



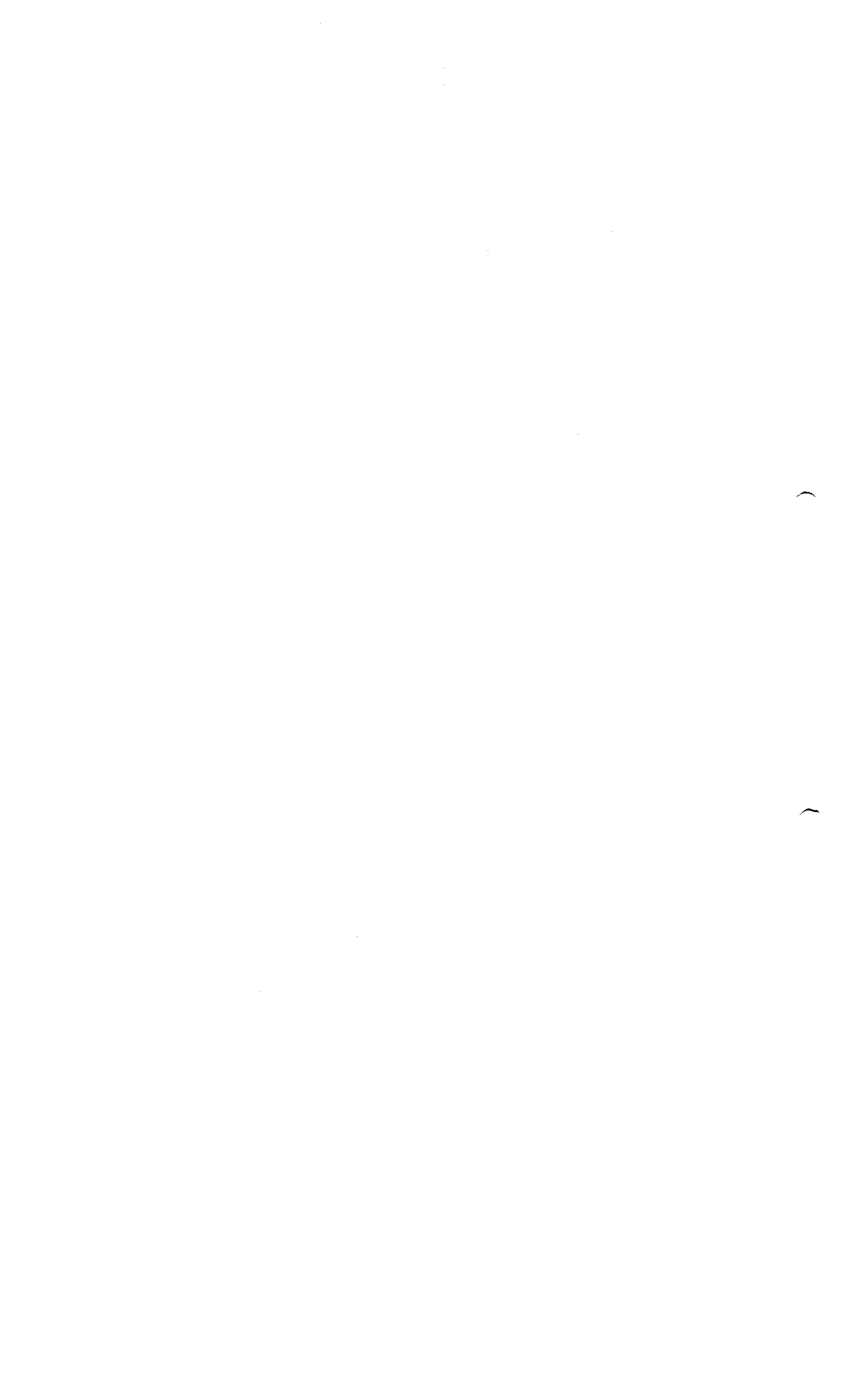
Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción

## 1 Resultados de estabilidad

Este capítulo ofrece los resultados de los datos de estabilidad de los estudios que se presentan en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones sobre la estabilidad. Las pruebas no programadas en el protocolo de estabilidad se indican del modo siguiente: NP

### 1.1 Estudio 1: Producto final a granel de Marcy l'Etoile; formulación mejorada. Datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento a largo plazo a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

Los datos de estabilidad a 9 meses de la formulación mejorada en 3 lotes de PFAG de MLE se presentan de la Tabla 1 a la Tabla 3.



sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Tabla 1: Resultados del estudio de estabilidad del lote FDV01398 de producto final a granel de Marcy l'Etoile a +5°C ± 3°C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	9 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	NP*	NP	Cumple	NP	NP	Cumple	Cumple
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,21	NP	NP	7,28	NP	NP	7,31	7,31
Contenido de formaldehído libre	≤30 µg/mL	3,23	NP	NP	0,50	NP	NP	<0,36	<0,36
Contenido de aluminio	0,80 - 1,60 mg/mL	1,15	NP	NP	1,22	NP	NP	1,20	1,22
Medición de osmolalidad	300 - 400 mosmol/kg	338	NP	NP	338	NP	NP	337	335
PRP no adsorbido	≥16 µg/mL	22,6	23,1	23,3	24,9	24,2	22,2	27,7	27,0
PRP despolimerizado	Para información (%)	9,1	7,1	10,7	12,3	12,0	12,9	17,4	22,9
Potencia diftérica:	Actividad ≥ 60 UI/mL								
Actividad	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 40 UI/mL	84	NP	NP	154	NP	NP	138	92
Límite inferior		68			110			100	66
Límite superior		104			222			194	126
Potencia tetánica:	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 80 UI/mL	1112	NP	NP	1970	NP	NP	1152	1426
Actividad		560			1448			800	1042
Límite inferior		1706			2740			1830	1942
Límite superior									a los 11 meses
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia ≥ 95% (%)	100	NP	NP	100	NP	NP	100	100



ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

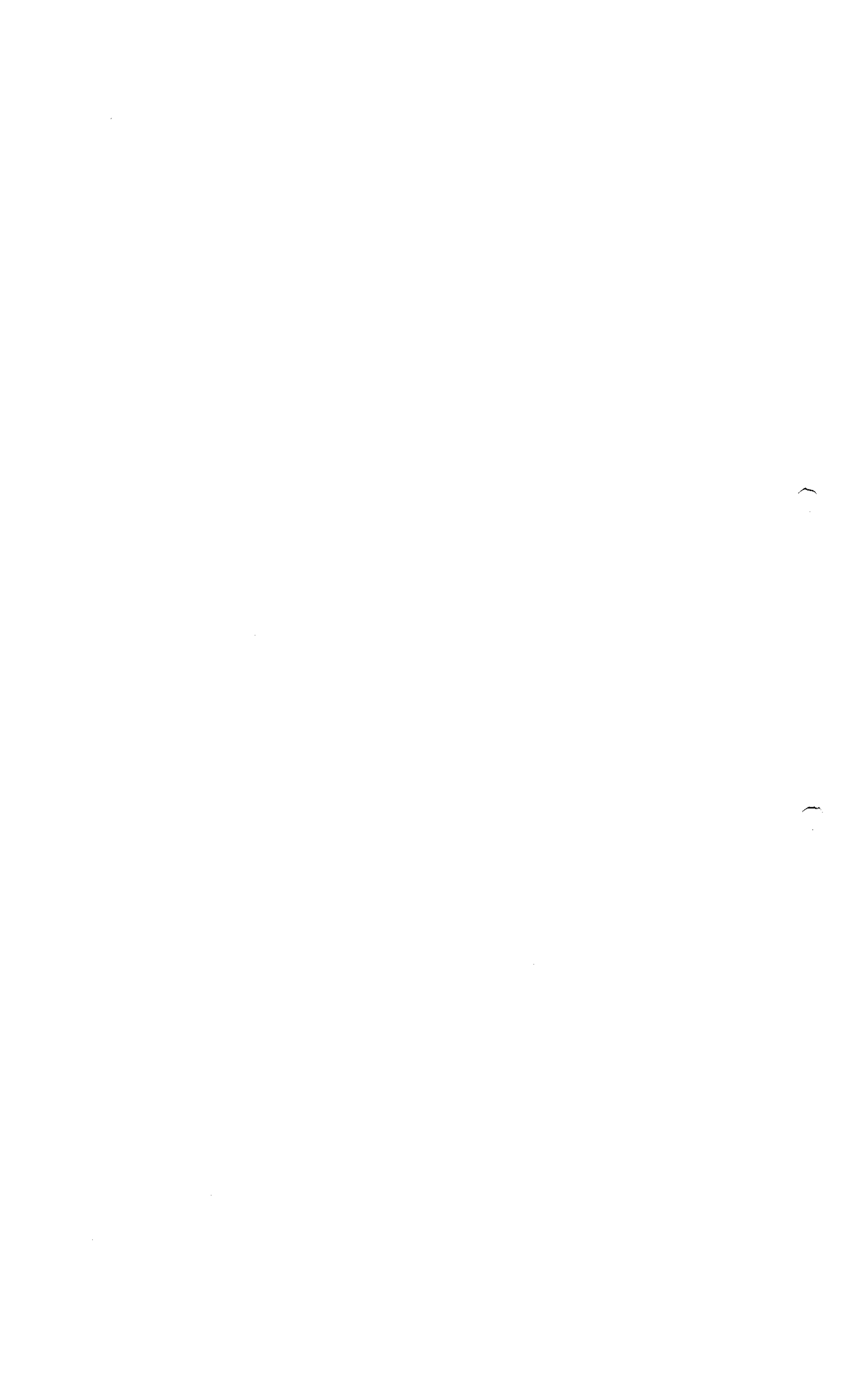
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
SECRETARIO  
SANOFI PASTEUR S.A.



Pruebas	Criterios de aceptación	T0	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	9 meses
Immunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentososa (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente ( $P = 0,95$ ) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	NP	Cumple	Cumple
Immunogenicidad contra pertussis anti-PT	El título de anticuerpos anti-toxide pertúsico (PTxd) obtenido para la vacuna no es significativamente ( $P = 0,95$ ) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	NP	Cumple	Cumple
Immunogenicidad contra Haemophilus	No menos del 50% de los ratones vacunados se han seroconvertido. Su título no es inferior a 4 veces el del suero de control agrupado	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	NP	Cumple a los 8 meses	Cumple
PT no adsorbido	Para información ( $\mu\text{g/mL}$ )†	<2,5	NP	NP	<2,5	NP	NP	<2,5	<2,5
FHA no adsorbida	Para información ( $\mu\text{g/mL}$ )†	<2,5	NP	NP	<2,5	NP	NP	<2,5 a los 8 meses	<2,5
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	23	NP	NP	33	NP	NP	35	28
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información (%)	46	NP	NP	54	NP	NP	53	54
Ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas	Para información (potencia relativa)								
Tipo 1		0,7	NP	NP	NP	NP	NP	1,3	1,0
Tipo 2		0,6	NP	NP	NP	NP	NP	0,8	2,1
Tipo 3		1,9	NP	NP	NP	NP	NP	0,6	1,1
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 40 - 86 UD†/mL	53,8	NP	NP	60,1	NP	NP	53,6	52,5



ROXANA MONTEILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ CALDERADO SANOFI PASTEUR S.A.



Sección 3.2.P.8.3  
Datos de estabilidad

sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	9 meses
	Tipo 2: 10 – 18 UD/mL	11,0	NP	NP	12,1	NP	NP	11,4	10,8
	Tipo 3: 34 – 72 UD/mL	52,6	NP	NP	52,0	NP	NP	47,9	49,7 a los 10 meses
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	95	92	92	91	89	85	89	88
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	1,22	NP	NP	1,34	NP	NP	1,51	1,45
Inmunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (P = 0,95) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	1,21	NP	NP	1,23	NP	NP	1,00	1,05
Límite inferior		0,628	NP	NP	0,703	NP	NP	0,576	0,619
Límite superior		2,561	NP	NP	2,293 a los 4 meses	NP	NP	1,736	1,813
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple	Cumple

\* No programada según el protocolo

† Valor previsto:  $\leq 2,5$   $\mu\text{g/mL}$

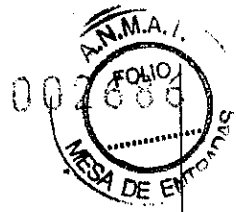
‡ UD: Unidades de antígeno D

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
RECORADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303397

Información confidencial/proprietaria  
Página 9 de 120

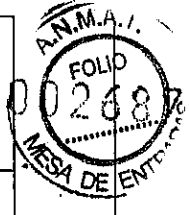




sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Tabla 2: Resultados del estudio de estabilidad del lote FDY01416 de producto final a granel de Marcy l'Etoile a +5°C ± 3°C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	9 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	NP*	NP	Cumple	NP	NP	Cumple	Cumple
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,11	NP	NP	7,18	NP	NP	7,22	7,20
Contenido de formaldehído libre	≤30 µg/mL	3,34	NP	NP	0,47	NP	NP	0,41	<0,36
Contenido de aluminio	0,80 - 1,60 mg/mL	1,21	NP	NP	1,21	NP	NP	1,20	1,23
Medición de osmolalidad	300 - 400 mosmol/kg	338	NP	NP	335	NP	NP	336	335
PRP no adsorbido	≥16 µg/mL	20,0	19,5	21,6	22,6	22,0	22,7	22,9	24,8
PRP despolimerizado	Para información (%)	3,7	5,7	6,3	16,1	10,6	11,5	18,4	18,4
Potencia diftérica:	Actividad ≥ 60 UI/mL								
Actividad	Límite inferior de confianza	114	NP	NP	102	NP	NP	116	148
Límite inferior	(P=0,95) de la potencia estimada	86			72			76	102
Límite superior	≥ 40 UI/mL	164			144			182	218
Potencia tetánica:	Límite inferior de confianza								
Actividad	(P=0,95) de la potencia estimada	1168	NP	NP	1724	NP	NP	1568	1652
Límite inferior	≥ 80 UI/mL	826			1162			1168	1042
Límite superior		1590			3106			2110	2332
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia ≥ 95% (%)	100	NP	NP	100	NP	NP	100	100



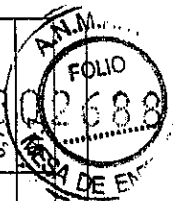
RA\_0303397

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	9 meses
Inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hermaglutinina filamentosa (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente ( $P = 0,95$ ) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	NP	Cumple	Cumple
Inmunogenicidad contra pertussis anti-PT	El título de anticuerpos anti-toxoides pertúsicos (PTx) obtenido para la vacuna no es significativamente ( $P = 0,95$ ) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	NP	Cumple	Cumple
Inmunogenicidad contra Haemophilus	No menos del 50% de los ratones vacunados se han seroconvertido. Su título no es inferior a 4 veces el del suero de control agrupado	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	NP	Cumple	Cumple
PT no adsorbido	Para información ( $\mu\text{g/mL}$ ) †	<2,5	NP	NP	<2,5	NP	NP	<2,5	<2,5
FHA no adsorbida	Para información ( $\mu\text{g/mL}$ ) †	<2,5	NP	NP	<2,5	NP	NP	<2,5	<2,5
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	33	NP	NP	27	NP	NP	39	41
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información (%)	54	NP	NP	55	NP	NP	55	63
Ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas	Para información (potencia relativa)								
Tipo 1		0,5	NP	NP	NP	NP	NP	Prueba no válida †	0,9
Tipo 2		0,5	NP	NP	NP	NP	NP	Prueba no válida †	1,3
Tipo 3		1,6	NP	NP	NP	NP	NP	0,4	0,7
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 40 - 86 UD/mL	57,5	NP	NP	57,4	NP	NP	53,9	



ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE GENERAL  
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	9 meses
	Tipo 2: 10 – 18 UD/mL	12,0	NP	NP	12,0	NP	NP	11,8	11,2
	Tipo 3: 34 – 72 UD/mL	51,3	NP	NP	51,3	NP	NP	50,4	53,3
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	97	93	92	90	90	88	88	86
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	1,18	NP	NP	1,15	NP	NP	1,32	1,53
Inmunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (P = 0,95) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	1,16	NP	NP	1,05	NP	NP	1,09	1,47
Límite inferior		0,658	NP	NP	0,570	NP	NP	0,631	0,901
Límite superior		2,041	NP	NP	2,087 a los 3,5 meses	NP	NP	1,983	2,793
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple	Cumple

\* No programada según el protocolo

Valor previsto:  $\leq 2,5$  µg/mL

No se repiten las pruebas debido a la proximidad del siguiente momento de medición

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
SECRETARIO  
SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Tabla 3: Resultados del estudio de estabilidad del lote FDV01420 de producto final a granel de Marcy l'Etoile a +5°C ± 3°C

Pruebas	Criterios de aceptación	TD	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	9 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	NP*	NP	Cumple	NP	NP	Cumple	Cumple
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,13	NP	NP	7,21	NP	NP	7,26	7,24
Contenido de formaldehído libre	≤30 µg/mL	1,36	NP	NP	<0,36	NP	NP	<0,36	<0,36
Contenido de aluminio	0,80 - 1,60 mg/mL	1,17	NP	NP	1,21	NP	NP	1,19	1,21
Medición de osmolaridad	300 - 400 mosmol/kg	336	NP	NP	334	NP	NP	332	333
PRP no adsorbido	≥16 µg/mL	21,0	20,4	22,9	23,1	20,7	24,5	21,6	23,9
PRP despolimerizado	Para información (%)	7,3	11,0	9,5	9,3	12,0	16,2	18,0	22,9
Potencia diftérica:	Actividad ≥ 60 UI/mL								
Actividad	Límite inferior de confianza	152	NP	NP	176	NP	NP	140	190
Límite inferior	(P=0,95) de la potencia estimada	114			132			102	116
Límite superior	≥ 40 UI/mL	226			240			196	296
Potencia tetánica:	Límite inferior de confianza								
Actividad	(P=0,95) de la potencia estimada	1112	NP	NP	Prueba no válida†	NP	NP	1646	1058
Límite inferior	≥ 80 UI/mL	560						1116	714
Límite superior		1706						2330	1470
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia ≥ 95% (%)	100	NP	NP	100	NP	NP	100	100



ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.



Sección 3.2.P.8.3  
Datos de estabilidad

sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	9 meses
Inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentososa (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente ( $P = 0,95$ ) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	NP	Prueba no válida†	Cumple
Inmunogenicidad contra pertussis anti-PT	El título de anticuerpos anti-toxoides pertúsicos (PTx) obtenido para la vacuna no es significativamente ( $P = 0,95$ ) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	NP	Prueba no válida†	Cumple
Inmunogenicidad contra Haemophilus	No menos del 50% de los ratones vacunados se han seroconvertido. Su título no es inferior a 4 veces el del suero de control agrupado	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	NP	Cumple	Cumple
PT no adsorbido	Para información (µg/mL) ‡	<2,5	NP	NP	<2,5	NP	NP	<2,5	<2,5
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL) ‡	<2,5	NP	NP	<2,5	NP	NP	<2,5	<2,5
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	18	NP	NP	16	NP	NP	31	32
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información	49	NP	NP	52	NP	NP	60	60,5
Ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas	Para información (potencia relativa)								
Tipo 1		0,6	NP	NP	NP	NP	NP	1,3	1,0
Tipo 2		1,2	NP	NP	NP	NP	NP	1,1	3,2
Tipo 3		3,1	NP	NP	NP	NP	NP	0,4	0,7



RA\_0303397

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
REGISTRADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	9 meses
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 40 - 86 UD\$/mL	56,2	NP	NP	52,0	NP	NP	52,1	48,4
	Tipo 2: 10 - 18 UD/mL	11,6	NP	NP	12,0	NP	NP	10,8	10,6
	Tipo 3: 34 - 72 UD/mL	49,2	NP	NP	47,5 a los 4 meses	NP	NP	45,4 a los 7 meses	46,2
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	98	95	93	91	92	91	89	91
Potencia relativa in vitro de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	1,27	NP	NP	1,25	NP	NP	1,51	1,34
Inmunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (P = 0,95) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	1,17	NP	NP	1,48	NP	NP	1,26	1,13
Límite inferior		0,644	NP	NP	0,885	NP	NP	0,748	0,61
Límite superior		2,268	NP	NP	2,655	NP	NP	2,235	2,147
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple	Cumple

\* No programada según el protocolo

+ No se repiten las pruebas debido a la proximidad del siguiente momento de medición

++ Valor previsto:  $\leq 2,5 \mu\text{g/mL}$

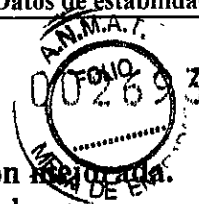
\$\$\$ UD: Unidades de antígeno D

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.








**1.2 Estudio 2: Producto final a granel de Marcy l'Etoile, formulación mejorada.  
Datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento a largo plazo a  
 $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$**

Los datos de estabilidad a 36 meses de la formulación inicial en 3 lotes de PL de MLE se presentan de la Tabla 4 a la Tabla 6.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.


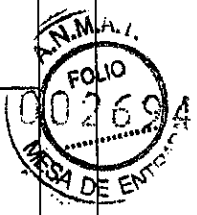
  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.



Tabla 4: Resultados del estudio de estabilidad del lote S4009 de producto llenado de Marcy l'Etoile a +5°C ± 3°C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Medición de pH	6,5 - 8,0	7,03	7,11	7,47	7,18	7,28	7,36	7,28	7,32	7,23
Contenido de formaldehído libre	≤30 µg/mL	No realizada†	No realizada†	No realizada†	11,68	11,64	12,46	6,24	6,67	12,86
Volumen extraíble	Al menos el volumen nominal	Cumple	NP‡	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple
Medición de osmolaridad	250 - 450 mosmol/kg	No realizada†	No realizada†	No realizada†	337	338	337	336	334	339
PRP no adsorbido	≥16 µg/mL	20,4	22,6	21,3	24,1	21,9	23,1	23,9	26,2	24,7
PRP despolimerizado	Para información (%)	8,7	14,9 a los 4 meses	16,5	21,1	24,6	30,7	39,2 a los 27 meses	38,7	40,9
Potencia diftérica:	Actividad ≥ 30 UI/mL	41	NP	47	NP	55	33	122	49	59
Actividad	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 20 UI/mL	27	NP	32	NP	39	22	77	35	44
Límite inferior		58	NP	68	NP	79	48	230	69	81
Límite superior										
Potencia tetánica:	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 40 UI/mL	555	NP	443	NP	595	669	327	No realizada†	629
Actividad		407	NP	322	NP	432	499	194	No realizada†	416
Límite inferior		781	NP	619	NP	804	891	491	No realizada†	911
Límite superior				a los 7 meses		a los 13 meses	a los 19 meses			



ROXANA MONTEMLONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.  
CHRISTIAN DOMINGUEZ EL DEBAGO SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia $\geq 95\%$ (%)	100	NP	NP	NP	100	NP	100	NP	100
Inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentosa (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente ( $P = 0,95$ ) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	Cumple	NP	Cumple	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple
Inmunogenicidad contra pertussis anti-PT	El título de anticuerpos anti-toxide pertúsico (PTxd) obtenido para la vacuna no es significativamente ( $P = 0,95$ ) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	Cumple	NP	Cumple	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple
Inmunogenicidad contra Haemophilus	No menos del 50% de los ratones vacunados se han seroconvertido. Su título no es inferior a 4 veces el del suero de control agrupado	Cumple	NP	Cumple a los 7 meses	NP	Cumple	Cumple a los 19 meses	Cumple	No realizada†	Cumple
PT no adsorbido	Para información ( $\mu\text{g/mL}$ )§	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	<2,5
FHA no adsorbida	Para información ( $\mu\text{g/mL}$ )§	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	<2,5
Porcentaje de adsorción del toxide tetánico	Para información (%)	31	NP	36	NP	30	41	33	34	34
Porcentaje de adsorción del toxide diftérico	Para información (%)	44	NP	42	NP	44	52	46	48	52
Potencia de la poliomieltis en pollos	Tipo 1 $\geq 2$ Tipo 2 $\geq 2$ Tipo 3 $\geq 2$	3,51 4,05 3,77	NP	3,32 3,35 3,28	NP	2,68 2,54 3,14	3,35 3,14 3,25	3,28 3,25 3,39	2,98 2,83 3,17	2,96 2,54 3,48



ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/dosis	27,6	NP	27,5	NP	28,0	26,9	27,5	28,7	26,3
	Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis	6,0	NP	6,0	NP	5,5	5,8	5,6	5,7	5,9
	Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis	22,6	NP	23,4	NP	22,5	24,2	24,2	22,5	22,6
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	81	59	55	67	41	35	55	44	47
Potencia relativa in vitro de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	1,07	1,38	1,14	1,33	0,93	1,16	1,61	1,05	1,01
Immunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (P = 0,95) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	0,71	NP	NP	NP	1,16	NP	1,63	NP	0,81
Límite inferior		0,37	NP	NP	NP	0,68	NP	0,93	NP	0,45
Límite superior		1,38	NP	NP	NP	2,24	NP	3,30	NP	1,39
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple
Prueba de pirógenos	Cumple el criterio de la Ph. Eur.	0,35 (0,20 - 0,10 - 0,05)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	0,13 (0,00 - 0,08 - 0,05)

\* ROXANA WONTENLOME  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.

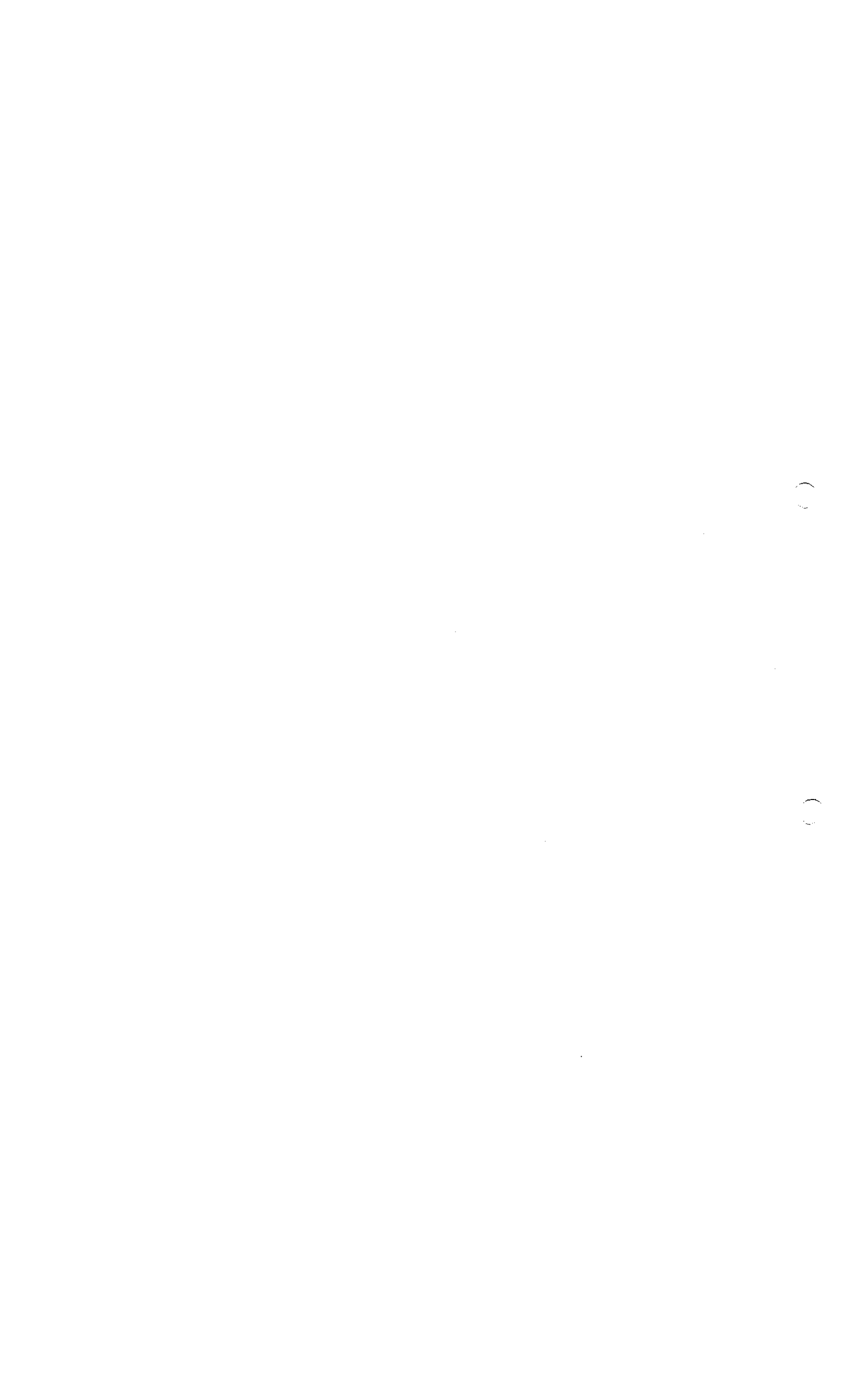
Todos los resultados son resultados de liberación del producto final a granel, excepto para las pruebas siguientes: aspecto, volumen extraíble, contenido de antígeno D, prueba de esterilidad bacteriana y fúngica y prueba de pirógenos. Para estas pruebas, los resultados se obtienen en el T0 del producto llenado.

No realizada debido a limitaciones industriales

No programada según el protocolo

Valor previsto: 2,5 µg/mL

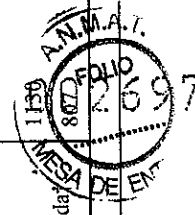




sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Tabla 5: Resultados del estudio de estabilidad del lote S4106 de producto llenado de Marcy l'Etoile a +5°C ± 3°C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Medición de pH	6.5 - 8.0	7.03	7,24	7,24	7,23	7,26	7,41	7,13	7,20	7,20
Contenido de formaldehído libre	≤30 µg/mL	No realizada†	No realizada†	10,41	10,32	10,76	10,74	10,38	11,08	12,02
Volumen extraíble	Al menos el volumen nominal	Cumple	NP†	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple
Medición de osmolalidad	250 - 450 mosmol/kg	No realizada†	No realizada†	331	333	334	332	327	336	335
PRP no adsorbido	≥16 µg/mL	19,6	21,2	22,2	22,6	24,4 a los 13 meses	24,5 a los 19 meses	23,4	25,8	25,5
PRP despolimerizado	Para información (%)	7,7	16,6 a los 4 meses	18,6 a los 7 meses	21,4	28,9 a los 15 meses	30 a los 19 meses	38,4 a los 25 meses	38,9	42,5
Potencia diftérica:	Actividad ≥ 30 UI/mL									
Actividad	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 20 UI/mL	77	NP	79	NP	84	73	79	52	48
Límite inferior		47	NP	50	NP	57	49	55	36	29
Límite superior		138	NP	147 a los 7 meses	NP	120	119 a los 13 meses	125	75	80
Potencia tetánica:	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 40 UI/mL									
Actividad		516	NP	880	NP	883	939	558	No realizada†	1130
Límite inferior		294	NP	564	NP	621	729	411		807



ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303397

