

**Tabla 18: Resultados del estudio de estabilidad del PFAG de QIV; lote FDV02328 almacenado a +5 °C ± 3 °C; tamaño de lote, 400 L**

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado (meses)		
		T0	1	2
Aspecto	Líquido incoloro y opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente*	Líquido incoloro, opalescente
pH	6,8-7,6	7,3	7,2	7,3
Contenido de octoxinol 9 (µg/mL)	≤445 µg/mL	399	407	388
Contenido de antígeno HA (µg/dosis)	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa			
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.	19 (18-21)	18 (17-19)	18 (17-19)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		19 (18-21)	19 (17-20)	18 (17-19)
B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria)		18 (16-20)	17 (17-18)	19 (18-21)
B/Massachusetts/2/2012 (B/linaje Yamagata)		18 (15-20)	16 (15-18)	16 (15-18)
Esterilidad bacteriana y fúngica		Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.

\* Presencia de filamentos y de partículas blancas.

ROXANA MONTÉMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S.A.






Tabla 19: Resultados del estudio de estabilidad del PFAG de QIV; lote FDV02329 almacenado a +5 °C ± 3 °C; tamaño de lote, 400 L

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado (meses)		
		T0	1	2
Aspecto	Líquido incoloro y opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente*	Líquido incoloro, opalescente
pH	6,8-7,6	7,3	7,3	7,2
Contenido de octoxinol 9 (µg/mL)	≤445 µg/mL	425	422	426
Contenido de antígeno HA (µg/dosis)	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa			
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.	20 (18-21)	19 (17-21)	18 (17-19)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		19 (17-20)	19 (17-20)	18 (17-19)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		18 (16-19)	18 (17-19)	19 (18-20)
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		17 (14-19)	15 (14-16)	15 (14-17)
Esterilidad bacteriana y fúngica		Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.

\* Presencia de filamentos y partículas blancos.

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S.A.



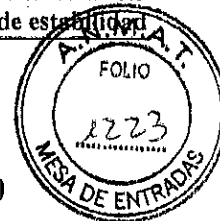


Tabla 20: Resultados del estudio de estabilidad del PFAG de QIV; lote FDV02330 almacenado a +5 °C ± 3 °C; tamaño de lote, 400 L

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado (meses)		
		T0	1	2
Aspecto	Líquido incoloro y opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente*
pH	6,8-7,6	7,3	7,2	7,2
Contenido de octoxinol 9 (µg/mL)	≤445 µg/mL	387	360	369
Contenido de antígeno HA (µg/dosis)	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa			
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.	17 (16-18)	17 (16-18)	17 (16-18)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		19 (17-21)	19 (17-20)	18 (17-19)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		17 (15-18)	18 (17-19)	18 (17-19)
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		19 (17-20)	16 (15-17)	16 (15-17)
Esterilidad bacteriana y fúngica		Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.

\* Presencia de filamentos y partículas blancos.





Tabla 21: Resultados del estudio de estabilidad del PFAG de QIV; lote FDV02380 almacenado a +5°C ± 3 °C; tamaño de lote, 1 000 L

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado (meses)		
		T0	1	2
Aspecto	Líquido incoloro y opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente*	Líquido incoloro, opalescente
pH	6,8-7,6	7,3	7,2	7,2
Contenido de octoxinol 9 (µg/mL)	≤445 µg/mL	412	393	398
Contenido de antígeno HA (µg/dosis)	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa			
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.	19 (18-20)	18 (17-19)	18 (17-19)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		17 (17-18)	17 (16-18)	17 (16-18)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		19 (18-20)	19 (19-20)	19 (18-20)
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		17 (16-17)	20 (19-21)	17 (17-18)
Esterilidad bacteriana y fúngica		Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.

\* Presencia de partículas blancas.

ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S. A.





Tabla 22: Resultados del estudio de estabilidad del PFAG de QIV; lote FDV02381 almacenado a +5°C ± 3 °C; tamaño de lote, 1 000 L

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado (meses)		
		T0	1	2
Aspecto	Líquido incoloro y opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente*	Líquido incoloro, opalescente*
pH	6,8-7,6	7,3	7,2	7,2
Contenido de octoxinol 9 (µg/mL)	≤445 µg/mL	441	415	374
Contenido de antígeno HA (µg/dosis)	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa			
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.	18 (17-19)	17 (17-18)	18 (17-19)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		17 (17-18)	18 (18-19)	18 (17-19)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		17 (16-18)	19 (18-19)	18 (17-19)
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		18 (17-19)	18 (17-18)	17 (17-18)
Esterilidad bacteriana y fúngica		Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.

\* Presencia de partículas blancas.

*Roxana Montemilone*  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 23: Resultados del estudio de estabilidad del PFAG de QIV; lote FDV02421 almacenado a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; tamaño de lote, 1 000 L

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado (meses)		
		T0	1	2
Aspecto	Líquido incoloro y opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente*
pH	6,8-7,6	7,3	7,3	7,2
Contenido de octoxinol 9 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$\leq 445\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$	414	390	416
Contenido de antígeno HA ( $\mu\text{g}/\text{dosis}$ )	Objetivo: 15 $\mu\text{g}/\text{dosis}$ por cada cepa			
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	El límite inferior de confianza ( $p = 0,95$ ) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 $\mu\text{g}/\text{dosis}$ por cada cepa.	18 (17-19)	17 (16-18)	17 (16-18)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		16 (15-17)	18 (17-19)	16 (16-17)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		19 (18-19)	18 (18-19)	19 (18-20)
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		19 (18-20)	19 (18-19)	19 (19-20)
Esterilidad bacteriana y fúngica		Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.

\* Presencia de filamentos blancos.

## 5 Estudio de estabilidad de los lotes de producto llenado

### 5.1 Lotes analizados

En la Tabla 24, se presenta un panorama de los lotes analizados en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real- ( $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y en condiciones aceleradas de almacenamiento ( $+25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).





**Tabla 24: Lotes usados para el estudio de estabilidad**

Número de lote	Tipo de tapón-ébolo	Fecha de elaboración	Utilización del lote	Planta de elaboración
S4456	Clorobutilo	03 JUL 2014	Lotes clínicos Estudio de validación del proceso Estudio de compatibilidad del cierre	Planta de Le Trait
S4457		06 JUL 2014		
S4458		15 JUL 2014		
FDNC2174	Clorobutilo	07 ENE 2015	Estudio de validación del proceso	Sanofi Pasteur planta de VDR
FDNC2173		12 ENE 2015		
FDNC2199		28 de enero de 2015		
FDNC2478		12 OCT 2015		
FDNC1575	Bromobutilo (suministrado por el proveedor I)	11 JUL 2013	Estudio de compatibilidad del cierre entre la vacuna y el tapón-ébolo alternativo de bromobutilo (proveedor I)	Sanofi Pasteur planta de VDR
FDNC1576		11 JUL 2013		
FDNC2231	Bromobutilo (suministrado por el proveedor II)	20 FEB 2015	Estudio de compatibilidad del cierre entre la vacuna y el tapón-ébolo alternativo de bromobutilo (proveedor II)	Sanofi Pasteur planta de VDR
FDNC2232		20 FEB 2015		
FDNC2233		20 FEB 2015		

## 5.2 Estudios de estabilidad del FP elaborado con taponés-ébolo de clorobutilo

### 5.2.1 FP elaborado en la planta de Le Trait

Los resultados de los estudios de estabilidad realizados con la QIV elaborada en la planta de Le Trait con el tapón-ébolo de clorobutilo se presentan a continuación:

- Para los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real-- a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ , los resultados están disponibles hasta los 12 meses, desde la Tabla 25 hasta la Tabla 27.
- Para los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento, a  $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  durante 30 días, de la Tabla 28 a la Tabla 30.





Sanofi Pasteur  
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

Sección 3.2.P.8.3

Datos de estabilidad

Tabla 25: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote S4456 elaborado en la planta de Le Trait con tapón-émbolo de clorobutilo (+5°C ± 3 °C)

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado (meses)					
		T0	1	3	6	9	12
Aspecto	Líquido incoloro y opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente
pH	6,8 - 7,6	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3
Volumen extraíble	≥ volumen nominal	Cumple	NP*	NP	NP	NP	Cumple
CCIT	Cumple si se demuestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.	Cumple	NP	NP	NP	NP	Cumple
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana.	NP	NP	NP	NP	Sin multiplicación microbiana
Contenido de antígeno HA (µg/dosis)	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa						
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.	16 (15-17)	17 (16-19)	17 (16-18)	18 (17-19)	17 (16-18)	17 (15-18)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		18 (17-19)	18 (17-19)	18 (17-19)	19 (18-20)	18 (18-19)	17 (16-18)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		18 (17-19)	19 (18-20)	19 (18-20)	18 (17-19)	20 (17-23)	19 (17-20)
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		16 (15-17)	17 (16-19)	17 (16-18)	18 (17-19)	18 (17-19)	19 (17-21)
Contenido de endotoxinas bacterianas	< 100 UI/dosis	<0,25	NP	NP	NP	NP	<0,25

\* NP: No programado, según el protocolo.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.





Sanofi Pasteur  
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 3.2.P.8.3  
Datos de estabilidad

Tabla 26: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote S4457 elaborado en la planta de Le Trait con tapón-émbolo de clorobutilo (+5°C ± 3°C)

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado (meses)					
		T0	1	3	6	9	12
Aspecto	Líquido incoloro y opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente
pH	6,8 - 7,6	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Volumen extraíble	≥ volumen nominal	Cumple	NP*	NP	NP	NP	Cumple
CCIT	Cumple si se demuestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.	Cumple	NP	NP	NP	NP	Cumple
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana.	NP	NP	NP	NP	Sin multiplicación microbiana
Contenido de antígeno HA (µg/dosis)	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa						
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.	18 (17-20)	17 (16-18)	17 (16-18)	18 (17-20)	17 (16-18)	17 (15-18)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		18 (17-20)	17 (16-19)	18 (17-20)	20 (18-21)	18 (17-19)	18 (16-19)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		18 (17-19)	19 (18-20)	18 (17-19)	17 (15-19)	19 (17-21)	18 (17-19)
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		17 (16-18)	16 (14-17)	16 (15-18)	18 (17-18)	17 (16-18)	19 (18-21)
Contenido de endotoxinas bacterianas	<100 UI/dosis	<0,25	NP	NP	NP	NP	<0,25

\* NP: No programado, según el protocolo.

ROXANA MONTEILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.

