel (PFAG) a $+ 5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ es un tanque de acero inoxidable.

2 Producto llenado

2.1 Componentes del acondicionamiento primario

2.1.1 Identidad de los materiales de construcción

Los sistemas de cierre de los envases consisten en:

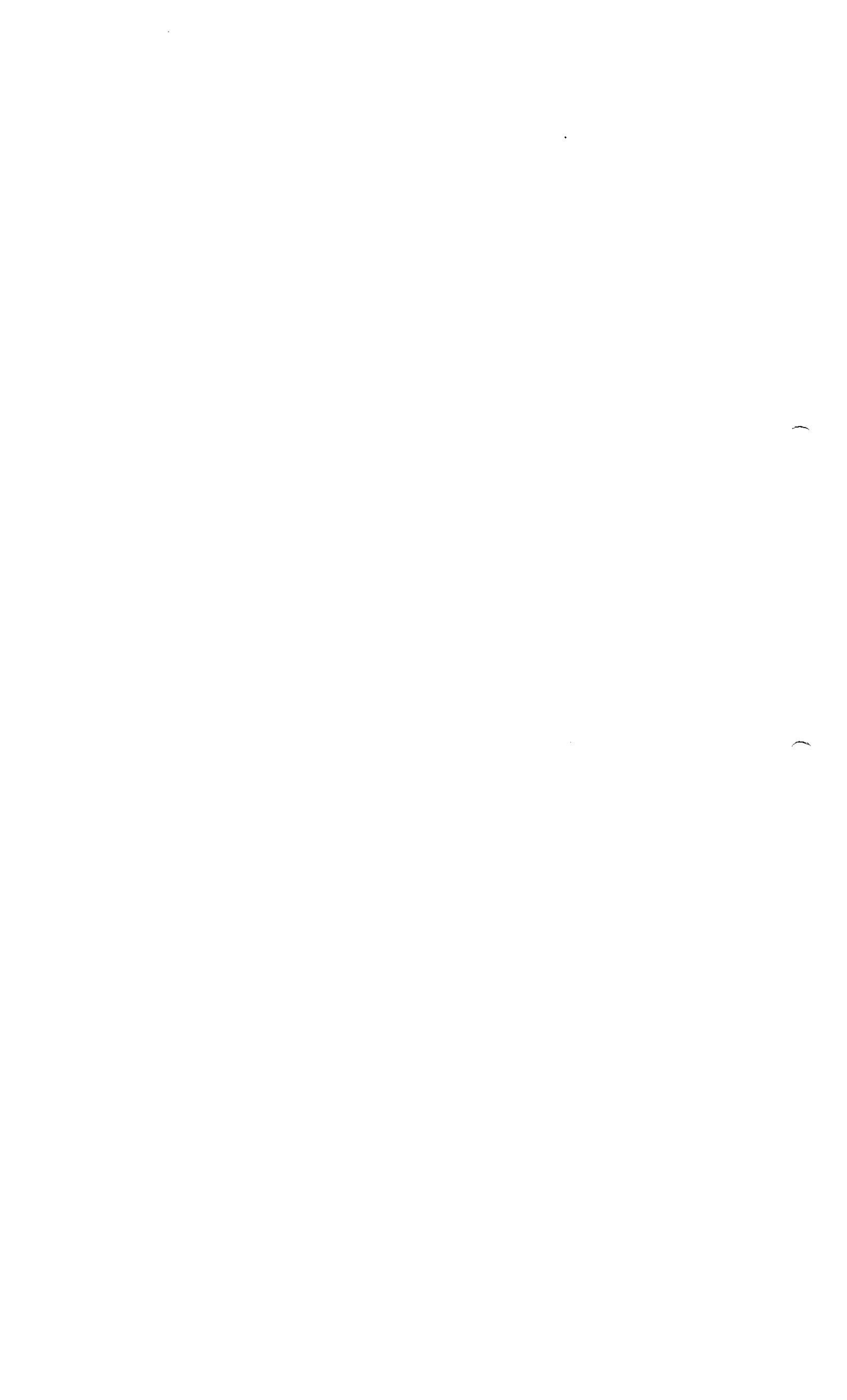
- Una jeringa monodosis de vidrio con aguja acoplada que contiene un tapón-émbolo y un protector de aguja;
- O una jeringa monodosis de vidrio sin aguja que contiene un tapón-émbolo y un capuchón.

Tabla 1: Identidad de los materiales de construcción

Componente	Material de construcción
Jeringa	Vidrio tipo I
Aguja 25G 5/8	Acero inoxidable
Tapón-émbolo	Elastómero: clorobutilo o bromobutilo
Capuchón	Elastómero: isopreno-bromobutilo sintético
Protector de la aguja	Elastómero: poliisopreno sintético Protector rígido de la aguja: polipropileno translúcido

2.1.2 Especificaciones

Las pruebas que se describen a continuación corren a cargo del proveedor y/o de los subcontratistas (en ese caso, Sanofi Pasteur comprueba el cumplimiento del certificado de análisis antes de utilizar los materiales) y/o se realizan internamente (por Sanofi Pasteur).





2.1.2.1 Jeringa con aguja acoplada y jeringa sin aguja

Las especificaciones de las jeringas se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Especificaciones de la jeringa con aguja acoplada y de la jeringa sin aguja

Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación
Resistencia hidrolítica	Ph. Eur. 3.2.1, edición actual.	≤1,8 mL HCl 0,01 M
Óxido de etileno residual	ISO 10993-7	Óxido de etileno: ≤1 µg/mL (volumen del envase) Clorhidrina etilénica: ≤50 µg/mL (volumen del envase)
Inspección visual	Método interno	Cumple
Revisiones de las dimensiones*	Método interno	Diámetro interno del cuerpo de la jeringa: cumple con los diagramas de Sanofi Pasteur.
Revisiones funcionales	Método interno	Cumple
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur. 2.6.1, edición actual.	Ausencia de crecimiento microbiano.
Contenido de endotoxinas bacterianas	Ph. Eur. 2.6.14, edición actual.	≤1 UE/unidad
Certificados del proveedor	Cumplimiento de los certificados del proveedor	Cumple

* Dimensiones críticas según los requisitos del aviso a solicitantes (NTA), volumen 2B, módulo 3 del DTC.

2.1.2.2 Tapón-émbolo

Las especificaciones del tapón-émbolo se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Especificaciones del tapón-émbolo

Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación
Fisicoquímicas	Ph. Eur. 3.2.9, edición actual.	Ph. Eur. 3.2.9, edición actual.
Inspección visual	Método interno	Cumple
Revisiones de las dimensiones*	Método interno	Diámetro exterior: Cumple con los diagramas de Sanofi Pasteur
Contenido de endotoxinas bacterianas	Ph. Eur. 2.6.14, edición actual.	máximo 1 UE/tapón
Dosis de radiación	Revisión de la documentación.	Al menos la dosis determinada para garantizar un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de 10 ⁻⁶ .
Certificados del proveedor	Cumplimiento de los certificados del proveedor	Cumple

* Dimensiones críticas según los requisitos del aviso a solicitantes (NTA), volumen 2B, módulo 3 del DTC.



2.1.2.3 Capuchón

Las especificaciones del capuchón se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Especificaciones del capuchón

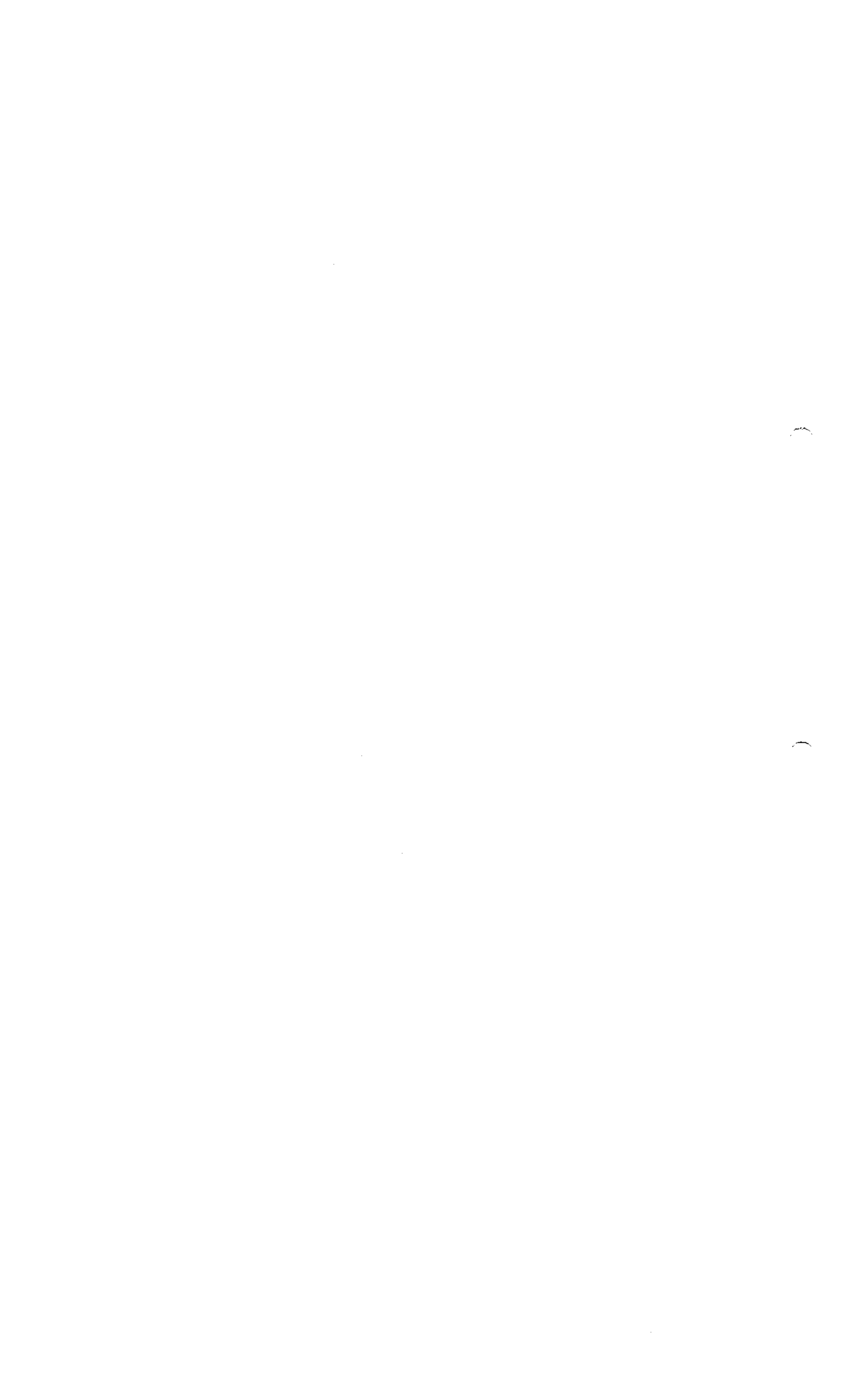
Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación
Fisicoquímicas	Ph. Eur. 3.2.9, edición actual.	Ph. Eur. 3.2.9, edición actual.
Inspección visual	Método interno	Cumple
Certificados del proveedor	Cumplimiento de los certificados del proveedor	Cumple

2.2 Datos técnicos

Para información, se proporcionan ejemplos de los certificados de análisis y diagramas con las dimensiones críticas en la Tabla 5.

Tabla 5: Referencia cruzada a los datos técnicos

Referencia cruzada a un ejemplo de certificado de análisis	Referencia cruzada a los diagramas con las dimensiones críticas
Jeringa estéril (lista para usar) con aguja acoplada y protector de aguja	Jeringa con aguja acoplada
Jeringa estéril (lista para usar) sin aguja y con capuchón	Jeringa sin aguja
Tapón-émbolo estéril (listo para usar)	Tapón-émbolo

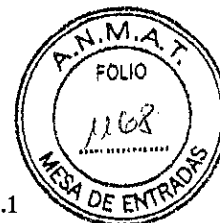




Sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad

Índice

Lista de tablas	3
1 Introducción.....	4
2 Estudios de estabilidad de la premezcla de lotes de principio activo de dos cepas A10	
2.1 Condiciones de estudio	10
2.2 Parámetros estudiados y especificaciones	10
2.3 Resultado.....	11
2.4 Conclusión	11
3 Estudios de estabilidad del producto final a granel	12
3.1 Condiciones de estudio	12
3.2 Parámetros estudiados y especificaciones	12
3.3 Resultado.....	13
3.4 Conclusión	13
4 Estudios de estabilidad del producto llenado	15
4.1 Condiciones de estudio	15
4.2 Parámetros estudiados y especificaciones	16
4.3 Resultado.....	20
4.4 Conclusión	20
4.4.1 Estudios de estabilidad del FP elaborado con tapones-émbolo de clorobutilo.....	20
4.4.1.1 FP elaborado en la planta de Le Trait	20
4.4.1.2 FP elaborado en la planta de VDR.....	21
4.4.2 Estudio para evaluar la compatibilidad del cierre entre los tapones-émbolo alternativos de bromobutilo y la QIV	24



Sanofi Pasteur

Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 3.2.P.8.1

Resumen y conclusiones de estabilidad

4.4.2.1	Lotes elaborados con tapones-émbolo alternativos de bromobutilo (suministrados por el proveedor I).....	24
4.4.2.2	Lotes elaborados con tapones-émbolo alternativos de bromobutilo (suministrados por el proveedor II).....	25
5	Conclusión general.....	26


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Lista de tablas

Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad	5
Tabla 2: Condiciones de almacenamiento y frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad.	10
Tabla 3: 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 4: Condiciones de almacenamiento y frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad.	12
Tabla 5: Parámetro estudiado y especificación para el estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5°C ± 3°C)	13
Tabla 6: Condiciones de almacenamiento y frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad.	15
Tabla 7: Parámetro estudiado y especificación para el estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5°C ± 3°C)	17
Tabla 8: Parámetros estudiados y límites de acción para los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento (+25°C ± 2 °C).....	19



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 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).

La Tabla 1 presenta un panorama de los estudios de estabilidad que se presentan a continuación, incluyendo el objetivo de los distintos estudios y su estado.





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	FA516286/ 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)
	FA521583/ FA493954		04 JUN 2014	128,5 kg					
	FA528519/FA523944		18 JUN 2014	122 kg					
PFAO	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 PFAO (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 3.2.P.8.1
Resumen y conclusiones de estabilidad

Etapa	Lotes analizados	Tipo de tapón- émbolo	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 La Trait	Lotes clínicos; Estudio de validación del proceso; Estudio de compatibilidad del cierre para el tapón- émbolo 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 T, 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-émbolo 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 3.2.P.8.1
Resumen y conclusiones de estabilidad

Etapa	Lotes analizados	Tipo de tapón- embolo	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	591 092 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 3.2.P.8.1
Resumen y conclusiones de estabilidad

Etapas	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 °C ± 3 °C (T ⁰ , 3, 6, 9 y 12 meses)	Condiciones aceleradas de almacenamiento +25 °C ± 2 °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 °C ± 3 °C (T ⁰ , 3, 6, 9 y 12 meses)	Condiciones aceleradas de almacenamiento +25 °C ± 2 °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	5524 unidades						
	FDNC2233		20 FEB 2015	5312 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.





2 Estudios de estabilidad de la premezcla de lotes de principio activo de dos cepas A

Estudio de estabilidad de tres lotes de la premezcla de lotes de DS de las dos cepas A: Se analizó la premezcla de A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) y A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un período de 14 meses.

2.1 Condiciones de estudio

La premezcla de lotes de DS de dos cepas A se realizó en las condiciones de almacenamiento presentadas en la Tabla 2. Las muestras se almacenaron en envases pequeños de acero inoxidable.

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

Condición	Duración	Frecuencia de las pruebas
Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$	14 días	T0, 7 y 14 días

2.2 Parámetros estudiados y especificaciones

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 3.



Tabla 3: 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.

2.3 Resultado

Los datos de estabilidad disponibles se presentan en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad.

2.4 Conclusión

Tras 14 días de almacenamiento, los resultados de estabilidad obtenidos para la premezcla de lotes de DS de la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) y de la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) muestran que:

- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el límite de acción.
- Los resultados del contenido de antígeno HA para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) cumplen el límite de acción y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados del contenido de antígeno HA para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) cumplen el límite de acción y son estables, considerando la variabilidad del método analítico. Cabe destacar que el resultado por debajo del límite de acción se observó después de 7 días de almacenamiento, para la premezcla de los lotes FA516286/FA495333, pero no se confirmó después de 14 días de almacenamiento.

En conclusión, este estudio de estabilidad respalda el tiempo de retención declarado para la premezcla de lotes de DS de dos cepas A, es decir, 14 días a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable.

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR, S. A.



3 Estudios de estabilidad del producto final a granel

Se analizó la estabilidad de tres lotes de 400 L y tres lotes de 1000 L del PFAG en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante un período de 2 meses. Dado que el PFAG se almacena en tanques de acero inoxidable, las muestras se almacenaron en recipientes de acero inoxidable.

3.1 Condiciones de estudio

Las condiciones de almacenamiento y la frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad del PFAG se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Condiciones de almacenamiento y frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad

Condición	Duración	Frecuencia de las pruebas
Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$	2 meses	T0, 1 y 2 meses

3.2 Parámetros estudiados y especificaciones

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



Tabla 5: 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.

3.3 Resultado

Los datos de estabilidad disponibles se presentan en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad.

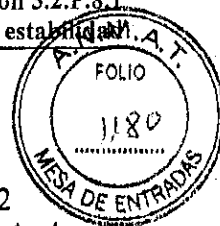
3.4 Conclusión

Para el tamaño de lote de 400 L (lotes FDV02328, FDV02329 y FDV02330)

Los resultados del estudio de estabilidad para los tres lotes de PFAG después de 2 meses de almacenamiento en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a +5 °C ± 3 °C, muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación.

Alexandra Montemilone
ALEXANDRA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación.
 - Para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), todos los resultados son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
 - Para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), se observa una tendencia a la disminución en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0 en los tres lotes. No obstante, esta disminución del 11,1 %, 11,8 % y 15,8 %, respectivamente, para los lotes FDV02328, FDV02329 y FDV02330, está próxima a la variabilidad del método analítico, que es del 10 %.
- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación.

Para el tamaño de lote de 1 000 L (lotes FDV02380, FDV02381 y FDV02421)

Los resultados del estudio de estabilidad para los tres lotes de PFAG después de 2 meses de almacenamiento en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación.
- 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.

Información adicional para la prueba de aspecto

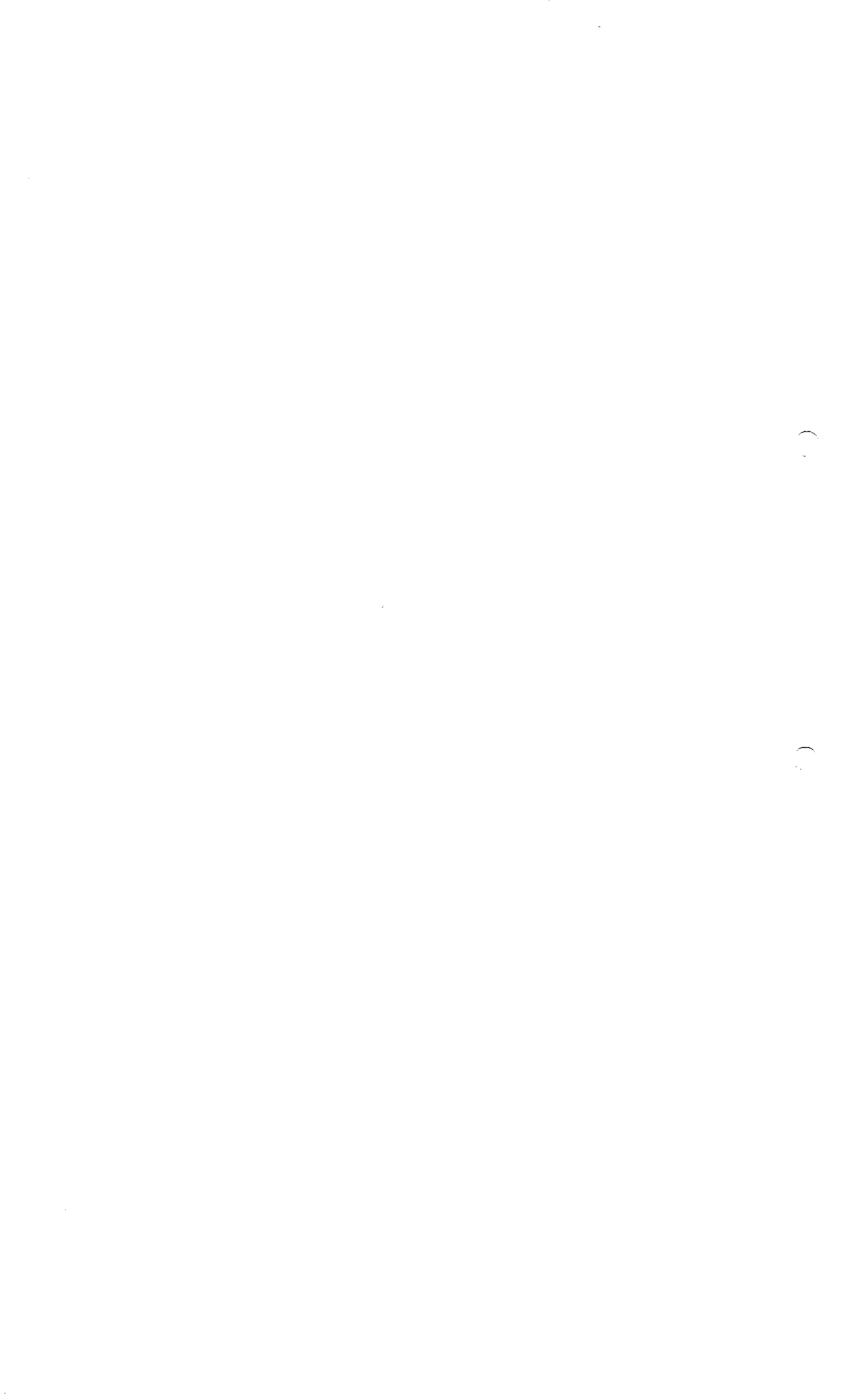
Para el PFAG, tamaño de lote 400 L y 1000 L, se observaron filamentos y partículas durante las pruebas de aspecto realizadas en algunos momentos de medición de los estudios de estabilidad realizados en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$

Se realizaron análisis de estos filamentos y partículas para definir su naturaleza y su origen mediante microscopía electrónica de barrido con el método de microanálisis de dispersión de energía de rayos X (SEM-EDX). Esta microscopía electrónica, combinada con el análisis de espectros, permite definir:

- El aspecto, la forma y el tamaño de las partículas (deducidos a partir de las fotografías de microscopía electrónica de barrido).
- La composición fisicoquímica de las superficies de las partículas.

Los resultados de la investigación muestran que están formadas principalmente de carbono y oxígeno. Una comparación de los datos con fotografías y espectros de referencia de filamentos y partículas identificados permite definir su naturaleza orgánica y su origen natural. La mayoría de las muestras analizadas están compuestas por:

- algodón,





- celulosa,
- Poliéster
- elastómero,
- compuestos poliméricos (polimetilpenteno, copolímeros de cicloolefina, poliestireno, polietileno y polipropileno).

Proviene de los recipientes y/o de los materiales que se utilizan para el muestreo.

Debido a su naturaleza exógena, se confirma la hipótesis de que no están relacionados con la degradación del producto.

Con base en estos datos, esos filamentos y partículas no presentan ninguna toxicidad para el paciente y no tienen efecto alguno sobre la estabilidad de la vacuna.

Conclusión general

A $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante 2 meses, todos los resultados de estabilidad de los lotes cumplen los criterios de aceptación para los tamaños lote de 400 L y 1 000 L. Los resultados obtenidos pueden respaldar una vida útil de 2 meses para el PFAG almacenado en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en recipientes de acero inoxidable.

4 Estudios de estabilidad del producto llenado

Los estudios de estabilidad de los lotes de FP se realizaron en condiciones de tiempo real/temperatura real, es decir, $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante un período de 12 meses y en condiciones aceleradas de almacenamiento, es decir, $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ durante un período de 30 días. Los lotes se llenaron en las plantas de Le Trait y VDR. Las muestras se llenaron en jeringas fabricadas con los tapones-émbolo de clorobutilo y los tapones-émbolo alternativos de bromobutilo, suministrados por dos diferentes proveedores (proveedor I y proveedor II).

4.1 Condiciones de estudio

Las condiciones de almacenamiento y la frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad del FP se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Condiciones de almacenamiento y frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad

Condición	Duración	Frecuencia de las pruebas
Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$	12 meses	T0, 1*, 3, 6, 9 y 12 meses
Condiciones aceleradas de almacenamiento $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$	30 días	T0, 7, 14 y 30 días

* 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.



4.2 Parámetros estudiados y especificaciones

Las especificaciones y la frecuencia de prueba para los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y en condiciones aceleradas de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ para el FP se presentan, respectivamente, en la Tabla 7 y en la Tabla 8.





Tabla 7: Parámetro estudiado y especificación para el estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5°C ± 3°C)

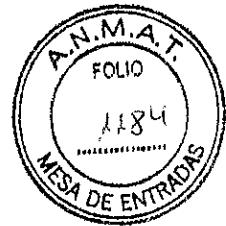
Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación	Momento de medición de la estabilidad (meses)					
			T0	1*	3	6	9	12
Aspecto	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido incoloro y opalescente	x	x	x	x	x	x
pH	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8-7,6	x	x	x	x	x	x
Volumen extraíble	Ph. Eur., 2.9.17, edición 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 UU/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 3.2.P.8.1
Resumen y conclusiones de 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 T0, 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 TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Sanoft Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 3.2.P.8.1
Resumen y conclusiones de estabilidad

Tabla 8: Parámetros estudiados y límites de acción para los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento (+25°C ± 2 °C)

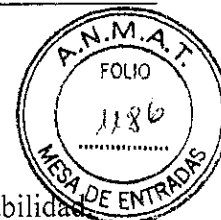
Prueba	Referencia al método	Límite de acción	Momento de medición de la estabilidad (días)			
			T ⁰ *	7	14	30
Aspecto	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido incoloro y opalescente	x	x	x	x
pH	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8-7,6	x	x	x	x
Contenido de antígeno HA A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) † 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

* 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 el promedio ponderado según el método n.º 5.3 de la Ph. Eur., edición actual.

ROXANA MONTÉMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFT PASTEUR S.A.



4.3 Resultado

Los datos de estabilidad disponibles se presentan en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad

4.4 Conclusión

4.4.1 Estudios de estabilidad del FP elaborado con tapones-émbolo de clorobutilo

4.4.1.1 FP elaborado en la planta de Le Trait

El objetivo de este estudio es respaldar la vida útil del FP, es decir, 12 meses a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y evaluar la compatibilidad entre el tapón-émbolo de clorobutilo y la QIV. El estudio se realizó en los lotes S4456, S4457 y S4458.

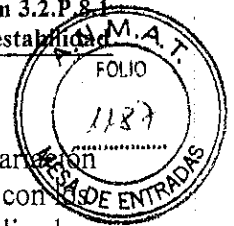
Estudios en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real

Los resultados del estudio de estabilidad del FP después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto. No se han observado partículas.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de volumen extraíble y CCIT cumplen los criterios de aceptación.
- Los resultados de la prueba de esterilidad y los resultados de la determinación del contenido de endotoxinas cumplen con los criterios de aceptación.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X223A) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata).
 - En cuanto a las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), se observan variaciones^a del contenido de antígeno HA de hasta el 6,7% en comparación con el momento de medición de estabilidad T0, luego de 12 meses de almacenamiento en los tres lotes. Estas variaciones se incluyen en la variabilidad del método. En cada cepa, la variación del contenido de antígeno HA hasta los 12 meses a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ no es estadísticamente significativa.
 - Para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), la variación^a del contenido de hasta 18,8 % en comparación con el momento de medición T0 se observa después de 12 meses de almacenamiento. Esta variación se incluye en la variabilidad del método. El

^a Téngase en cuenta que las variaciones del contenido de antígeno HA que se observaron durante el estudio de estabilidad son heterogéneas (aumento o disminución) según las cepas y los lotes incluidos en el estudio de estabilidad.





análisis estadístico mostró una diferencia de comportamiento entre los lotes; la variación del contenido de antígeno HA se debe confirmar en los otros estudios realizados con lotes de FP que contienen esta cepa (por ejemplo, en el estudio de estabilidad realizado para respaldar la adición de la planta de elaboración de VDR).

Estudios en condiciones aceleradas de almacenamiento

Los resultados del estudio de estabilidad del FP después de 30 días de almacenamiento a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el límite de acción y no muestran ninguna degradación del producto. Para el lote S4458, se observan partículas blancas de fosfato de cinc. Esas partículas son generadas por el fenómeno de interacción entre el tapón-émbolo y el fosfato presente en la vacuna. Las partículas de fosfato de cinc no representan una toxicidad reconocida.
- Los resultados de pH cumplen el límite de acción y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el límite de acción:
 - Para las cepas A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), todos los resultados son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
 - Para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), el contenido de antígeno HA es estable en los lotes S4456 y S4458 considerando la variabilidad del método analítico. Para el lote S4457, se observa una ligera disminución en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0, que corresponde al 11,8 %. Esta disminución es ligeramente más alta que la variabilidad del método analítico, que es del 10 %.

Conclusión

En conclusión, los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento aceleradas muestran que los resultados después de 30 días de almacenamiento a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ cumplen los límites de acción. Los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real muestran que los resultados luego de 12 meses de almacenamiento cumplen los criterios de aceptación. Los datos permiten respaldar la vida útil declarada de 12 meses para el FP almacenado a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

4.4.1.2 FP elaborado en la planta de VDR

Primero, se llevó a cabo un estudio de estabilidad inicial para respaldar la adición de otra planta de llenado (planta de VDR) con un tamaño máximo teórico del lote de FP de 700 000 jeringas. El estudio se realizó en los lotes FDNC2174, FDNC2173 y FDNC2199.

El estudio de estabilidad adicional se inició posteriormente con el lote FDNC2478 para respaldar el aumento de escala del tamaño máximo teórico del lote de FP de 1 000 000 de jeringas. Los estudios de estabilidad de los lotes FDNC2173 y FDNC2199 que tienen el mismo tamaño de lote de FP que FDNC2478, también respaldan el aumento de escala del tamaño de lote de FP en la planta de VDR.



4.4.1.2.1 Estudio inicial para respaldar la adición de la planta VDR como planta de llenado

Estudios en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real

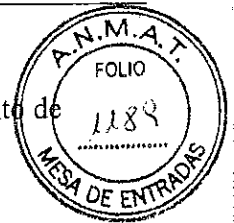
Los resultados del estudio de estabilidad para los lotes de FP (FDNC2174, FDNC2173 y FDNC2199) después de 12 meses de almacenamiento a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto para los tres lotes. Como se explica a continuación, para el lote FDNC2174, la prueba de aspecto no se realizó en el momento de medición de la estabilidad T0. Después de 3 meses de almacenamiento, se observan dos partículas blancas de hidróxido de aluminio. Debido a su naturaleza exógena, esas partículas no están relacionadas con la degradación del producto. Los datos de toxicología muestran que la cantidad está muy por abajo de la cantidad máxima permitida. Por lo tanto, no hay toxicidad alguna para el paciente. No se pone en duda la estabilidad de la vacuna.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables para los tres lotes. Cabe destacar que para el lote FDNC2174 no se poseen resultados en el momento de medición de estabilidad T0 del estudio, como se explica a continuación.
- El volumen extraíble y los resultados de la CCIT cumplen con los criterios de aceptación para los tres lotes; cabe destacar que para el lote FDNC2174, la prueba de volumen extraíble y la CCIT no se realizaron en el momento de medición de estabilidad T0 como se explica a continuación;
- Los resultados de la prueba de esterilidad y los resultados de la determinación del contenido de endotoxinas cumplen con los criterios de aceptación para los tres lotes;
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación para los tres lotes en cuanto a 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) y se encuentran dentro de las tendencias de estabilidad;

Debido a un retraso del muestreo después de la operación de inspección, no se realizaron las pruebas fisicoquímicas en el momento de medición de la estabilidad T0 para el lote FDNC2174. La ausencia de estos resultados de las pruebas fisicoquímicas no afecta el estudio de estabilidad por las siguientes razones:

- Las pruebas de aspecto se realizan en cada momento de medición de la estabilidad hasta los 12 meses de almacenamiento y permiten determinar que no hay deterioro del producto.
- Los datos históricos de estabilidad de la QIV han demostrado que el pH es estable hasta 12 meses de almacenamiento a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Por lo tanto, el resultado del pH en el momento de medición de la estabilidad de 3 meses se utilizó como referencia para evaluar la tendencia del pH.
- La medida del volumen extraíble, que permite controlar la integridad del sistema de cierre del envase y el cumplimiento del volumen nominal, se verificó en el momento de medición de la estabilidad de 12 meses.





- La CCIT, que permite controlar la hermeticidad del envase, se realizó en el momento de medición de la estabilidad de 12 meses.

Estudios en condiciones aceleradas de almacenamiento

Los resultados del estudio de estabilidad del FP después de 30 días de almacenamiento a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el límite de acción y no muestran ninguna degradación del producto. No se han observado partículas.
- Los resultados de pH cumplen el límite de acción.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el límite de acción 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) y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.

Conclusión

En conclusión, los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento aceleradas muestran que los resultados después de 30 días de almacenamiento a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ cumplen los límites de acción. Además, los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real muestran que los resultados disponibles para hasta 12 meses de almacenamiento cumplen los criterios de aceptación y se encuentran dentro de las tendencias de estabilidad. Los resultados respaldan la vida útil declarada de 12 meses para el FP y la adición de otra planta de llenado (planta de VDR).

4.4.1.2.2 Estudio adicional para respaldar el aumento de escala del tamaño del lote de la planta de VDR

Estudio en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real

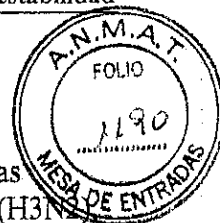
Para el lote FDNC2478, los resultados del estudio de estabilidad después de 3 meses de almacenamiento a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto. Además, no se han observado partículas.
- Los resultados del pH cumplen los criterios de aceptación y son estables.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación para las cuatro 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) y se encuentran dentro de las tendencias de estabilidad.

Estudio en condiciones aceleradas de almacenamiento

Para el lote FDNC2478, los resultados del estudio de estabilidad después de 30 días de almacenamiento a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el límite de acción. No se han observado partículas.



- Los resultados del pH cumplen con el límite de acción y son estables;
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el límite de acción para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) y se encuentran dentro de las tendencias históricas observadas.

Conclusión

En conclusión, los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento aceleradas muestran que los resultados después de 30 días de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ cumplen los límites de acción. Además, los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real muestran que los resultados para el lote FDNC2478, disponibles hasta los 3 meses de almacenamiento cumplen con los criterios de aceptación y se encuentran dentro de las tendencias de estabilidad.

Los resultados a los 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ para el lote FDNC2173 y FDNC2199, además de los resultados disponibles a los 3 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ para el lote FDNC2478, permitieron respaldar el aumento de escala del tamaño del lote de FP en la planta de VDR y confirman la vida útil declarada de 12 meses para el FP almacenado a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$.

4.4.2 Estudio para evaluar la compatibilidad del cierre entre los tapones-émbolo alternativos de bromobutilo y la QIV

El objetivo de este estudio es evaluar la compatibilidad del cierre entre los tapones-émbolo alternativos de bromobutilo, que contienen menos cinc que los tapones-émbolo de clorobutilo, y la QIV.

Los tapones-émbolo alternativos de bromobutilo proceden de dos diferentes proveedores:

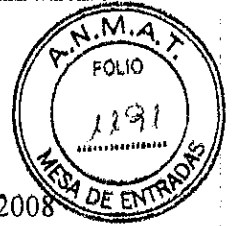
- Proveedor I para los lotes FDNC1575 y FDNC1576.
- Proveedor II para los lotes FDNC2231, FDNC2232 y FDNC2233.

4.4.2.1 Lotes elaborados con tapones-émbolo alternativos de bromobutilo (suministrados por el proveedor I)

Estudios en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real

Para los lotes FDNC1575 y FDNC1576, los resultados del estudio de estabilidad después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto. Además, no se han observado partículas.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de la prueba de volumen extraíble y CCIT cumplen los criterios de aceptación. Estos resultados muestran que el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo, suministrado por el proveedor I, garantiza la integridad del envase y es pertinente para la cantidad entregada.



- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación.
 - Para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), todos los resultados son estables considerando la variabilidad del método analítico.
 - Para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), se observa una ligera disminución en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0 después de 12 meses de almacenamiento en los dos lotes. Esta disminución corresponde al 5 %.

Estudios en condiciones aceleradas de almacenamiento

Para los lotes FDNC1575 y FDNC1576, los resultados del estudio de estabilidad después de 30 días de almacenamiento a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el límite de acción y no muestran ninguna degradación del producto. Además, no se han observado partículas.
- Los resultados de pH cumplen el límite de acción y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados del contenido de antígeno HA cumplen con el límite de acción y son estables para las cepas B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata).
Para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), se observa una ligera disminución después de 30 días de almacenamiento. Esta disminución es del 10,9 % y del 9,7 %, respectivamente, para los lotes FDNC1575 y FDNC1576. También se observa una ligera disminución para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) después de 30 días de almacenamiento. Esta disminución es del 11,4% y del 7,7%, respectivamente, para los lotes FDNC1575 y FDNC1576.

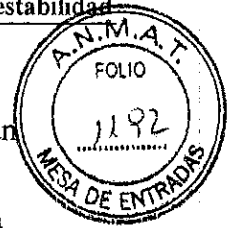
Conclusión

En conclusión, el estudio de compatibilidad del cierre entre los tapones-émbolo alternativos de bromobutilo suministrados por el proveedor I y la QIV en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real y en condiciones aceleradas de almacenamiento muestra que los resultados cumplen los criterios de aceptación/límites de acción. Los resultados de estabilidad, además de los datos de calidad presentados en la sección 3.2.P.2.4 Sistema de cierre del envase, permiten llegar a la conclusión de que el cierre del envase es compatible con la QIV al final de la vida útil.

4.4.2.2 Lotes elaborados con tapones-émbolo alternativos de bromobutilo (suministrados por el proveedor II)

Estudios en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real

Para los lotes FDNC2231, FDNC2232 y FDNC2233, los resultados del estudio de estabilidad después de 12 meses de almacenamiento a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ muestran que:



- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto. Además, no se han observado partículas.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de la prueba de volumen extraíble y CCIT cumplen los criterios de aceptación.
- Los resultados de la prueba de esterilidad y los resultados de la determinación del contenido de endotoxinas cumplen con los criterios de aceptación.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/South Australia/55/2014 (IVR-175) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata) y se encuentran dentro de las tendencias de estabilidad para las cuatro cepas.

Estudios en condiciones aceleradas de almacenamiento

Para los lotes FDNC2231, FDNC2232 y FDNC2233, los resultados del estudio de estabilidad después de 30 días de almacenamiento a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el límite de acción y no muestran ninguna degradación del producto. No se han observado partículas.
- Los resultados de pH cumplen el límite de acción y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el límite de acción para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/South Australia/55/2014 (IVR-175) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata) y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.

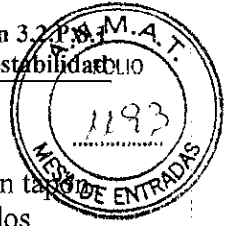
Conclusión

En conclusión, el estudio de compatibilidad del cierre entre los taponés-émbolo alternativos de bromobutilo suministrados por el proveedor II y la QIV en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real hasta el momento de medición de la estabilidad de 12 meses de almacenamiento y en condiciones aceleradas de almacenamiento durante 30 días muestra que los resultados cumplen los criterios de aceptación/límites de acción. Los resultados a los 12 meses de almacenamiento a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, además de los datos de calidad presentados en la sección 3.2.P.2.4 Sistema de cierre del envase, permitieron llegar a la conclusión de que el cierre del envase es compatible con la QIV al final de la vida útil.

5 Conclusión general

El tiempo de retención de la premezcla de dos DS de cepas A es de 14 días cuando se almacena en recipientes de acero inoxidable a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

La vida útil del PFAG es de 2 meses cuando se almacena en envases de acero inoxidable a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.



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 $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ según los requisitos de la Ph. Eur.



Sección 3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad

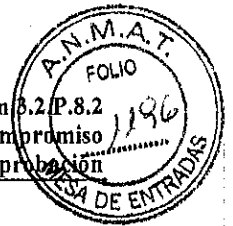
Índice

Lista de tablas	2
1 Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación	3
1.1 Estudio de estabilidad de la premezcla de lotes de principio activo	3
1.1.1 Lotes analizados	3
1.1.2 Condiciones de estudio	3
1.1.3 Parámetros estudiados y especificaciones	3
1.2 Estudio inicial/en curso de estabilidad del producto llenado	4
1.2.1 Lotes analizados	4
1.2.2 Condiciones de estudio	5
1.2.3 Parámetros estudiados y especificaciones	5
2 Compromiso de estabilidad	7



Lista de tablas

Tabla 1: Condiciones del estudio y frecuencia de las pruebas	3
Tabla 2: Parámetros estudiados y límites de acción para los estudios de estabilidad de la premezcla de lotes de DS en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5 °C ± 3 °C/14 días).....	4
Tabla 3: Condiciones del estudio y frecuencia de las pruebas	5
Tabla 4: Parámetros estudiados y especificaciones para los estudios de estabilidad del FP en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5 °C ± 3 °C/12 meses)	6
Tabla 5: Parámetros estudiados y límites de acción para los estudios de estabilidad del FP en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+25°C ± 2°C/30 días).....	7



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

1 Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación

1.1 Estudio de estabilidad de la premezcla de lotes de principio activo

1.1.1 Lotes analizados

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 de tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 14 días.

1.1.2 Condiciones de estudio

Las condiciones de almacenamiento y la frecuencia de las pruebas se presentan en la Tabla 1 para la premezcla de lotes de DS.

Tabla 1: Condiciones del estudio y frecuencia de las pruebas

Etapa	Condiciones de estudio	Duración	Frecuencia de las pruebas
Premezcla de lotes de DS	Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$	14 días	T0, 7 y 14 días

1.1.3 Parámetros estudiados y especificaciones

Los parámetros monitoreados para cada estudio de estabilidad de la premezcla de lotes de DS se presentan en la Tabla 2. Los métodos utilizados para cada prueba se describen en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad.

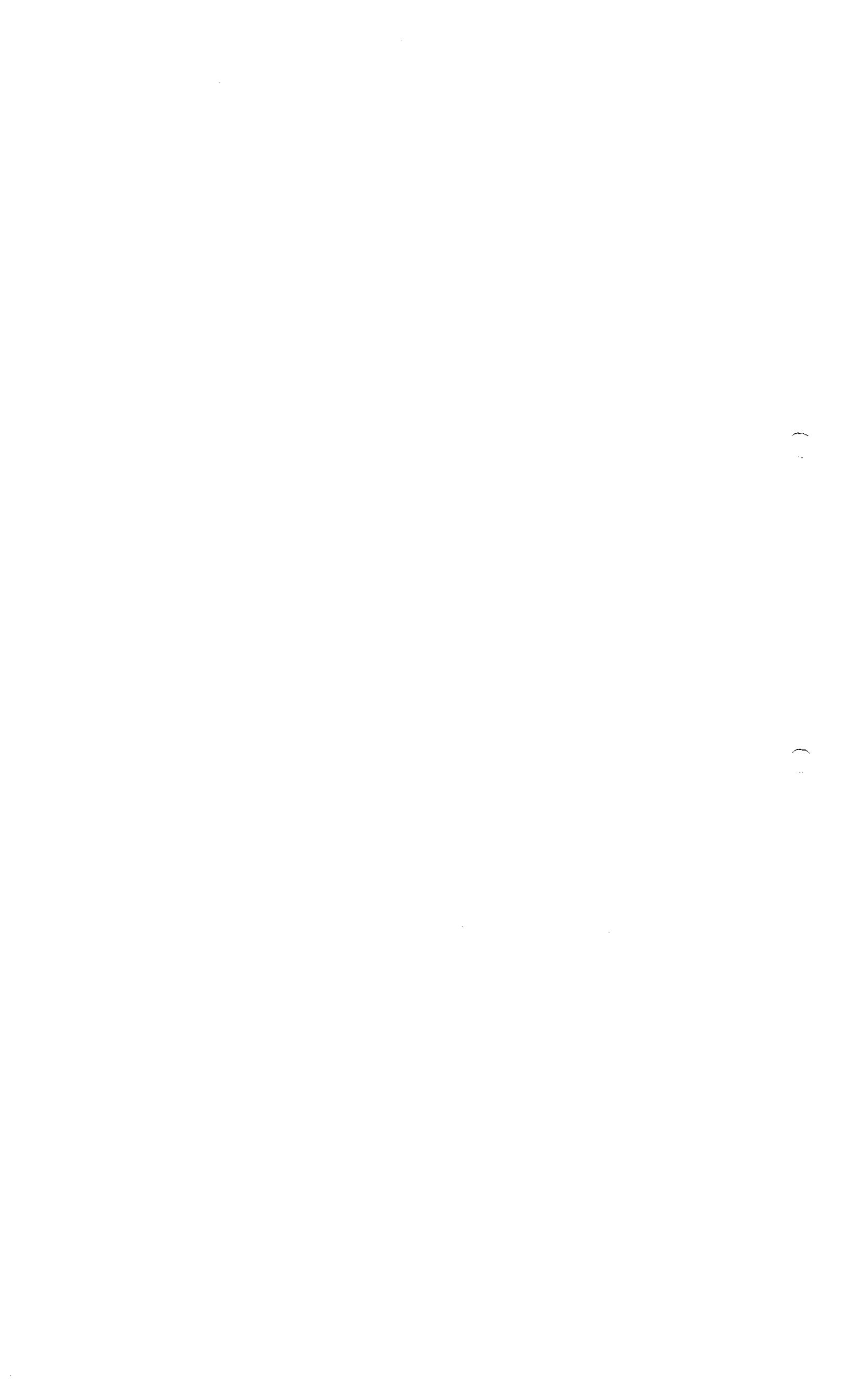




Tabla 2: Parámetros estudiados y límites de acción para los estudios de estabilidad de la premezcla de lotes de DS en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5 °C ± 3 °C/14 días)

Prueba	Referencia al método	Límite de acción	Frecuencia de las pruebas
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur. 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana	T0, 7 y 14 días
Contenido de antígeno hemaglutinina (HA) de las dos cepas	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*	Disminución máxima autorizada en comparación con un título inicial menor o igual que la variabilidad del método analítico	T'0, 7 y 14 días

* La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico o bivalente de inmunodifusión radial simple (SRID), según la combinación de cepas (subtipo/linaje) utilizadas para la formulación de la premezcla. Se realizan dos análisis independientes en todos los momentos de medición, incluido T0, y se calcula la media ponderada según el método 5.3 de la Ph. Eur., edición actual.

1.2 Estudio inicial/en curso de estabilidad del producto llenado

1.2.1 Lotes analizados

El protocolo de las pruebas de estabilidad para el producto llenado (FP) es el siguiente:

Estudios iniciales de estabilidad (caso de una nueva combinación de cepas):

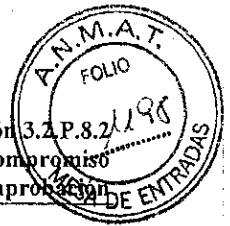
Para una nueva combinación de cepas que no se haya nunca estudiado en una temporada anterior:

- 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 de tiempo real/temperatura real, es decir, a +5 °C ± 3 °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 °C ± 2 °C durante un período de 30 días.

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

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 de estabilidad en curso en condiciones de tiempo real/temperatura real, es decir, a +5 °C ± 3 °C durante un período de 12 meses.





1.2.2 Condiciones de estudio

Las condiciones de almacenamiento y la frecuencia de las pruebas se presentan en la Tabla 3 para el FP.

Tabla 3: Condiciones del estudio y frecuencia de las pruebas

Etapa	Condiciones de estudio	Duración	Frecuencia de las pruebas
FP	Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real. +5 °C ± 3 °C	12 meses	T0, 3, 6, 9 y 12 meses
	Condiciones aceleradas de almacenamiento* +25°C ± 2°C	30 días	T0†, 7, 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 (estudios iniciales de estabilidad).

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

1.2.3 Parámetros estudiados y especificaciones

Los parámetros monitoreados para cada estudio de estabilidad del FP se presentan en la Tabla 4 y en la Tabla 5. Los métodos utilizados para cada prueba se describen en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad.



Tabla 4: Parámetros estudiados y especificaciones para los estudios de estabilidad del FP en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5 °C ± 3 °C/12 meses)

Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación	Frecuencia de las pruebas
Aspecto	Ph. Eur. 2.9.20, edición actual	Líquido incoloro, opalescente	T0, 3, 6, 9 y 12 meses
pH	Ph. Eur. 2.2.3, edición actual	6,8-7,6	T0, 3, 6, 9 y 12 meses
Volumen extraíble	Ph. Eur. 2.9.17, edición actual	≥ volumen nominal	T0 y 12 meses
Prueba de integridad del cierre del envase (CCIT)	Método interno	Cumple si se demuestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.	T0 y 12 meses
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur. 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana	T0 y 12 meses
Contenido de antígeno HA Cepa A/H1N1 Cepa A/H3N2 Cepa del linaje B/Victoria Cepa del linaje B/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.	T0, 3, 6, 9 y 12 meses
Contenido de endotoxinas bacterianas	Ph. Eur. 2.6.14, edición actual	<100 UI/dosis	T0 y 12 meses

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

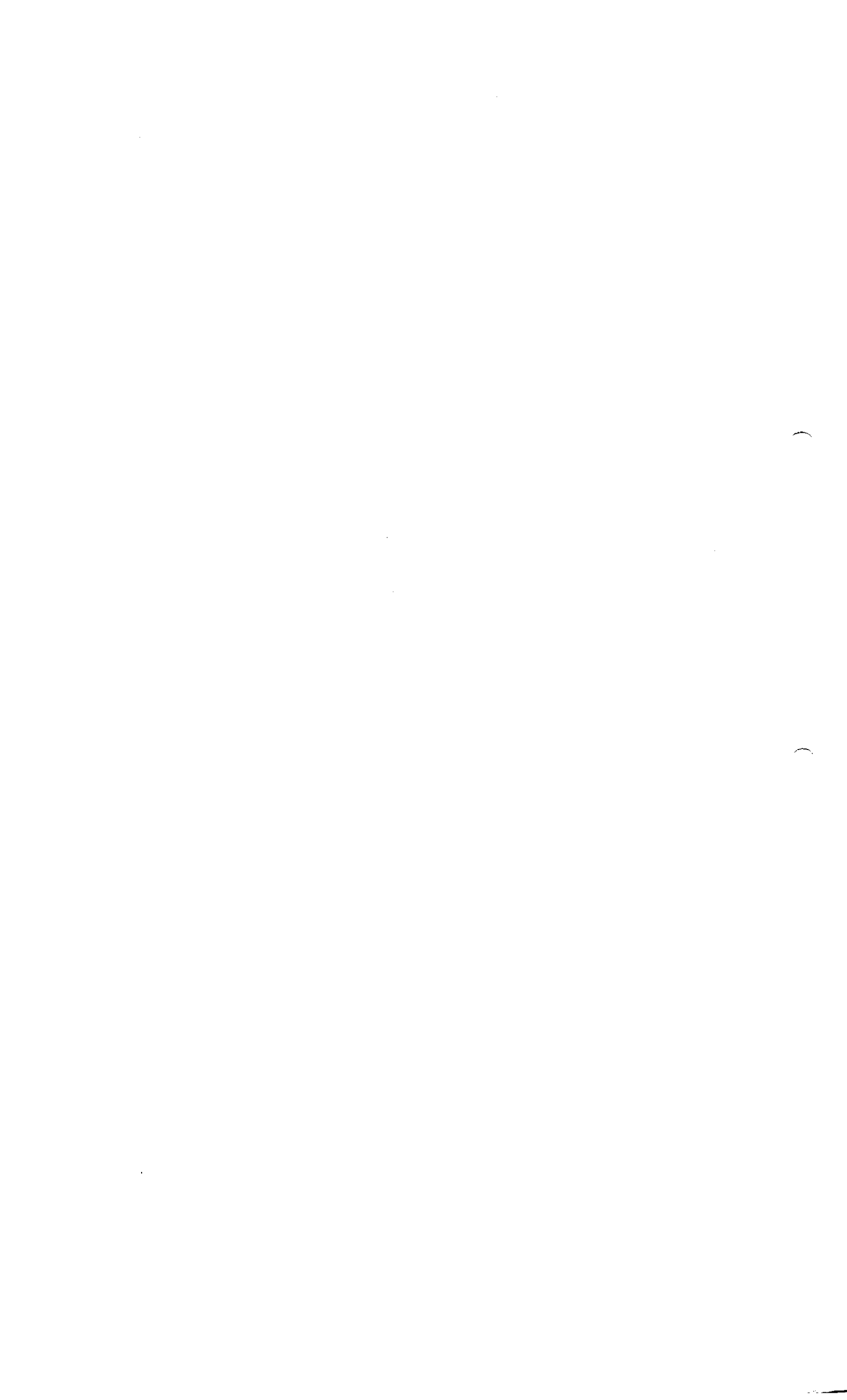




Tabla 5: Parámetros estudiados y límites de acción para los estudios de estabilidad del FP en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+25°C ± 2°C/30 días)

Prueba	Referencia al método	Límite de acción	Frecuencia de las pruebas
Aspecto	Ph. Eur. 2.9.20, edición actual	Líquido incoloro, opalescente	T ⁰ †, 7, 14 y 30 días
pH	Ph. Eur. 2.2.3, edición actual	6,8-7,6	T ⁰ †, 7, 14 y 30 días
Contenido de antígeno HA Cepa A/H1N1 Cepa A/H3N2 Cepa del linaje B/Victoria Cepa del linaje B/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.	T ⁰ †, 7, 14 y 30 días

* 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 realizan tres análisis independientes en todos los momentos de medición, incluido T⁰, y se calcula la media ponderada según el método 5.3 de la Ph. Eur., 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

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 °C ± 3 °C para el FP.

Sanofi Pasteur se compromete a finalizar los estudios de estabilidad en curso iniciados en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, 12 meses a +5 °C ± 3 °C según el protocolo de estabilidad descrito 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 °C ± 3 °C durante 12 meses, y en condiciones aceleradas de almacenamiento, es decir, a +25 °C ± 2 °C durante 30 días. Este estudio se llevará a cabo según los protocolos de estabilidad que se describen en la Tabla 4 y Tabla 5.

