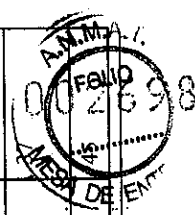


sanofi pasteur
352 - Hexaxim

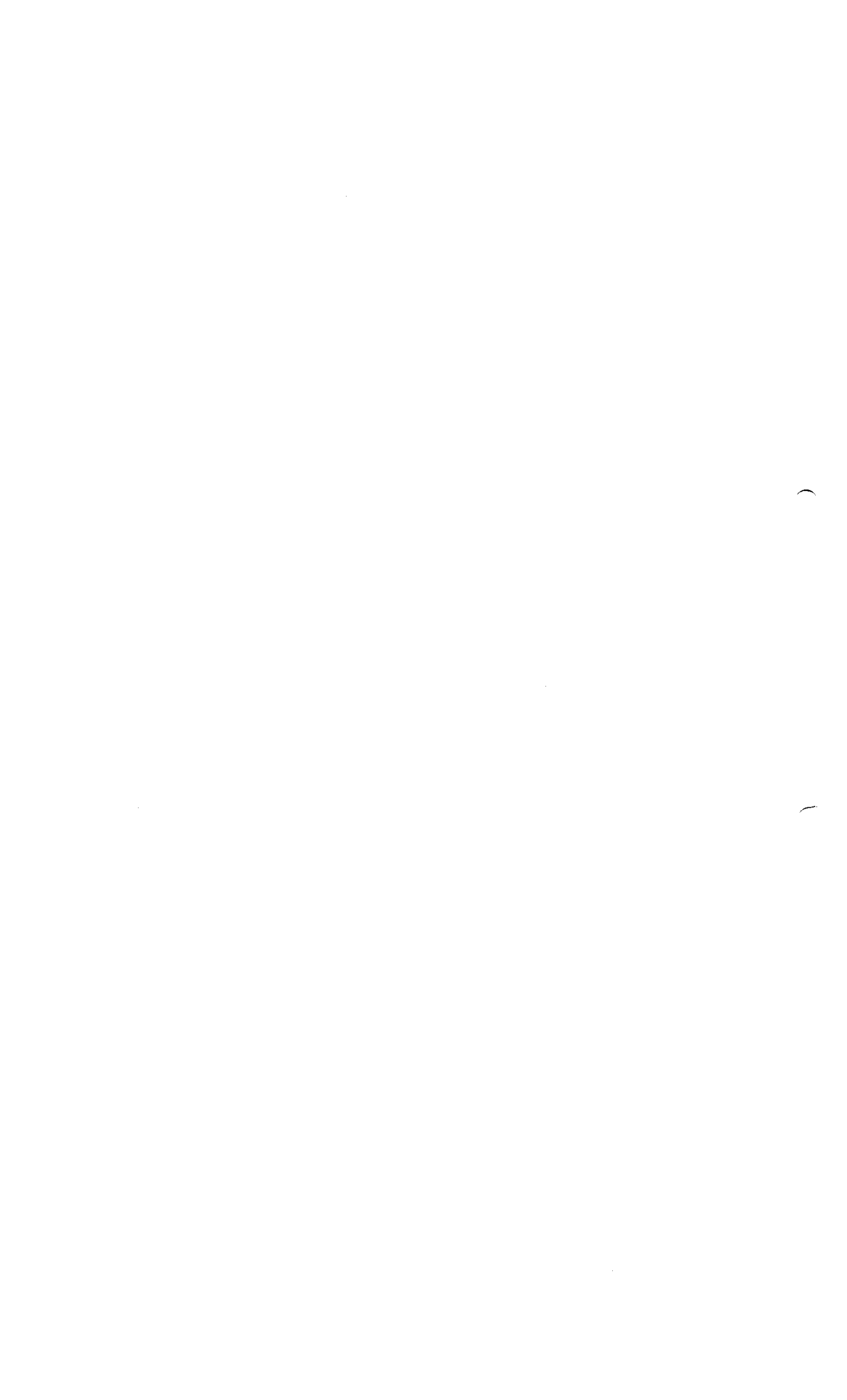
Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Límite superior		796	NP	1238 a los 7 meses	NP	1463	1239	782	No realizada†	1518
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia \geq 95% (%)	98	NP	NP	NP	95	NP	100	NP	100
Inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentososa (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente inferior al de la vacuna de referencia ($P = 0,95$)	Cumple	NP	Cumple	NP	Cumple	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple
Inmunogenicidad contra pertussis anti-PT	El título de anticuerpos anti-toxide perúsico (PTxd) obtenido para la vacuna no es significativamente inferior al de la vacuna de referencia ($P = 0,95$)	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 es inferior a 4 veces el del suero de control agrupado	Cumple	NP	Cumple a los 7 meses	NP	Cumple	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple
PT no adsorbido	Para información (µg/mL)§	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	<2,5
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)§	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	<2,5
Porcentaje de adsorción del toxide tetánico	Para información (%)	24	NP	25	NP	30	40	41	31	
Porcentaje de adsorción	Para información (%)	35	NP	33	NP	31	39	30	38	



RA-0303397

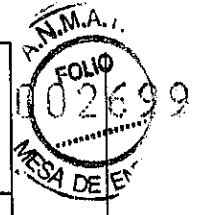
ROXANA VONTEMILLOW
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DUMINGUEZ
ALBERADO
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
del toxoide diftérico										
Potencia de la poliomielititis en pollos	Tipo 1 ≥ 2	3,00	NP	2,91	NP	2,65	<2	2,79	2,69	2,31
	Tipo 2 ≥ 2	3,21	NP	3,39	NP	2,74	<2	2,33	3,07	2,30
	Tipo 3 ≥ 2	3,01	NP	3,80	NP	2,86	<2	2,77	2,91	2,38
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/dosis	28,2	NP	26,4	NP	26,8	26,5	27,5	30,1	25,1
	Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis	5,5	NP	6,1	NP	5,7	5,9	6,0	6,0	5,7
	Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis	20,0	NP	22,5	NP	21,7	21,7	22,1	23,8	20,1
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	85	73	72 a los 7 meses	68	58	56	63	57	60
Potencia relativa in vitro de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	0,87	1,26	1,54 a los 7 meses	0,78	0,96	0,94	1,05	1,09	1,06
Inmunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza ($P = 0,95$) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	1,09	NP	NP	NP	1,96	NP	1,12	NP	1,36
Límite inferior		0,69	NP	NP	NP	1,11	NP	0,61	NP	0,76
Límite superior		1,72	NP	NP	NP	3,76	NP	2,26	NP	2,61
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple



ROXANA MONTEWILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

SA-0303397



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
Prueba de pirógenos	Cumple el criterio de la Ph. Eur.	1,10 (0,00 - 1,00 - 0,10)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	0,28 (0,09 - 0,20 - 0,00)

* 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 fungica 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: $\leq 2,5 \mu\text{g/mL}$

ROXANA MONTMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Tabla 6: Resultados del estudio de estabilidad del lote S4107 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	Suspensión turbia y blancuzca, presencia de 1 partícula blanca en 1 jeringa†	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Medición de pH	6,5 - 8,0	7,01	7,27	7,18	7,21	7,14	7,29	7,19	7,22	7,19
Contenido de formaldehído libre	≤30 µg/mL	No realizada†	No realizada†	10,66	11,26	11,00	11,58	11,38	11,60	12,16
Volumen extraíble	Al menos el volumen nominal	Cumple	NPS	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Cumple
Medición de osmolalidad	250 - 450 mosmo/kg	No realizada†	No realizada†	333	336	337	336	337	338	334
PRP no adsorbido	≥16 µg/mL	20,6	22,4	23,1	22,9	25,0	25,1	24,5	25,8	26,2
PRP despolimerizado	Para información (%)	8,0	15,6 a los 4 meses	17,9 a los 7 meses	20,1	25,9 a los 15 meses	29,0	38,6	39,7	41,8
Potencia diftérica:	Actividad ≥ 30 UI/mL									
Actividad	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 20 UI/mL	53	NP	49	NP	92	49	54	42	45
Límite inferior		39	NP	36	NP	55	28	33	27	23
Límite superior		79	NP	67	NP	177 a los 13 meses	90 a los 19 meses	88	62	86



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

SA 0303397



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
Potencia tetánica: Actividad Límite inferior Límite superior	Límite inferior de confianza ($P=0,95$) de la potencia estimada ≥ 40 UI/mL	449 312 658	NP NP NP	509 276 806 a los 7 meses	NP NP NP	422 296 609	1652 1133 2462	1050 707 1713	No realizada† No realizada† No realizada†	526 356 814
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia $\geq 95\%$ (%)	100	NP	NP	NP	98	NP	98	NP	100
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	Cumple	NP	Cumple	Cumple	Cumple	No realizada†	Cumple
Inmunogenicidad contra pertussis anti-PT	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	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	Cumple	No realizada†	Cumple



LUXANA WURTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

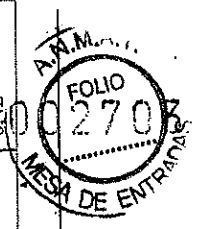
CHRISTIAN DOMINGUEZ
ENCARGADO
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T ₀ *	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PT no adsorbido	Para información (µg/mL)**	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	<2,5
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)**	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	<2,5
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	25	NP	35	NP	26	37	31	38	41
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información (%)	39	NP	37	NP	41	43	43	43	46
Potencia de la poliomielitis en pollos	Tipo 1 ≥ 2	2,84	NP	2,79	NP	2,58	<2	2,65	3,00	2,72
	Tipo 2 ≥ 2	2,40	NP	2,96	NP	3,05	<2	2,56	2,77	2,27
	Tipo 3 ≥ 2	2,55	NP	3,77	NP	2,83	<2	3,05	2,58	2,23
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/dosis	27,2	NP	25,5	NP	26,3	27,5	24,8	25,7	26,3
	Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis	6,0	NP	6,1	NP	5,7	6,0	5,8	6,2	5,9
	Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis	21,7	NP	22,1	NP	20,9	21,7	23,0	21,0	22,1
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	81	57	61	63	49	45	56	44	54
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	0,84	1,13	1,39	0,88	1,01	0,91	0,98	1,14	0,94
Imunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (P = 0,95) de la potencia relativa estimada	1,10	NP	NP	NP	1,01	NP	1,30	NP	0,74
Límite inferior		0,69	NP	NP	NP	0,53	NP	0,63	NP	0,42

media de las pruebas repetidas:
3,11
3,09
3,30



RA_0303397

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
Límite superior	no es menor que 1,0	1,73	NP	NP	NP	1,76	NP	3,48	NP	1,27
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.	0,17 (0,16 - 0,02 - 0,00)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	0,49 (0,17 - 0,32 - 0,00)

* 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.

† Composición de las partículas: fosfato de cinc (40 µm)/sílice (20 µm)/tungsteno (10 µm)

‡ No realizada debido a limitaciones industriales

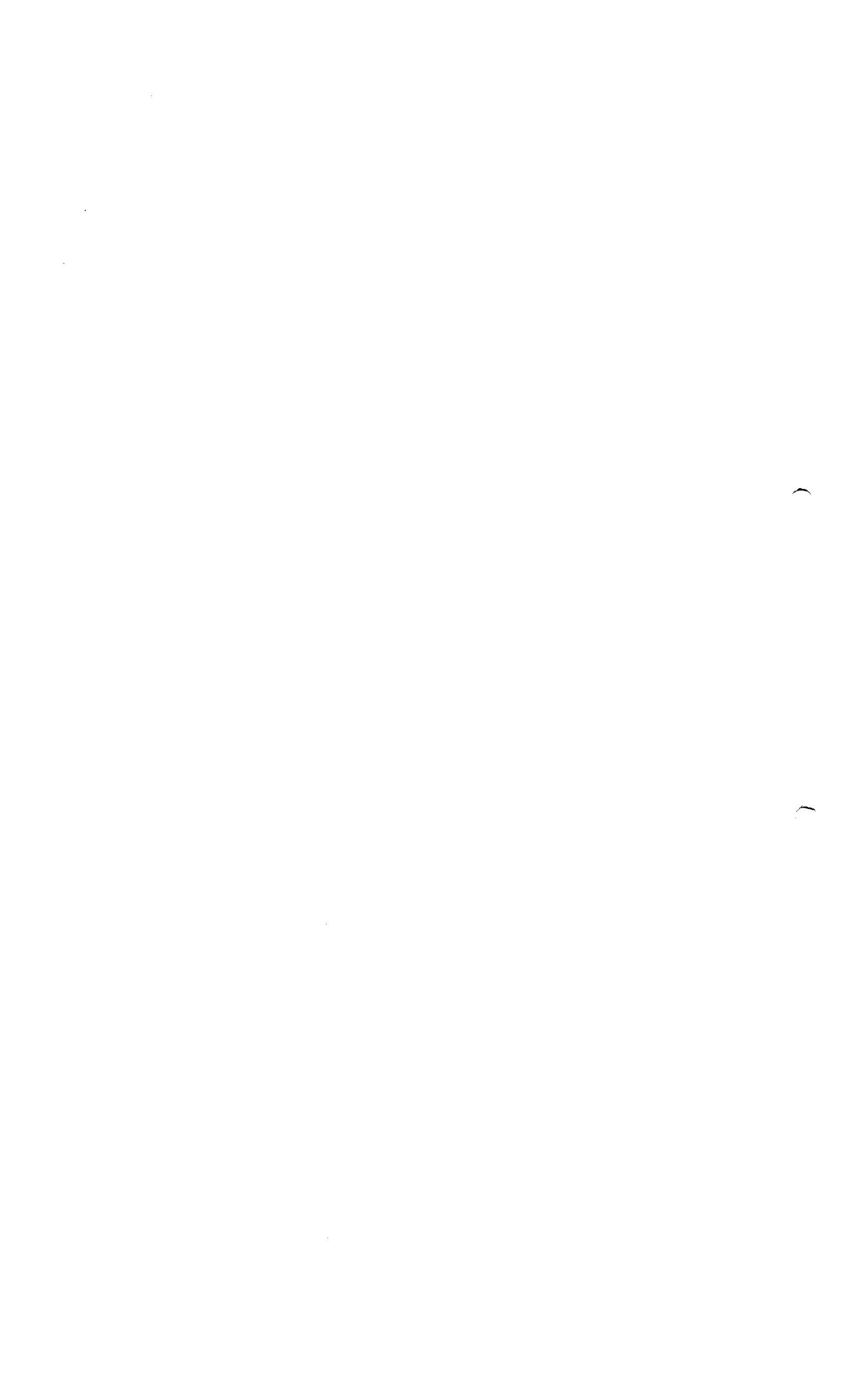
§ No programada según el protocolo

** Valor previsto: 2,5 µg/mL

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
ACORDADO
SANOFI PASTEUR S.A.








1.3 Estudio 3: Producto llenado 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 6 meses de la formulación mejorada en 3 lotes de PL de MLE se presentan de la Tabla 7 a la Tabla 9.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

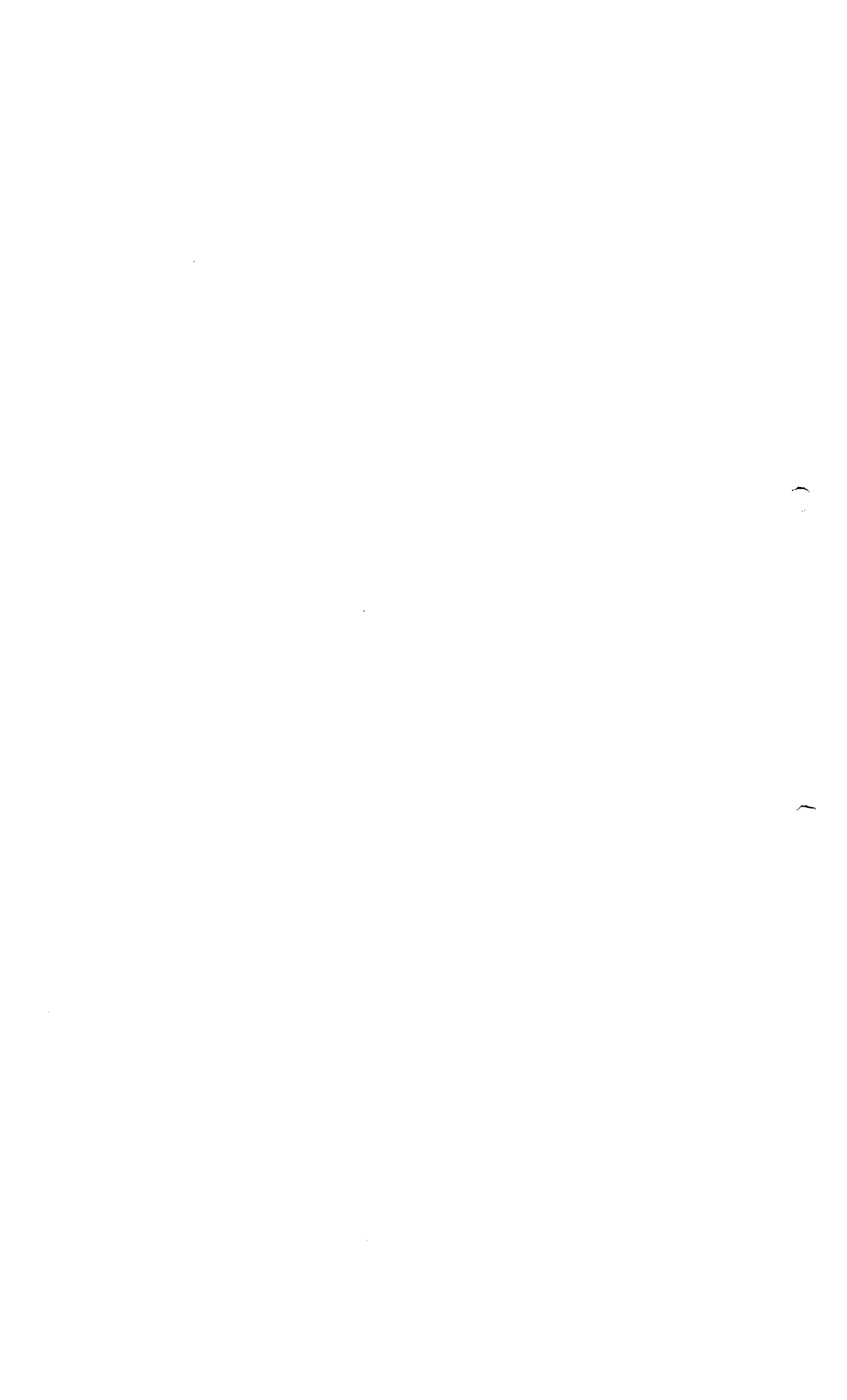
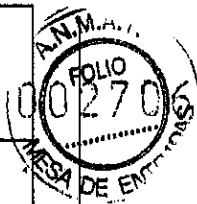
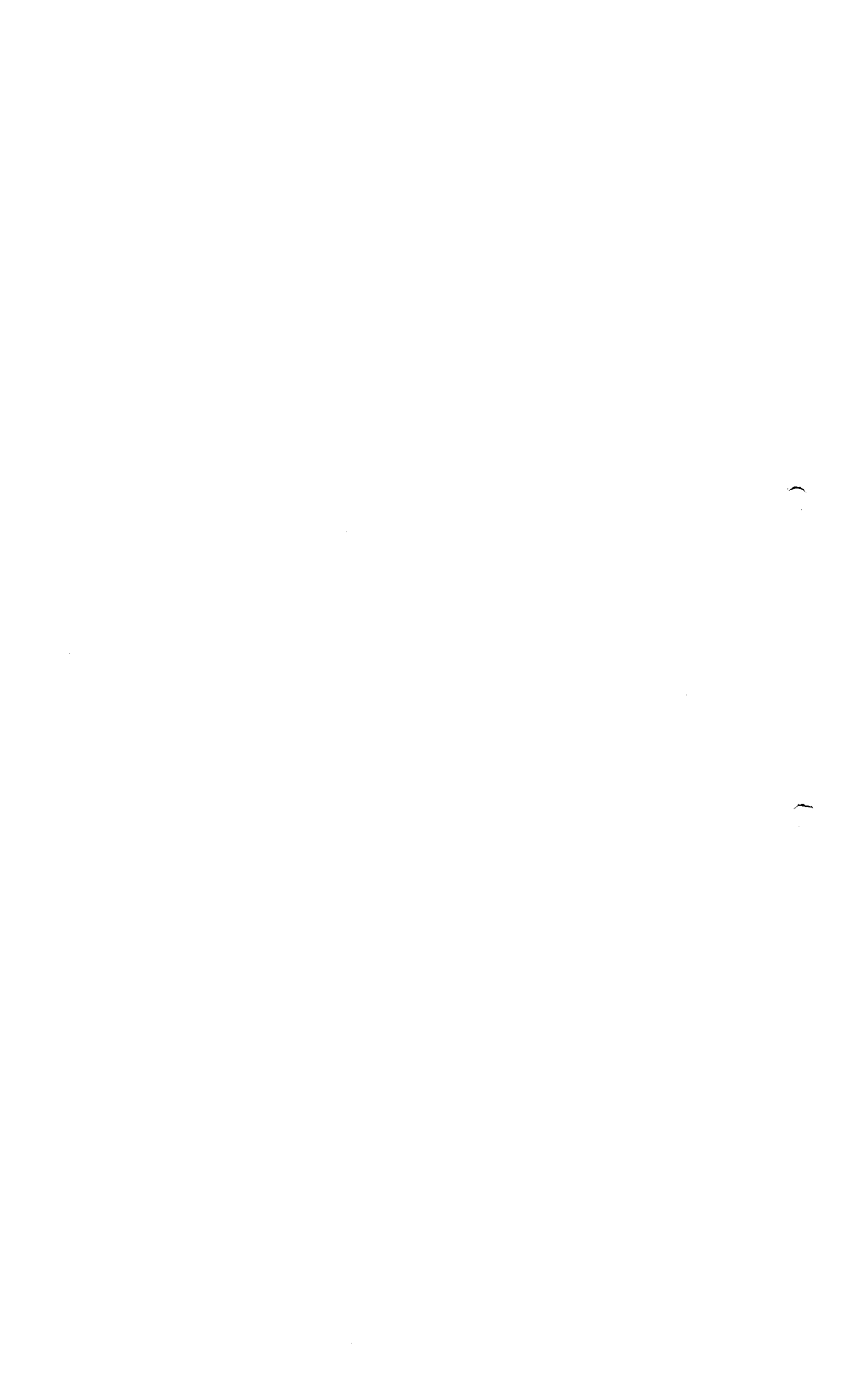


Tabla 7: Resultados del estudio de estabilidad del lote FDNC049 de producto llenado de Marcy l'Etoile a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

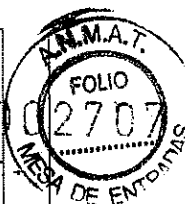
Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	NP†	Cumple	Cumple	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,27	NP	7,30	7,32	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Contenido de formaldehído libre	$\leq 30 \mu\text{g/mL}$	3,23	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Volumen extraíble	Al menos el volumen nominal	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Contenido de aluminio	0,40 - 0,80 mg/dosis	0,61	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Medición de osmolalidad	300 - 400 mosmol/kg	338	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
PRP no adsorbido	$\geq 16 \mu\text{g/mL}$	25,4	21,8	26,5	23,9	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
PRP despolimerizado	Para información (%)	17,9	19,7	21,2	24,2	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia diftérica:	Actividad $\geq 30 \text{ UI/mL}$										
Actividad	Límite inferior de confianza ($P=0,95$) de la potencia estimada $\geq 20 \text{ UI/mL}$	42	NP	NP	61	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		34	NP	NP	43	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		52	NP	NP	91	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
					a los 7,5 meses						
Potencia tetánica:	Límite inferior de confianza ($P=0,95$) de la potencia estimada $\geq 40 \text{ UI/mL}$	556	NP	NP	763	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Actividad		280	NP	NP	464	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		853	NP	NP	1091	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		100	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia $\geq 95\%$ (%)										





sanofi pasteur
352 - Hexaxim

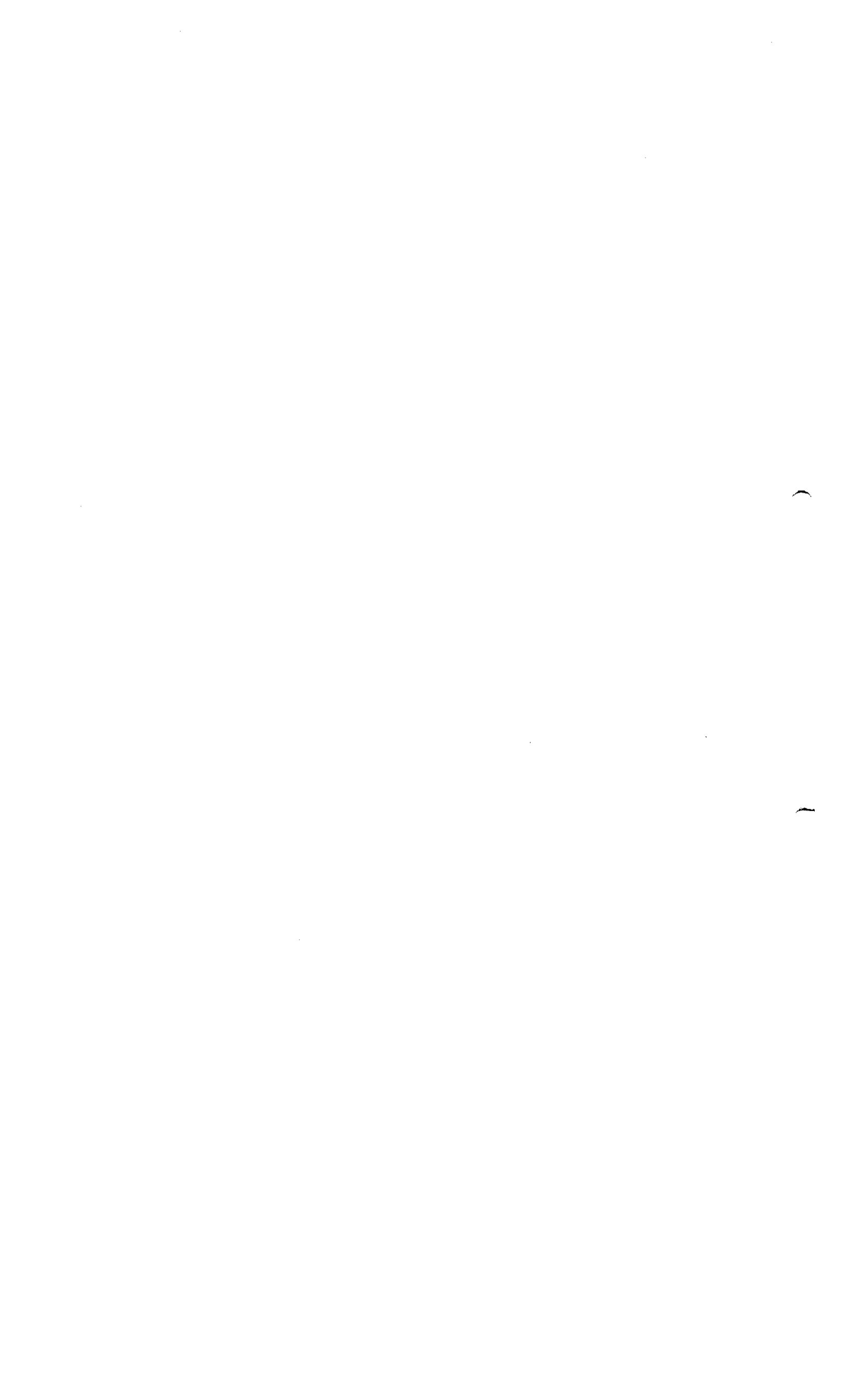
Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentososa (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente ($P = 0,95$) inferior al de la vacuna de referencia.	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
Inmunogenicidad contra pertussis anti-PT	El título de anticuerpos anti-toxoides pertúsicos (PTxd) obtenido para la vacuna no es significativamente ($P = 0,95$) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
Inmunogenicidad contra Haemophilus	Para información†	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
PT no adsorbido	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	NP	<2,5 a los 9 meses	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	NP	<2,5 a los 8 meses	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	31	NP	34	37	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción del toxoide difterico	Para información (%)	53	NP	59	62	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas	Para información (potencia relativa)										
Tipo 1		0,7	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Tipo 2		0,6	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso



RA_0303397

ROXANA MONTENILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

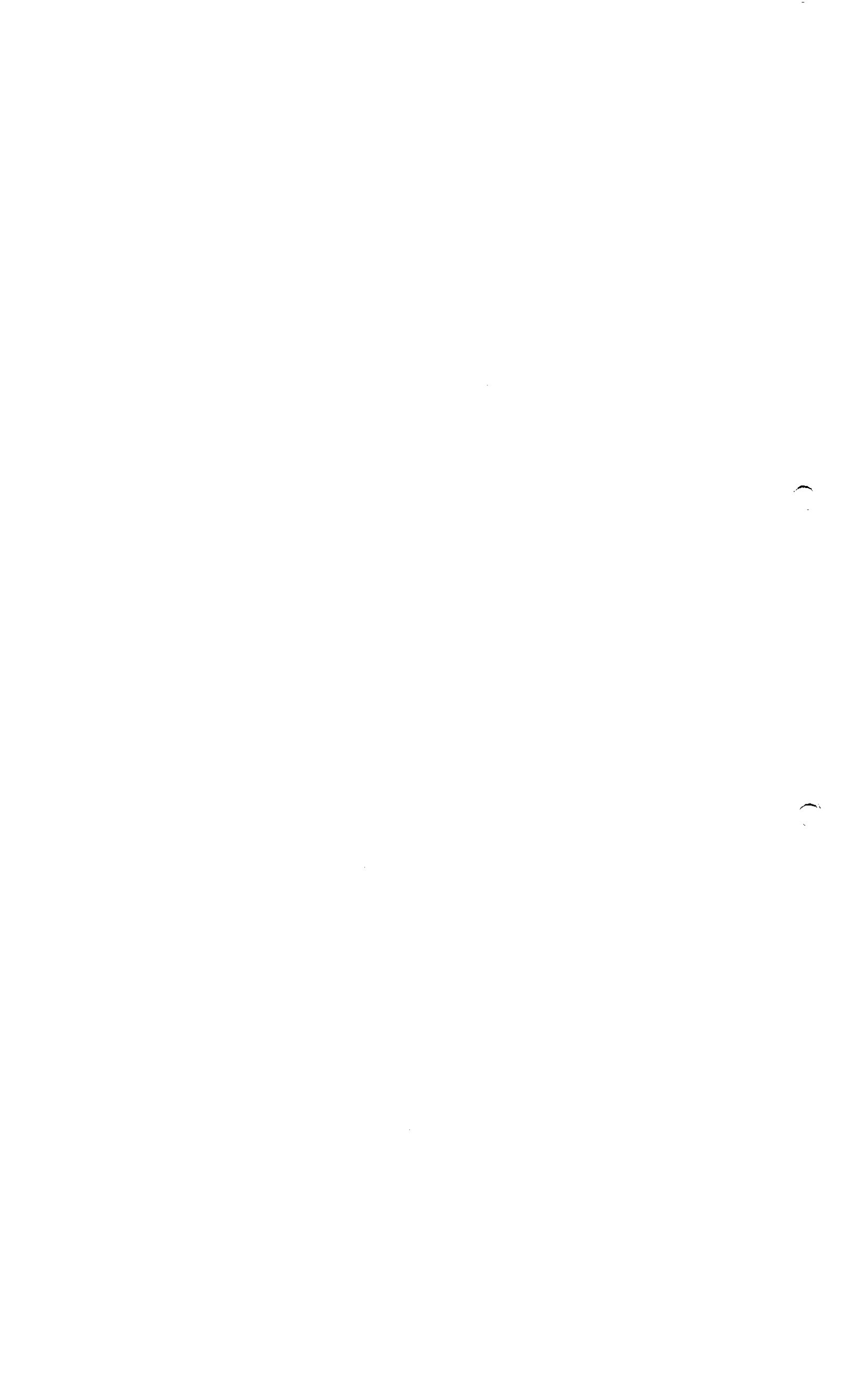
Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Tipo 3		1,9	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/dosis	No realizada**	NP	27,9	26,5	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
	Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis		NP	6,4	6,2	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
	Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis		NP	25,8	23,5	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Contenido de antígeno D no adsorbido	Para información										
Tipo 1		26,9	NP	28,4	27,1	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 2		5,5	NP	5,9	5,2	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 3		26,3	NP	25,9	24,1	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	89	84	87	88	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	1,43	NP	1,32	1,33	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
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	2,11	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		0,628	NP	NP	1,108	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		2,561	NP	NP	4,354	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Prueba de pirógenos	Cumple el criterio de la Ph. Eur.	0,05 (0,00 - 0,00 - 0,05)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso



RA_0303397

ROXANA MONTIELONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
COORDINADOR
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Toxicidad específica para los componentes diftéricos y tetánicos	No deben producirse ni reacciones tóxicas ni muerte. Todos los animales deben tener un aspecto sano durante el periodo de observación y su peso al final de la prueba no debe ser inferior al del momento en que se administró la inyección.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Prueba de integridad	La prueba CCIT†† es aceptable si no se detecta la presencia de colorante en el contenido de ninguna de las jeringas monodosis analizadas	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso

* Todos los resultados se obtienen en el T0 del producto llenado, excepto en las pruebas siguientes: contenido de formaldehído libre, medición de osmolalidad, potencia tetánica y diftérica, prueba de actividad de sensibilización a la histamina, inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA y anti-PT, inmunogenicidad contra haemophilus, PT y FHA no adsorbidos, ensayo de inmunogenicidad en ratas contra IPV, contenido de antígeno D no adsorbido, inmunogenicidad contra hepatitis B y toxicidad específica de los componentes diftéricos y tetánicos. Para estas pruebas, los resultados de liberación del producto final a granel.

No programada según el protocolo

Resultados esperados: 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

Valor previsto: 2,5 µg/mL

No realizada debido a limitaciones industriales

CCIT: Prueba de integridad del cierre del envase

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



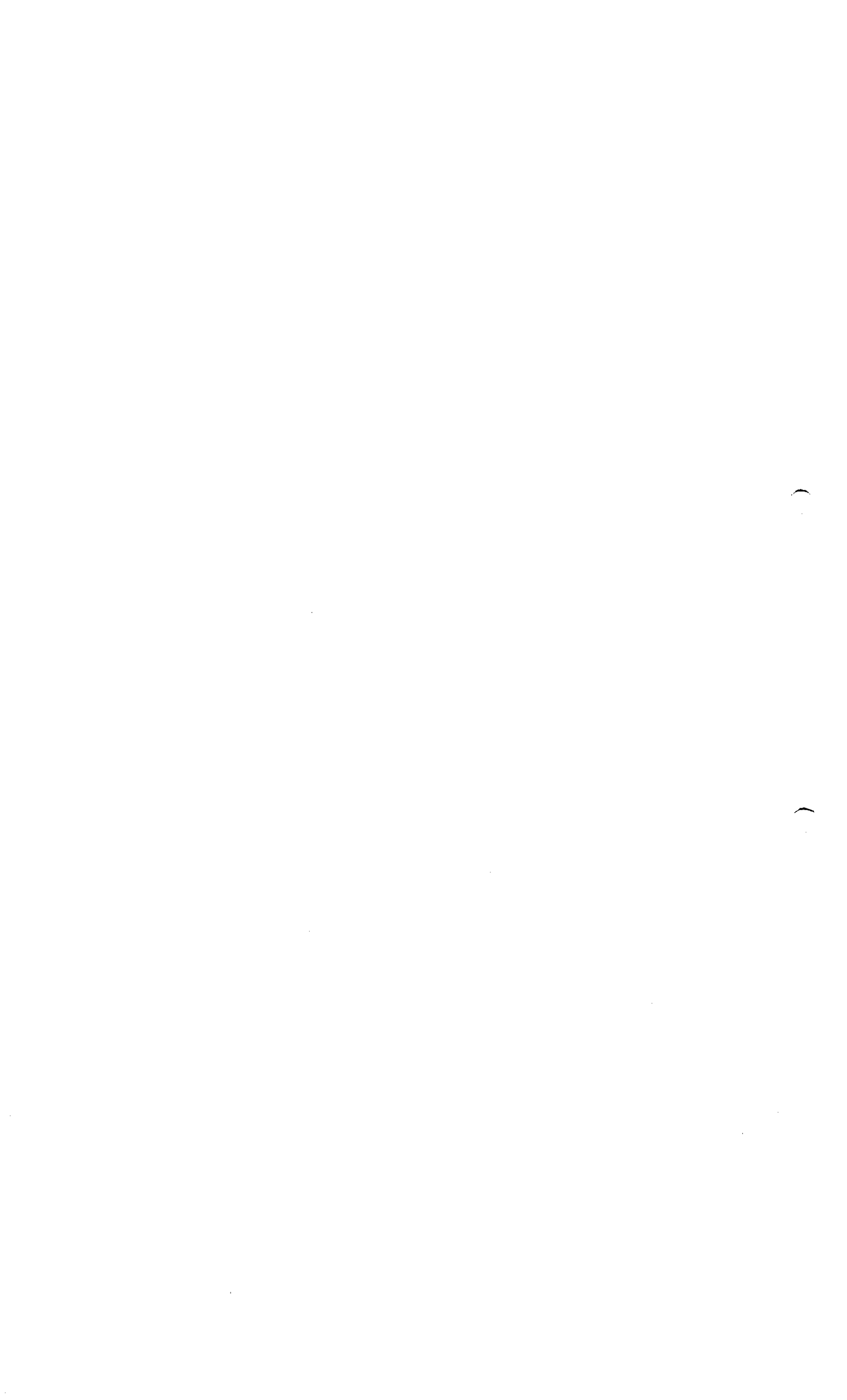


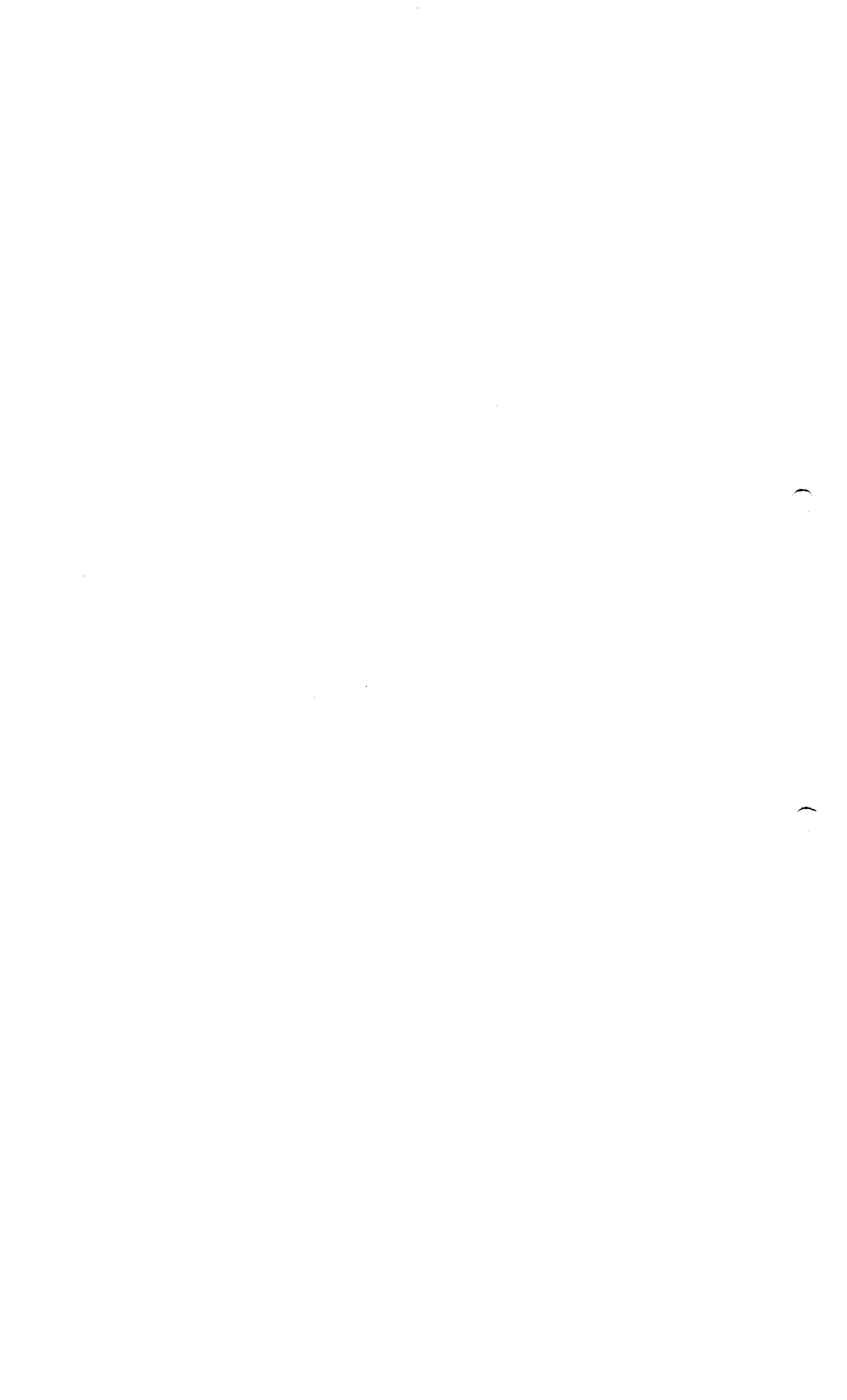
Tabla 8: Resultados del estudio de estabilidad del lote FDNC0504 de producto llenado de Marcy l'Etoile a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	NP†	Cumple	Cumple	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,17	NP	7,20	7,21	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Contenido de formaldehído libre	$\leq 30 \mu\text{g/mL}$	3,34	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Volumen extraíble	Al menos el volumen nominal	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Contenido de aluminio	0,40 - 0,80 mg/dosis	0,61	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Medición de osmolaridad	300 - 400 mosmol/kg	338	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
PRP no adsorbido	$\geq 16 \mu\text{g/mL}$	23,8	20,3	24,0	22,6	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
PRP despolimerizado	Para información (%)	17,1	18,0	19,8	20,8	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia diftérica:	Actividad $\geq 30 \text{ UI/mL}$										
Actividad	Límite inferior de confianza	57	NP	NP	67	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior	($P=0,95$) de la potencia estimada $\geq 20 \text{ UI/mL}$	43	NP	NP	49	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		82	NP	NP	95	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
					a los 7,5 meses						
Potencia tetánica:	Límite inferior de confianza ($P=0,95$) de la potencia estimada $\geq 40 \text{ UI/mL}$	584	NP	NP	806	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Actividad		413	NP	NP	589	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		795	NP	NP	1108	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		100	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia $\geq 95\%$ (%)										



ROXANA MONTEMLÓN
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

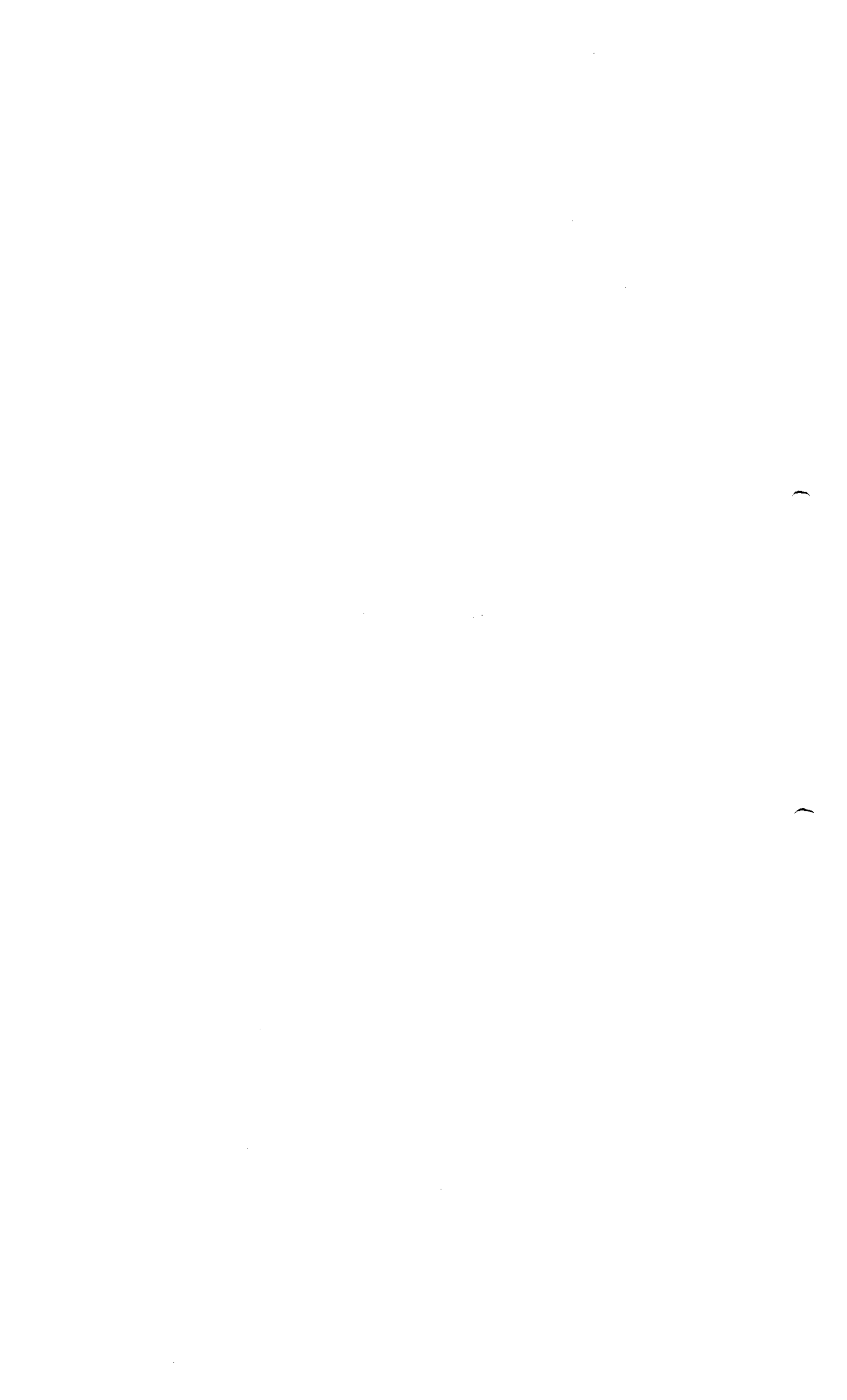


sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 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	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
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	NP	Cumple	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
Inmunogenicidad contra Haemophilus PT no adsorbido	Para información †	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL) §	<2,5	NP	NP	<2,5 a los 9 meses	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	<2,5	NP	NP	<2,5 a los 8 meses	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico	Para información (%)	42	NP	39	44	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas	Para información (potencia relativa)	54	NP	59	63	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 1		0,5	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Tipo 2		0,5	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso



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



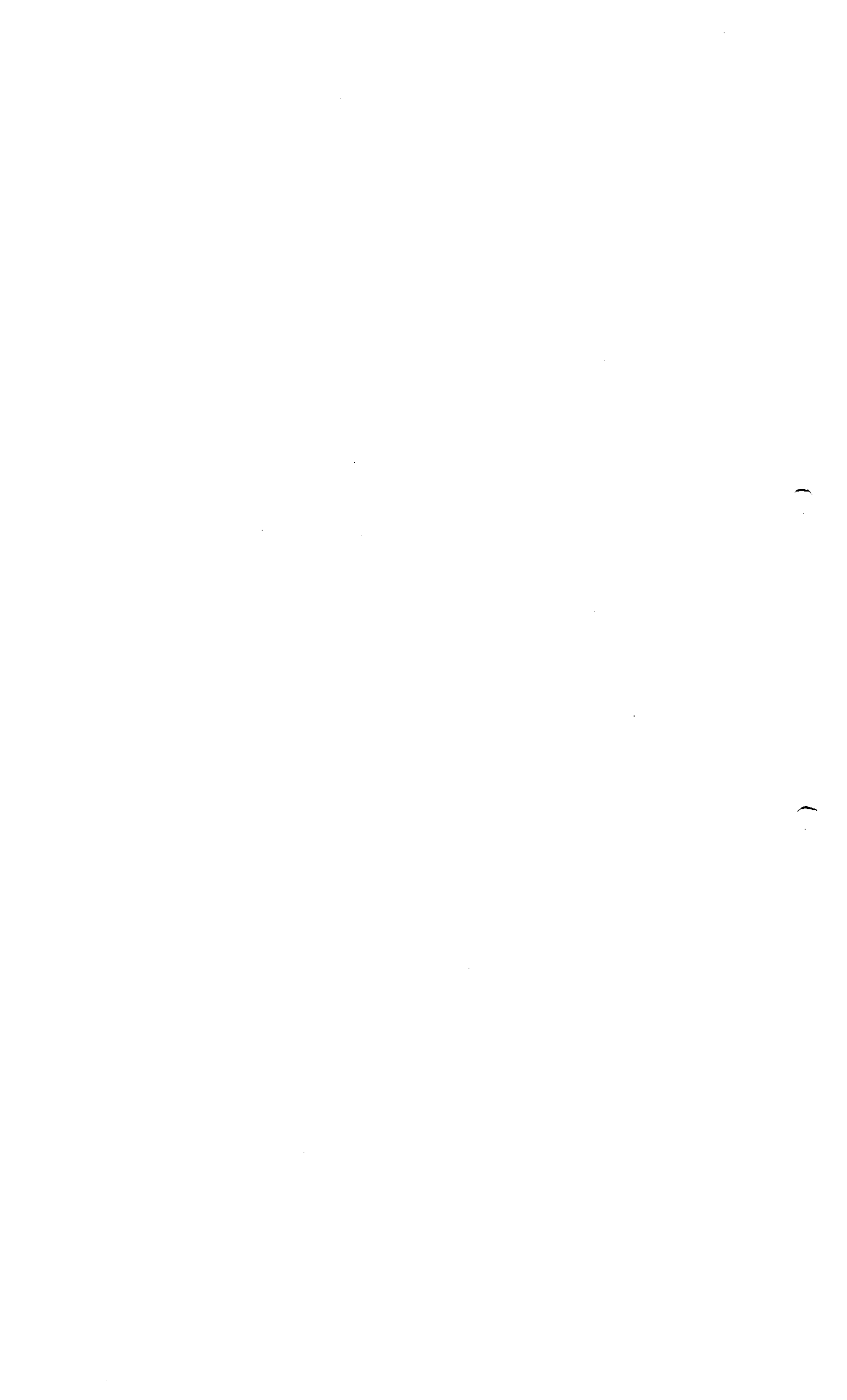
sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T ₀ *	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Tipo 3		1,6	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/dosis	No realizada**	NP	26,8	26,3	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
	Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis		NP	6,7	6,3	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
	Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis		NP	24,6	23,8	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Contenido de antígeno D no adsorbido	Para información										
Tipo 1		28,8	NP	26,1	25,5	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 2		6,0	NP	5,7	4,8	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 3		25,7	NP	25,7	24,3	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	90	87	90	88	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	1,47	NP	1,36	1,33	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
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	1,50	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
		0,568	NP	NP	0,797	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		2,041	NP	NP	3,062	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.		NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Prueba de pirógenos	Cumple el criterio de la Ph. Eur.	0,23 (0,00 - 0,23 - 0,00)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso



ROXANA MONTMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
COLECTADO
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

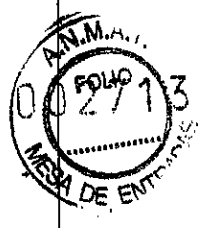
Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Toxicidad específica para los componentes diftéricos y tetánicos	No deben producirse ni reacciones tóxicas ni muerte. Todos los animales deben tener un aspecto sano durante el periodo de observación y su peso al final de la prueba no debe ser inferior al del momento en que se administró la inyección.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Prueba de integridad	La prueba CCITT es aceptable si no se detecta la presencia de colorante en el contenido de ninguna de las jeringas monodosis analizadas	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso

* Todos los resultados se obtienen en el T0 del producto llenado, excepto en las pruebas siguientes: contenido de formaldehído libre, medición de osmolalidad, potencia tetánica y diftérica, prueba de actividad de sensibilización a la histamina, inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA y anti-PT, inmunogenicidad contra haemophilus, PT y FHA no adsorbidos, ensayo de inmunogenicidad en ratas contra IPV, contenido de antígeno D no adsorbido, inmunogenicidad contra hepatitis B y toxicidad específica de los componentes diftéricos y tetánicos. Para estas pruebas, los resultados son los resultados de liberación del producto final a granel.

No programada según el protocolo
Resultados esperados: 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
Valor previsto: 2,5 µg/mL
No realizada debido a limitaciones industriales
CCIT: Prueba de integridad del cierre del envase

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



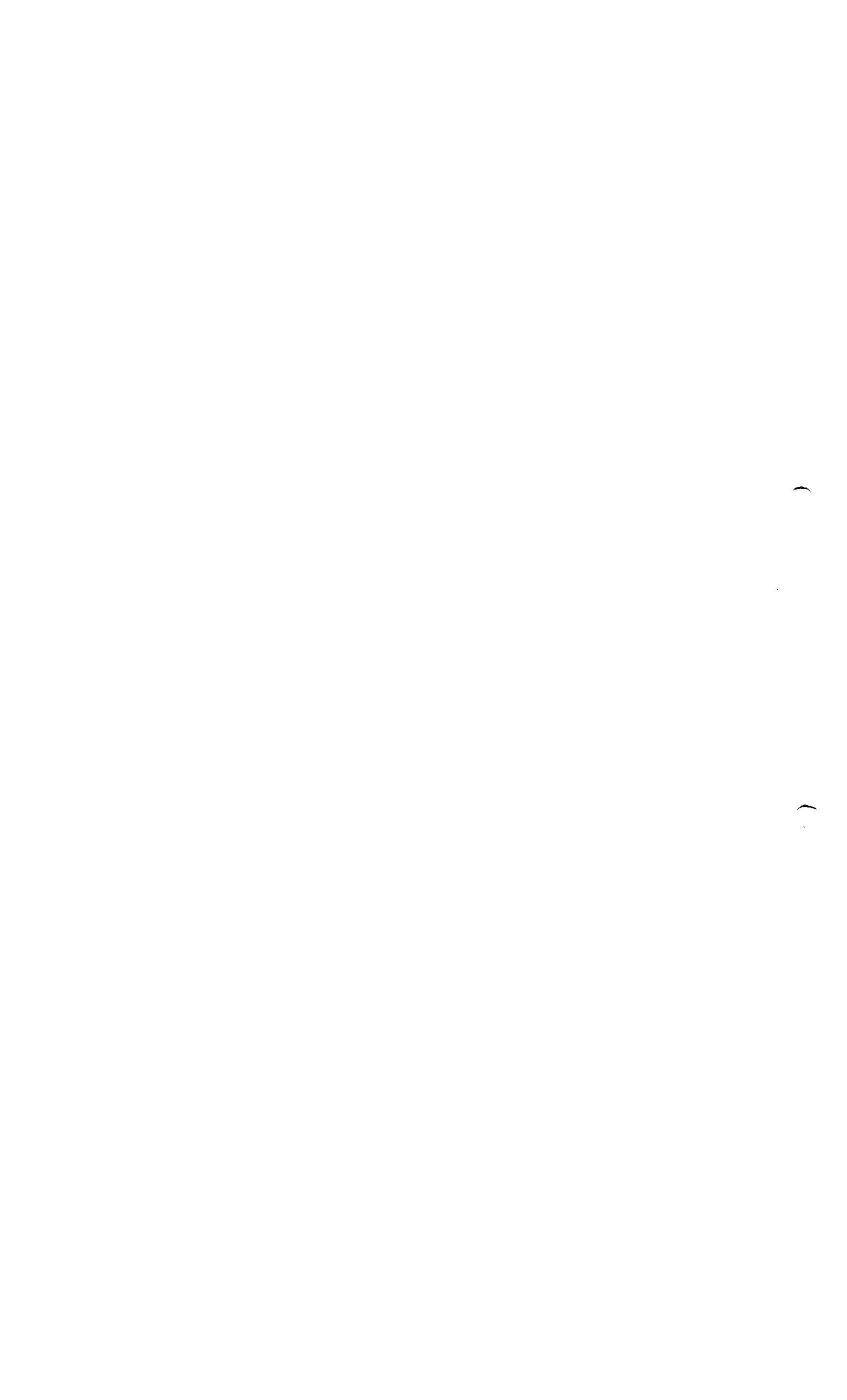


Tabla 9: Resultados del estudio de estabilidad del lote FDNC0505 de producto llenado de Marcy l'Etoile a +5°C ± 3°C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancueza	Cumple	NP†	Cumple	Cumple	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,19	NP	7,23	7,24	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Contenido de formaldehído libre	≤30 µg/mL	1,36	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Volumen extraíble	Al menos el volumen nominal	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Contenido de aluminio	0,40 - 0,80 mg/dosis	0,59	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Medición de osmolaridad	300 - 400 mosmol/kg	336	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
PRP no adsorbido	≥16 µg/mL	22,4	19,2	23,5	21,2	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
PRP despolimerizado	Para información (%)	18,2	19,0	19,4	22,3	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia diférica:	Actividad ≥ 30 UI/mL										
Actividad	Límite inferior de confianza	76	NP	NP	48	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior	(P=0,95) de la potencia estimada ≥ 20 UI/mL	57	NP	NP	30	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		113	NP	NP	76	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia tetánica:	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 40 UI/mL				a los 8 meses						
Actividad		705	NP	NP	773	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		485	NP	NP	579	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		1017	NP	NP	1035	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia ≥ 95% (%)	100	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso



Información confidencial/propietaria
Página 37 de 120

RA_0503397

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
ALBERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

