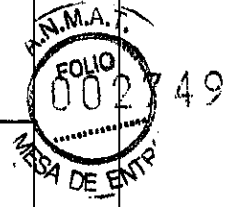


Tabla 18: Resultados del estudio de estabilidad del lote S4314 de producto llenado de Val de Reuil a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

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	Cumple	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,20	NP	7,22	7,22	7,27	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Contenido de formaldehído libre	$\leq 30 \mu\text{g}$	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	0,62	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Medición de osmolalidad	300 - 400 mosmol/kg	336	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
PRP no adsorbido	$\geq 16 \mu\text{g/mL}$	19,8	18,6	19,5	21,8	20,8	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
PRP despolimerizado	Para información (%)	12,3	16,7	20,3	23,7	26,1	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia diférica	Actividad $\geq 30 \text{ UI/mL}$										
Actividad	Límite inferior de confianza ( $P=0,95$ ) de la potencia estimada $\geq 20 \text{ UI/mL}$	76	NP	NP	74	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		57	NP	NP	55	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		113	NP	NP	102	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia tetánica	Límite inferior de confianza ( $P=0,95$ ) de la potencia estimada $\geq 40 \text{ UI/mL}$	705	NP	NP	819	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Actividad		485	NP	NP	584	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		1017	NP	NP	1166	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		100	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia $\geq 95\%$ (%)										



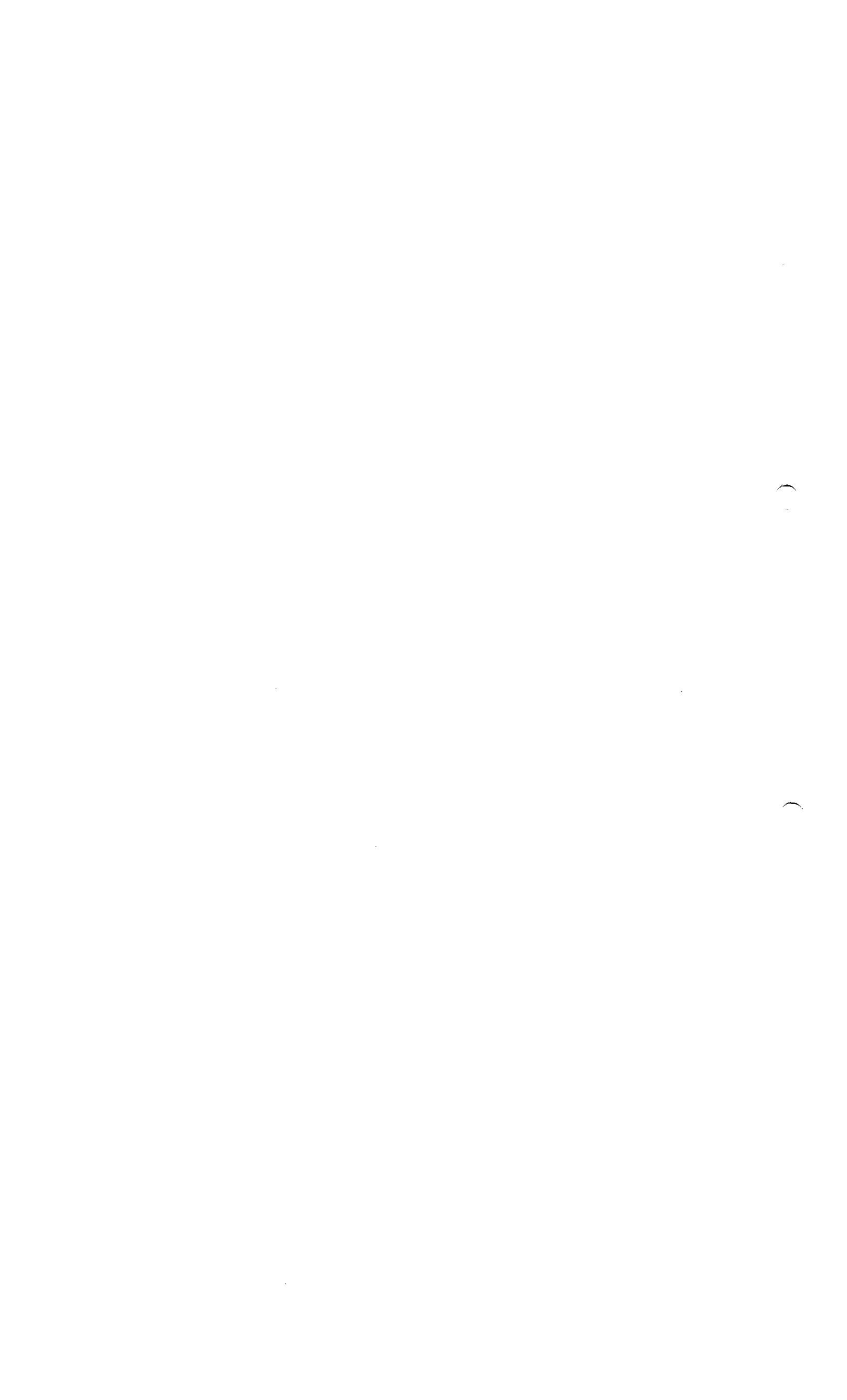
ROXANA MONTEMILOME DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ GERENTE SANOFI PASTEUR S.A.



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 inferior al de la vacuna de referencia ( $P = 0,95$ )	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	En curso	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 inferior al de la vacuna de referencia. ( $P = 0,95$ )	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Inmunogenicidad contra Haemophilus	Para información †	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
PT no adsorbido	Para información (µg/mL) §	<2,5	NP	NP	<2,5	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL) §	<2,5	NP	NP	<2,5 a los 10 meses	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Porcentaje de adsorción del toxide tetánico	Para información (%)	18	NP	39	25	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción del toxide diftérico	Para información (%)	52	NP	59	56	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas	Para información (potencia relativa)										
Tipo 1		0,6	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Tipo 2		1,2	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Tipo 3		3,1	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.



Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	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	26,5	NP	24,9	28,0	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
	Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis	6,8	NP	6,5	7,3	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
	Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis	24,0	NP	22,3	26,1	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Contenido de antígeno D no adsorbido	Para información						En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 1		27,8	NP	26,6	28,7	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 2		5,9	NP	5,7	5,6	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 3		24,8	NP	23,9	26,4	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción: hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	90	88	86	87	84	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)	1,45	NP	1,46	1,27	1,44	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	1,17	NP	NP	1,14	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		0,644	NP	NP	0,631	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		2,268	NP	NP	2,176	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	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Prueba de pirógenos	Cumple el criterio de la Ph. Eur.	Cumple	NP	NP	NP	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso

ROXANA WONTENILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
ENCUERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303397

Información confidencial/proprietaria  
Página 74 de 120





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 ninguno de los viales monodosis analizados	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso

\* Todos los resultados se obtienen en el T0 del producto llenado, excepto para 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 contra IPV en ratas, 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.

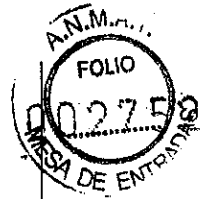
† No programada según el protocolo

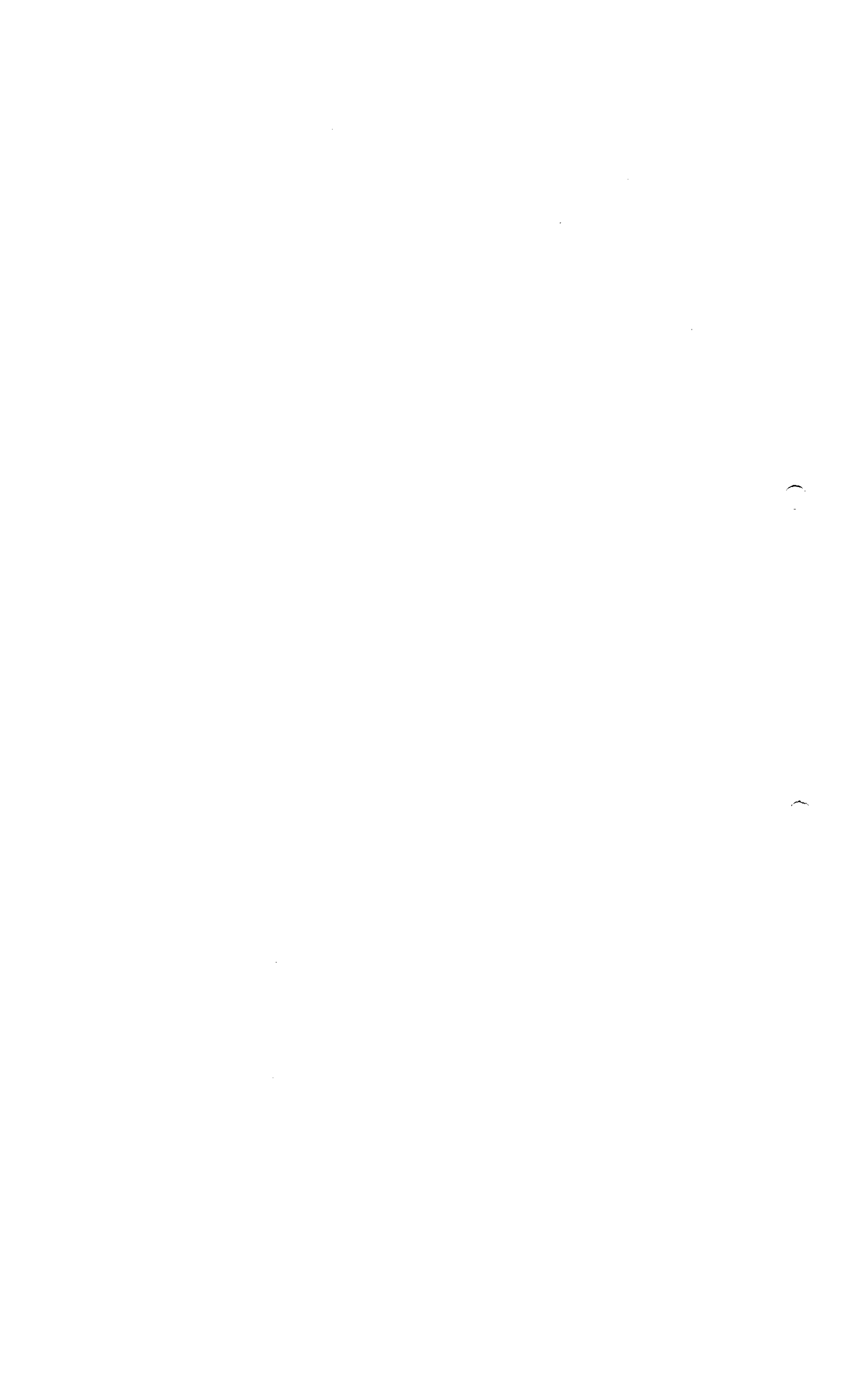
‡ Resultados esperados: No menos del 50% de los ratones vacunados se han seroconvertido. Su título no es inferior a 4 veces el del suero de control agrupado

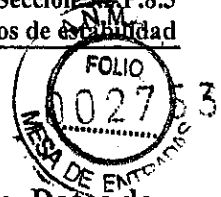
§ Valor previsto:  $\leq 2,5 \mu\text{g/mL}$

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
SECRETARIO  
SANOFI PASTEUR S.A.







**1.7 Estudio 5: Producto llenado de Val de Reuil, formulación mejorada. Datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento aceleradas a  $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$**

Los datos de estabilidad a 6 meses de la formulación mejorada en 3 lotes de PL de VDR se presentan de la Tabla 19 a la Tabla 21.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
ACERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

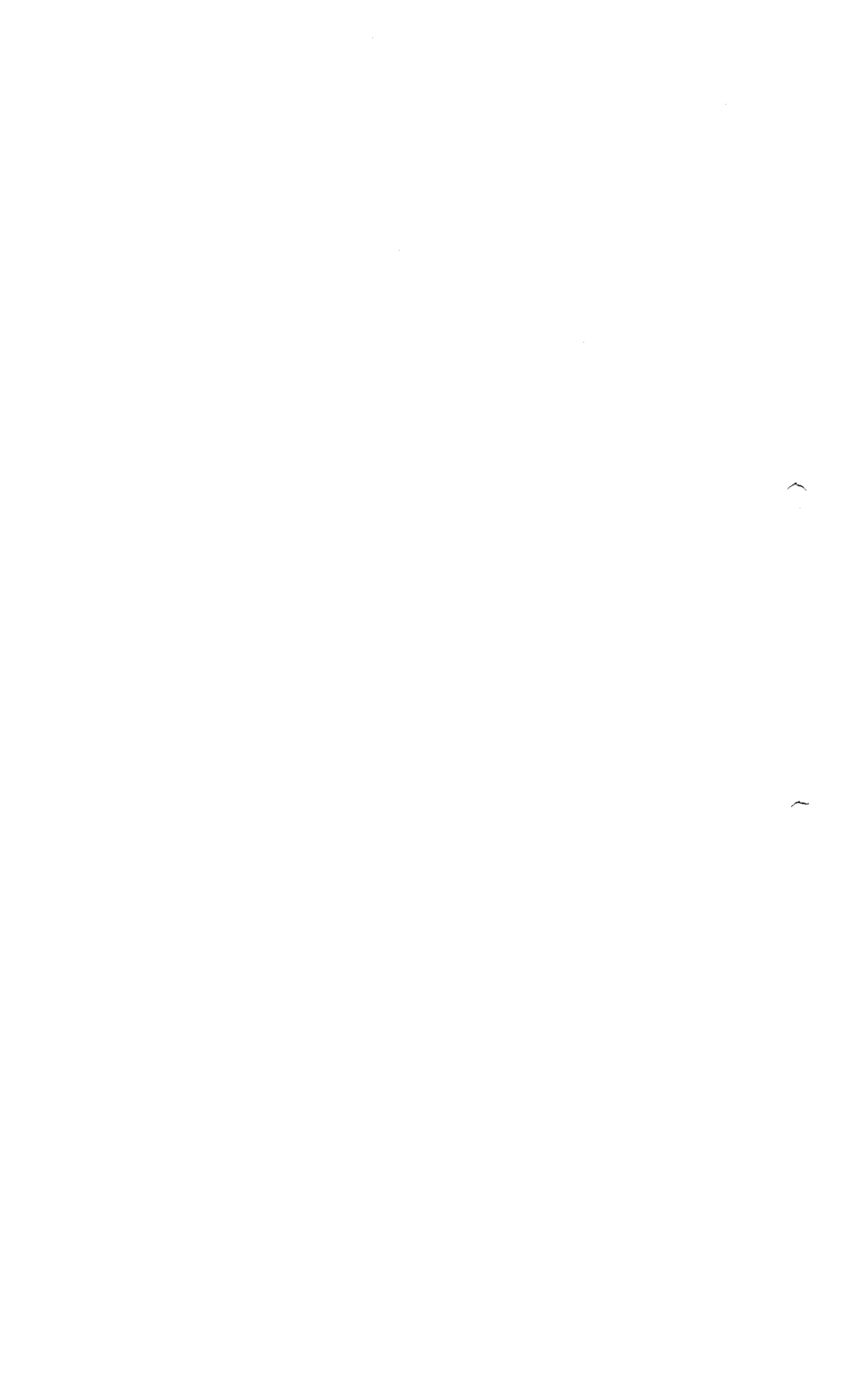
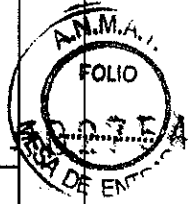


Tabla 19: Resultados del estudio de estabilidad del lote S4312 de producto llenado de Val de Reuil a +25°C ± 2°C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Suspensión turbia y blancuzca con partículas blancas	Cumple	Cumple
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,29	7,33	7,34	7,36
PRP no adsorbido	≥16 µg/mL	21,1	25,2	28,1	30,5
PRP despolimerizado	Para información (%)	10,9	33,9	64,8	77,3
Potencia diftérica	Actividad ≥ 30 UI/mL				
Actividad	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia	42	NP†	46	46
Límite inferior	estimada ≥ 20 UI/mL.	34	NP	36	28
Límite superior		52	NP	59	75
Potencia tetánica	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia				
Actividad	estimada ≥ 40 UI/mL.	556	NP	283	245
Límite inferior		280	NP	196	186
Límite superior		853	NP	393	335
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	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	Cumple
Inmunogenicidad contra Haemophilus	Para información‡	Cumple	NP	Cumple	Cumple
PT no adsorbido	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	<2,5	<2,5



RA\_0303397

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
INGENIERO  
SANOFI PASTEUR S.A.



Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	<2,5 a los 4 meses	<2,5
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	25	53	44	44
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información (%)	54	61	73	75
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/dosis	26,9	26,4	24,8	23,7
	Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis	5,5	6,2	6,3	5,8
	Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis	26,3	25,1	22,7 a los 4 meses	24,6
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	88	67	61	60
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	1,32	1,35	1,20	0,83
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	1,00	1,21
		0,628	NP	0,580	0,722
		2,561	NP	1,738	1,991
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	Cumple
Prueba de integridad	La prueba CCIT es aceptable si no se detecta la presencia de colorante en el contenido de ninguno de los viales monodosis analizados	Cumple	NP	NP	Cumple

\* Todos los resultados se obtienen en el T0 del producto llenado, excepto para las pruebas siguientes: potencia tetánica y diftérica, inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA y anti-PT, inmunogenicidad contra haemophilus, PT y FHA no adsorbidos, e inmunogenicidad contra hepatitis B. Para estas pruebas, los resultados son los resultados de liberación del producto final a granel.

No programada según el protocolo

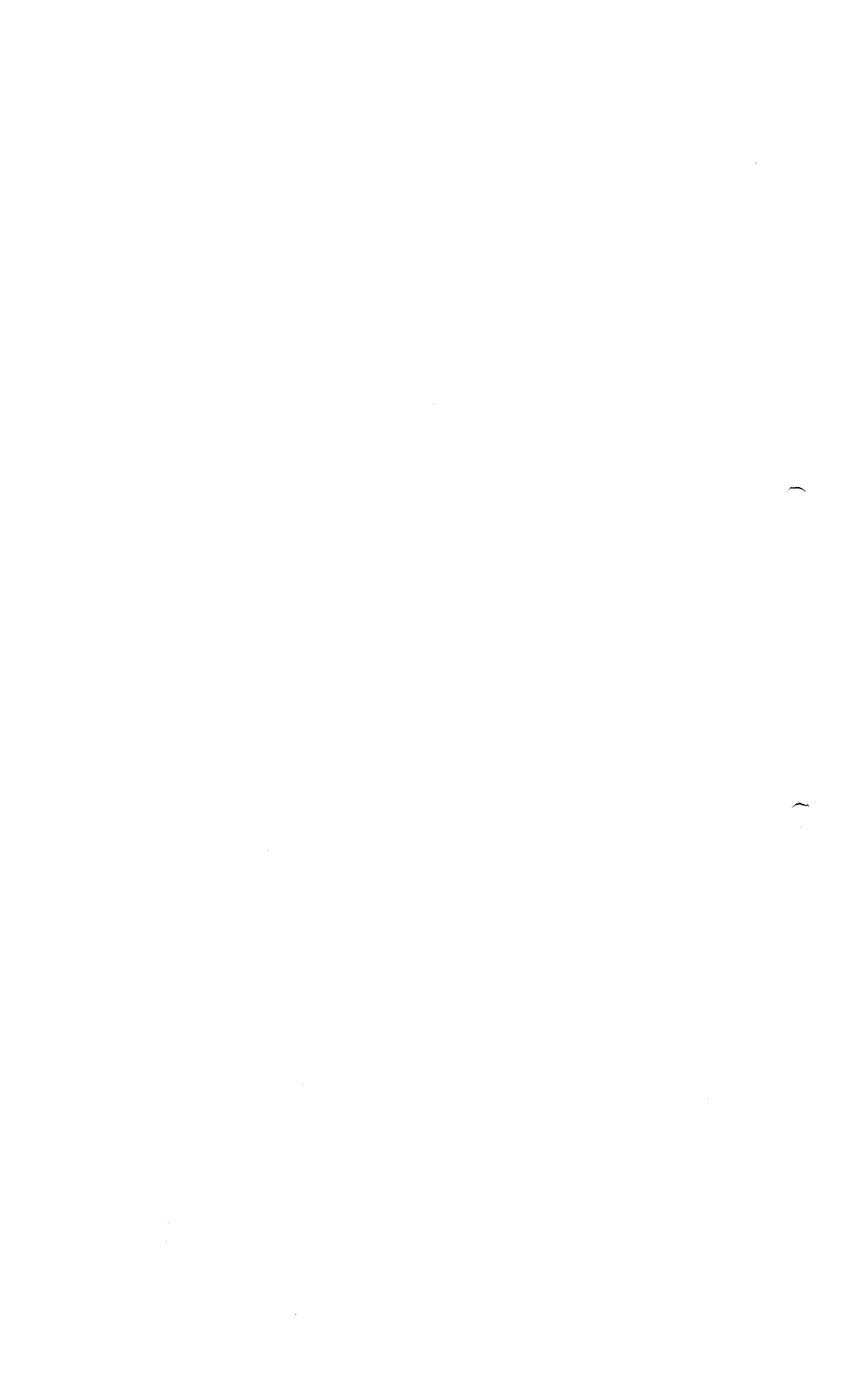
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
ENCARGADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303397

Información confidencial/proprietaria  
Página 78 de 120





sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Sección 3.2.P.8.3  
Datos de estabilidad

† 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:  $\leq 2,5$   $\mu\text{g/mL}$

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE GENERAL  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303397

Información confidencial/proprietaria  
Página 79 de 120



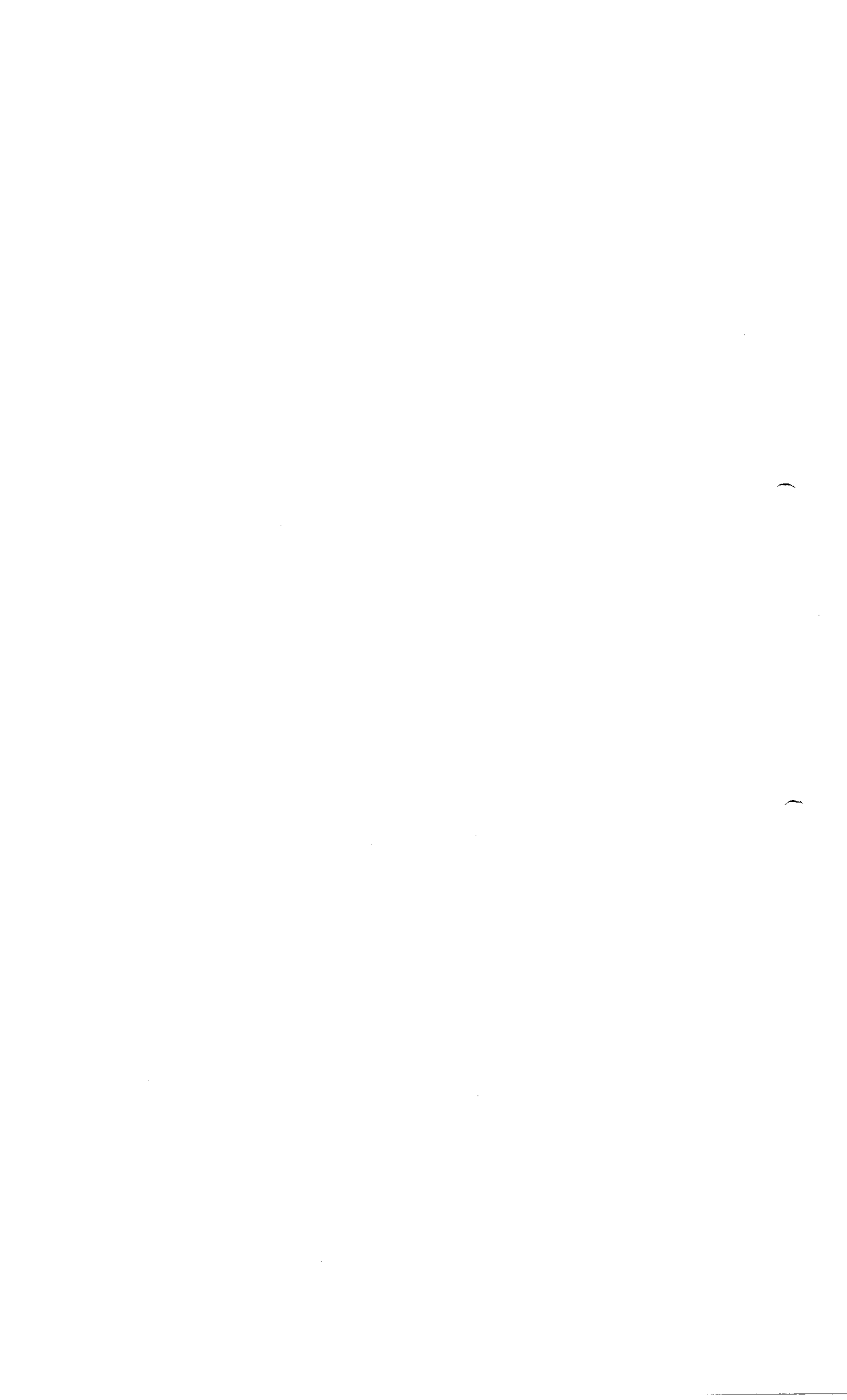
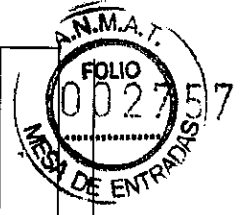


Tabla 20: Resultados del estudio de estabilidad del lote S4313 de producto llenado de Val de Reuil a +25°C ± 2°C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Suspensión turbia y blancuzca con partículas blancas	Cumple	Cumple
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,18	7,22	7,23	7,21
PRP no adsorbido	≥ 16 µg/mL	21,1	23,1	27,0	30,2
PRP despolimerizado	Para información (%)	13,9	22,0	61,4	76,7
Potencia diftérica	Actividad ≥ 30 UI/mL				
Actividad	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 20 UI/mL	57	NP†	84	73
Límite inferior		43	NP	59	52
Límite superior		82	NP	128	109
Potencia tetánica				a los 3,5 meses	
Actividad	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 40 UI/mL	584	NP	439	197
Límite inferior		413	NP	314	155
Límite superior		795	NP	631	252
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	Cumple
Inmunogenicidad contra pertussis anti-PT	El título de anticuerpos anti-toxóide pertúsico (PTxd) obtenido para la vacuna no es significativamente (P = 0,95) inferior al de la vacuna de referencia.	Cumple	NP	Cumple	Cumple
Inmunogenicidad contra Haemophilus	Para información‡	Cumple	NP	Cumple	No cumple
PT no adsorbido	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	<2,5	<2,5



RA 0303397

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

