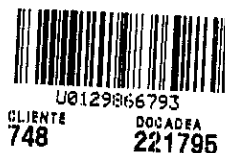


22^o CUERPO



22767-11-1





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

1 Introducción

Esta sección presenta los estudios de estabilidad realizados con el producto final a granel (PFAG) elaborado en Marcy l'Etoile (MLE) y con el producto farmacéutico llenado en jeringas monodosis sin aguja en MLE y en viales monodosis en Val de Reuil (VDR) y Anagni.

Se han llevado a cabo cinco estudios de estabilidad a fin de documentar y respaldar la vida útil del producto farmacéutico:

- Estudio 1: estudio realizado con la formulación optimizada de PFAG elaborado en MLE almacenado a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en condiciones a largo plazo (9 meses);
- Estudio 2: estudio realizado con la formulación inicial de PF llenado en jeringas monodosis en MLE almacenadas a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en condiciones a largo plazo (36 meses);
- Estudio 3: estudio realizado con la formulación optimizada de PF llenado en jeringas monodosis en MLE almacenadas a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en condiciones a largo plazo (36 meses) y a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en condiciones aceleradas (6 meses);
- Estudio 4: estudio realizado con la formulación inicial de PF llenado en viales monodosis en Anagni almacenados a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en condiciones a largo plazo (36 meses);
- Estudio 5: estudio realizado con la formulación optimizada de PF llenado en viales monodosis en VDR almacenados a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en condiciones a largo plazo (36 meses) y a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en condiciones aceleradas (6 meses).

Los estudios de estabilidad 1, 2 y 4 están completados, mientras que los estudios de estabilidad 3 y 5 están en curso.

Los detalles de estos estudios de estabilidad se resumen en la Tabla 1.





Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad

| Estudio | Número de lote | Fecha de elaboración | Diseño del estudio de estabilidad | | Estado | Objetivo |
|-----------|----------------|----------------------|---|--|------------|--|
| Estudio 1 | FDV01398 | 04 nov 2009 | +5°C ± 3°C | | Completado | Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del PFAG (9 meses a +5°C ± 3°C) |
| | FDV01416 | 18 nov 2009 | Condiciones de almacenamiento a largo plazo (T0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 9 meses) | | | |
| | FDV01420 | 02 dic 2009 | | | | |
| Estudio 2 | S4009 | 07 dic 2005 | +5°C ± 3°C | | Completado | Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del producto farmacéutico llenado en jeringas monodosis (36 meses a +5°C ± 3°C) |
| | S4106 | 24 ene 2006 | Condiciones de almacenamiento a largo plazo (T0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 y 36 meses) | | | |
| | S4107 | 30 ene 2006 | | | | |
| Estudio 3 | FDNC0491 | 21 abr 2010 | +5°C ± 3°C | +25°C ± 2°C | En curso | Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del producto farmacéutico llenado en jeringas monodosis (36 meses a +5°C ± 3°C) |
| | FDNC0504 | 22 abr 2010 | Condiciones de almacenamiento a largo plazo (T0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 y 36 meses) | Condiciones de almacenamiento aceleradas (T0, 1, 3, y 6 meses) | | |
| | FDNC0505 | 22 abr 2010 | | | | |
| Estudio 4 | S4114 | 20 mar 2006 | +5°C ± 3°C | | Completado | Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del producto farmacéutico llenado en viales monodosis (36 meses a +5°C ± 3°C) |
| | S4115 | 21 mar 2006 | Condiciones de almacenamiento a largo plazo (T0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 y 36 meses) | | | |
| | S4116 | 22 mar 2006 | | | | |
| Estudio 5 | S4312 | 08 feb 2010 | +5°C ± 3°C | +25°C ± 2°C | En curso | Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del producto farmacéutico llenado en viales monodosis (36 meses a +5°C ± 3°C) |
| | S4313 | 09 feb 2010 | Condiciones de almacenamiento a largo plazo (T0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 y 36 meses) | Condiciones de almacenamiento aceleradas (T0, 1, 3, y 6 meses) | | |
| | S4314 | 10 feb 2010 | | | | |

Los resultados de estos estudios de estabilidad se presentan en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad.





2 Producto final a granel

2.1 Protocolo del estudio de estabilidad del producto final a granel (estudio 1)

2.1.1 Lotes analizados

La información sobre los lotes de PFAG colocados en estabilidad se resume en la Tabla 2.

Tabla 2: Lotes analizados para el estudio de estabilidad de producto final a granel de Marcy l'Etoile (estudio 1)

| Número de lote | Lugar de elaboración | Comienzo del estudio | Escala de lote | Cierre del envase |
|----------------|----------------------|----------------------|----------------|-----------------------------|
| FDV01398 | Marcy l'Etoile | 06 nov 2009 | 250 litros | Tanque de acero inoxidable* |
| FDV01416 | Marcy l'Etoile | 20 nov 2009 | 250 litros | Tanque de acero inoxidable |
| FDV01420 | Marcy l'Etoile | 04 dic 2009 | 250 litros | Tanque de acero inoxidable |

* Tanques a escala reducida de la misma calidad y geometría que los utilizados en la escala de producción del PFAG

2.1.2 Pruebas y criterios de aceptación

Para este estudio, los parámetros de prueba monitoreados corresponden a los utilizados para la liberación del producto final a granel, más el agregado de las pruebas de aspecto, pH y aluminio provenientes del perfil de liberación del producto llenado. Los límites utilizados fueron los definidos al momento del estudio. Se incluyeron asimismo en el estudio parámetros de prueba adicionales y se aplicaron como parte del desarrollo general de la vacuna. Estos parámetros de prueba adicionales se detallan a continuación, junto con la justificación de su inclusión:

- Inmunogenicidad contra Haemophilus

La monografía 2067 de la Ph. Eur. requiere realizar esta prueba durante el desarrollo de la vacuna para demostrar la respuesta inmunitaria al PRP.

- PT no adsorbido y FHA no adsorbida

Según lo requiere la monografía 0153 de la Ph. Eur., estas pruebas se realizan durante el desarrollo de la vacuna para demostrar que el antígeno se mantiene adsorbido por completo a lo largo del tiempo.

- Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico (método Rocket)

Según lo requiere la monografía 0153 de la Ph. Eur., esta prueba se realiza durante el desarrollo de la vacuna para documentar la adsorción del antígeno a lo largo del tiempo.





- Análisis de inmunogenicidad en ratas, IPV

Según la monografía 2067 de la Ph. Eur., la prueba de potencia se realiza durante el desarrollo de la vacuna para demostrar la respuesta inmunitaria a la vacuna IPV. Además, esta prueba se utilizó para respaldar su eliminación y el cambio por una prueba *in vitro* como se describe en la Ph. Eur. 2.7.20 "Análisis *in vivo* de la vacuna antipoliomielítica (inactivada)".

- Inmunogenicidad de la hepatitis B

De acuerdo con la monografía 2067 de la Ph. Eur. y la Ph. Eur. 2.7.15, se ha implementado un método inmunoquímico para reducir las pruebas en animales, y se han aplicado tanto métodos *in vivo* como *in vitro* durante el desarrollo del producto.

Todas las pruebas realizadas durante el estudio de estabilidad del PFAG, con sus métodos y criterios de aceptación asociados, se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Pruebas de estabilidad y criterios de aceptación para el producto final a granel de Marcy l'Etoile (estudio 1)

| Prueba | Método de referencia | Criterios de aceptación | Frecuencia |
|---|---|--|--------------------------------|
| Aspecto | Ph. Eur. 2.9.20, edición actual Inspección visual | Suspensión blanqueza y turbia | T0, 3, 6 y 9 meses |
| Medición del pH | Ph. Eur. 2.2.3, edición actual Método potenciométrico | 6,5-7,5 | |
| Contenido de formaldehído libre | Según la Ph. Eur. 2.4.18, edición actual Análisis colorimétrico | ≤ 30 µg/mL | |
| Contenido de aluminio | Según la Ph. Eur. 2.5.13, edición actual Análisis de complexometría (EDTA) | 0,80-1,60 mg/mL | |
| Medición de osmolalidad | Ph. Eur. 2.2.35, edición actual Método físico-químico | 300-400 mosmoles/kg | |
| Polirribosil ribitol fosfato (PRP) no adsorbido | Ph. Eur. 2.2.29, edición actual Cromatografía de intercambio aniónico de alta resolución con detección amperométrica pulsada (HPAEC-PAD) | ≥ 16 µg/mL | T0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 9 meses |
| PRP despolimerizado | | Para información * | |
| Potencia diftérica | Ph. Eur. 2.7.6, edición actual Prueba de desafío intradérmico en cobayos, inyección de la vacuna por vía intradérmica | Actividad ≥ 60 IU/mL Límite inferior de confianza (P = 0,95) de la potencia estimada ≥ 40 UI/mL | T0, 3, 6 y 9 meses |
| Potencia tetánica | Ph. Eur. 2.7.8, edición actual Prueba de desafío en ratones, inyección de la vacuna por vía subcutánea | Límite inferior de confianza (P = 0,95) de la potencia estimada ≥ 80 UI/mL | |
| Actividad de sensibilización a la histamina | Monografía 2067 de la Ph. Eur., edición actual Inyección de la vacuna en ratones por vía intraperitoneal, seguida por la inyección de una solución basada en histamina | Supervivencia ≥ 95 % | |





| Prueba | Método de referencia | Criterios de aceptación | Frecuencia |
|--|---|--|--------------------------------|
| Inmunogenicidad de la tos ferina | Ph. Eur. 2.7.16, edición actual Prueba de inmunogenicidad en ratones (análisis serológico: método ELISA) | Los títulos de anticuerpos anti-toxoide pertúsico (PTxd) y anti-hemaglutinina filamentosa (FHA) obtenidos para la vacuna no son significativamente ($P = 0,95$) inferiores a los de la vacuna de referencia. | |
| Inmunogenicidad contra Haemophilus | Prueba de inmunogenicidad en ratones (análisis serológico: método ELISA) | No menos del 50 % de los ratones vacunados se seroconvirtieron. Su título no es inferior a 4 veces el título del suero de control agrupado. | |
| PT no adsorbido | Según la Ph. Eur. 2.7.1, edición actual Método ELISA | Para información† | |
| FHA no adsorbida | Según la Ph. Eur. 2.7.1, edición actual Método ELISA | Para información† | |
| Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico | Método de inmunoelectroforesis Rocket | Para información* | |
| Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico | Método de inmunoelectroforesis Rocket | Para información* | |
| Análisis de inmunogenicidad en ratas, IPV | Según la Ph. Eur. 2.7.20, edición actual Análisis <i>in vivo</i> en ratas | Para información‡ | T0, 6 y 9 meses |
| Contenido de antígeno D | Ph. Eur. 2.7.1, edición actual Método ELISA | Tipo 1: 40-86 UD/mL Tipo 2: 10-18 UD/mL Tipo 3: 34-72 UD/mL | T0, 3, 6 y 9 meses |
| Porcentaje de adsorción, hepatitis B | Ph. Eur. 2.7.1, edición actual Método ELISA | Para información* | T0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 9 meses |
| Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP) | Ph. Eur. 2.7.15, edición actual Método ELISA | Para información* | T0, 3, 6 y 9 meses |
| Inmunogenicidad de la hepatitis B | Ph. Eur. 2.7.15, edición actual Método ELISA | El límite superior de confianza ($P = 0,95$) de la potencia relativa estimada es no inferior a 1,0. | |
| Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica | Ph. Eur. 2.6.1, edición actual Filtración por membrana | No se observa crecimiento microbiano. | T0, 6 y 9 meses |

* Criterio de aceptación no establecido al inicio del estudio.

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

‡ Esta prueba se llevó a cabo para recolectar información que respaldase la eliminación del análisis *in vivo*. Por tal motivo, no se definieron criterios de aceptación.





2.2 Resultados de los estudios de estabilidad del producto final a granel

Los resultados detallados se presentan en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad.

Para respaldar la vida útil de 9 meses, se presentan los datos completos.

2.2.1 Estudio de estabilidad 1: Producto final a granel de Marcy l'Etoile (+5°C ± 3°C durante 9 meses)

El estudio de estabilidad 1 se lleva a cabo con tres lotes de PFAG elaborados con la formulación optimizada, evaluando los siguientes parámetros:

- Pruebas fisico-químicas
 - Los resultados de aspecto, medición del pH, contenido de aluminio y medición de osmolalidad cumplen con los criterios de aceptación y se mantienen estables con el tiempo;
 - En los 3 lotes, se observó una tendencia descendente en el contenido de formaldehído libre, que puede explicarse a raíz del consumo a lo largo del tiempo del formaldehído libre por parte de los aminoácidos esenciales. Esta baja concentración del contenido de formaldehído libre no afecta la toxicidad específica de los componentes de difteria y tétanos (vea la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración). Los resultados cumplen los criterios de aceptación a lo largo del tiempo;
 - En los 3 lotes, se observó una tendencia creciente en el PRP no adsorbido, pero los resultados cumplen los criterios de aceptación a lo largo del tiempo;
 - Tal como se esperaba de una vacuna líquida que contenga PRP-T, se observó una tendencia creciente en el PRP despolimerizado, sin que afecte la inmunogenicidad de Haemophilus en los 3 lotes.
- Adsorción
 - El PT no adsorbido y la FHA no adsorbida cumplen con los valores esperados y son estables a lo largo del tiempo;
 - Con respecto al porcentaje de adsorción de los toxoides diftérico y tetánico mediante el método Rocket, se observa un leve aumento con el tiempo, sin que afecte los resultados de potencia. Los resultados son uniformes para los 3 lotes;
 - Los resultados relativos a la adsorción del HBsAg muestran una tendencia descendente que no afecta la inmunogenicidad de la hepatitis B, cumple con el criterio de aceptación y se mantiene estable a lo largo del tiempo en los 3 lotes.
- Potencia e inmunogenicidad
 - Los resultados de potencia diftérica y tetánica, inmunogenicidad de la tos ferina, Haemophilus y hepatitis B (*in vivo*), y contenido de antígeno D (*in vitro*) cumplen con los criterios de aceptación y se mantienen estables a lo largo del tiempo;
 - Los resultados del análisis de inmunogenicidad en ratas relativos a IPV son uniformes para los 3 lotes;





- Los resultados de potencia relativa de la hepatitis B (*in vitro*) son uniformes para los 3 lotes.
- Seguridad
 - El producto se mantiene estéril a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante 9 meses;
 - Los resultados de actividad de sensibilización a la histamina cumplen los criterios de aceptación a lo largo del tiempo.
- Conclusión

A $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante 9 meses, todos los resultados cumplen los criterios de aceptación y confirman la calidad y la estabilidad del PFAG.

Por consiguiente, Sanofi Pasteur declara una vida útil de 9 meses para el PFAG almacenado a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en tanque de acero inoxidable.





3 Producto llenado

3.1 Producto llenado almacenado en jeringas monodosis (estudios 2 y 3)

3.1.1 Protocolos de los estudios de estabilidad del producto llenado almacenado en jeringas monodosis

3.1.1.1 Lotes analizados

La información sobre los lotes de PF de MLE colocados en estabilidad se resume en la Tabla 4 y en la Tabla 5.

El estudio de estabilidad 2 se ha llevado a cabo con la formulación inicial, mientras que el estudio de estabilidad 3 se lleva a cabo con la formulación optimizada.

Tabla 4: Lotes analizados para el estudio de estabilidad realizado con producto llenado en Marcy l'Etoile con la formulación inicial (estudio de estabilidad 2)

| Producto llenado | | | | | Producto final a granel correspondiente |
|------------------|----------------------|----------------------|------------------|---|---|
| Número de lote | Lugar de elaboración | Comienzo del estudio | Tamaño de lote | Cierre del envase | Número de lote |
| S4009 | Marcy l'Etoile | 07 dic 2005 | 138 456 unidades | Jeringa de vidrio monodosis sin aguja que contiene un tapón-émbolo y una tapa | FDNC0005 |
| S4106 | Marcy l'Etoile | 24 ene 2006 | 137 880 unidades | Jeringa de vidrio monodosis sin aguja que contiene un tapón-émbolo y una tapa | FDNC0006 |
| S4107 | Marcy l'Etoile | 30 ene 2006 | 138 654 unidades | Jeringa de vidrio monodosis sin aguja que contiene un tapón-émbolo y una tapa | FDNC0007 |

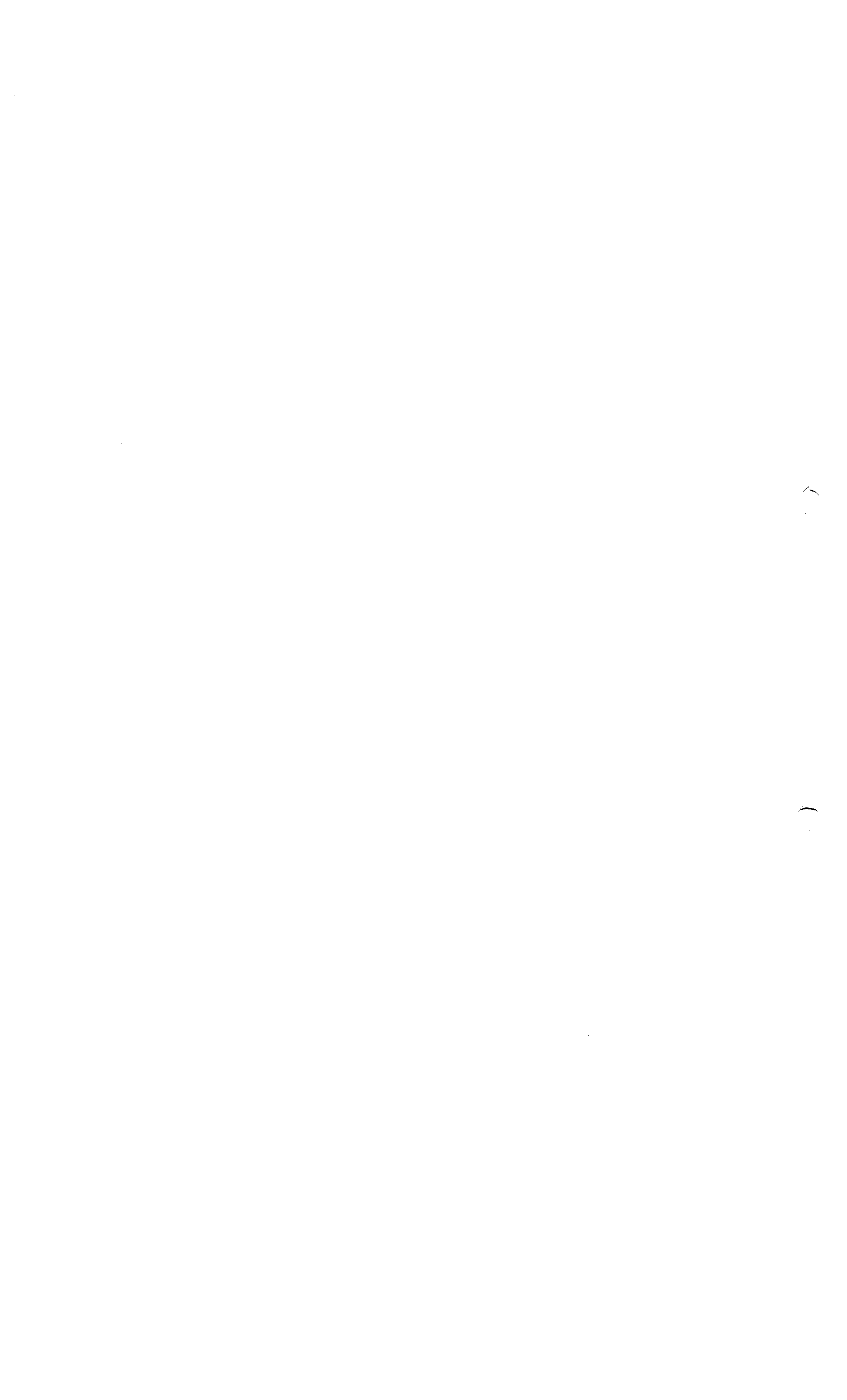




Tabla 5: Lotes analizados para el estudio de estabilidad realizado con producto llenado en Marcy l'Etoile con la formulación optimizada (estudio de estabilidad 3)

| Producto llenado | | | | | Producto final a granel correspondiente |
|------------------|----------------------|----------------------|-----------------|---|---|
| Número de lote | Lugar de elaboración | Comienzo del estudio | Tamaño de lote | Cierre del envase | Número de lote |
| FDNC0491 | Marcy l'Etoile | 07 mayo 2010 | 28 115 unidades | Jeringa de vidrio monodosis sin aguja que contiene un tapón-émbolo y una tapa | FDV01398 |
| FDNC0504 | Marcy l'Etoile | 07 mayo 2010 | 30 548 unidades | Jeringa de vidrio monodosis sin aguja que contiene un tapón-émbolo y una tapa | FDV01416 |
| FDNC0505 | Marcy l'Etoile | 07 mayo 2010 | 33 846 unidades | Jeringa de vidrio monodosis sin aguja que contiene un tapón-émbolo y una tapa | FDV01420 |

3.1.1.2 Pruebas y criterios de aceptación

Para los estudios en condiciones normales de almacenamiento recomendadas, los parámetros monitoreados corresponden al perfil de liberación del producto llenado (salvo las pruebas de identidad, dado que no son indicadoras de estabilidad) además de las pruebas de contenido de formaldehído libre, medición de osmolalidad, actividad de sensibilización a la histamina, PRP no adsorbido y PRP despolimerizado así como las pruebas de potencia, inmunogenicidad y adsorción provenientes del perfil de liberación del producto final a granel que se describe en la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones. Los límites fueron los definidos al momento del estudio.

Los otros parámetros analizados durante los estudios de estabilidad se investigaron para obtener información complementaria, como se detalla a continuación:

- Prueba de integridad

Esta prueba es indicadora de estabilidad; de hecho, permite evaluar la capacidad del sistema de cierre del envase para brindar protección y mantener la eficacia y la esterilidad durante la vida útil del producto farmacéutico estéril.

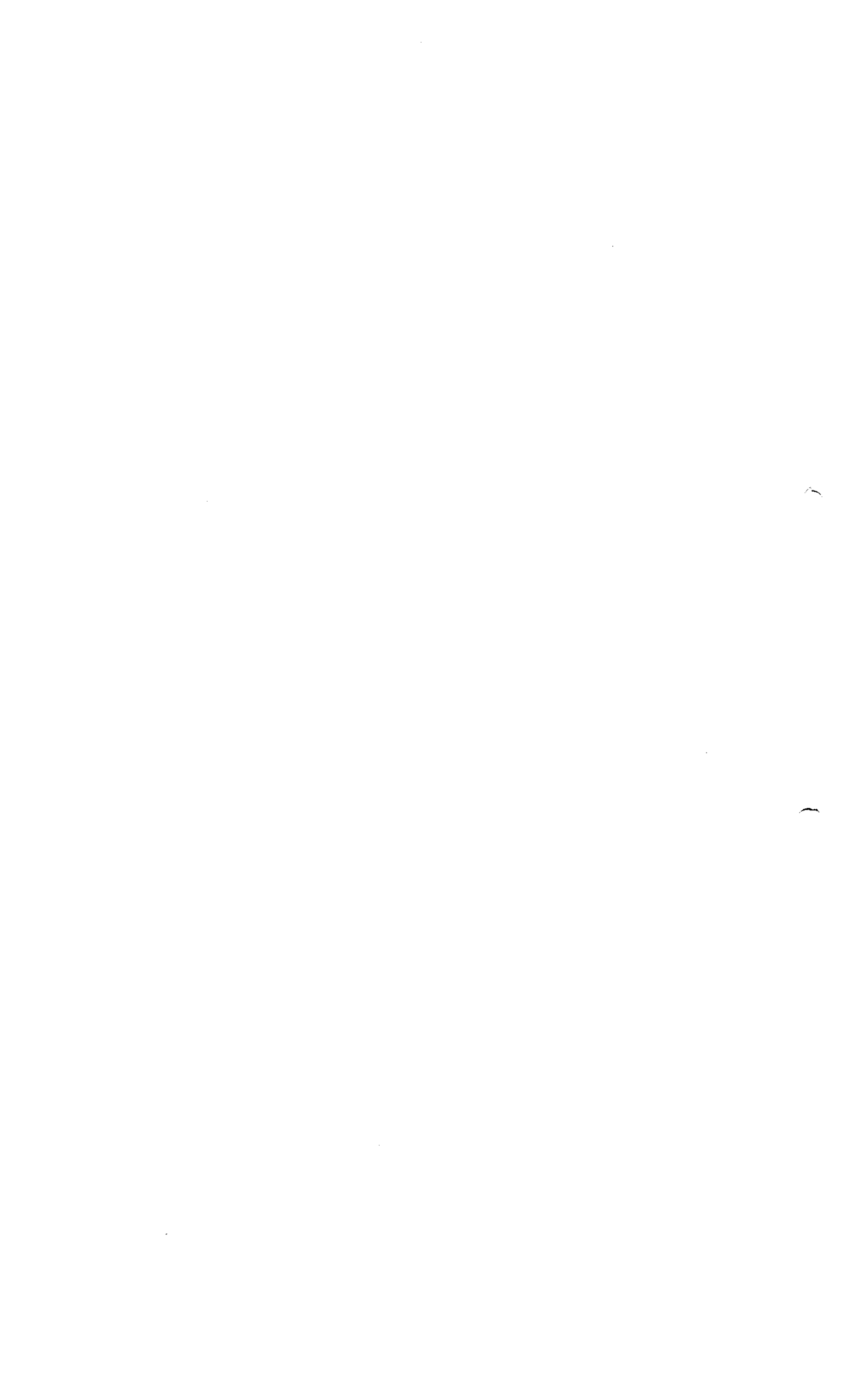
- Inmunogenicidad contra Haemophilus

La monografía 2067 de la Ph. Eur. requiere realizar esta prueba durante el desarrollo de la vacuna para demostrar la respuesta inmunitaria al PRP.

- PT no adsorbido y FHA no adsorbida

Según lo requiere la monografía 0153 de la Ph. Eur., estas pruebas se realizan durante el desarrollo de la vacuna para demostrar que el antígeno se mantiene adsorbido por completo a lo largo del tiempo.

- Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico (método Rocket)





Según lo requiere la monografía 0153 de la Ph. Eur., esta prueba se realiza durante el desarrollo de la vacuna para documentar la adsorción del antígeno a lo largo del tiempo.

- Prueba de potencia de la poliomielitis en pollos y análisis de inmunogenicidad en ratas para la vacuna IPV

La prueba de potencia de la poliomielitis en pollos se realiza con la formulación inicial. Este método ha sido reemplazado con la formulación optimizada por el análisis de inmunogenicidad en ratas para la vacuna IPV.

Según la monografía 2067 de la Ph. Eur., la prueba de potencia se realiza durante el desarrollo de la vacuna para demostrar la respuesta inmunitaria a la vacuna IPV. Además, esta prueba se utilizó para respaldar su eliminación y el cambio por una prueba *in vitro* como se describe en la Ph. Eur. 2.7.20 "Análisis *in vivo* de la vacuna antipoliomielítica (inactivada)".

- Contenido de antígeno D no adsorbido

Según lo requiere la monografía 0153 de la Ph. Eur., esta prueba se realiza durante el desarrollo de la vacuna para documentar la adsorción del antígeno a lo largo del tiempo.

- Inmunogenicidad de la hepatitis B

De acuerdo con la monografía 2067 de la Ph. Eur. y la Ph. Eur. 2.7.15, se ha implementado un método inmunoquímico para reducir las pruebas en animales, y se han aplicado tanto métodos *in vivo* como *in vitro* durante el desarrollo del producto.

- Toxicidad específica en relación con los componentes diftérico y tetánico

Esta prueba se realiza durante el desarrollo del producto de acuerdo con la monografía 2067 de la Ph. Eur.

Todas las pruebas realizadas durante los estudios de estabilidad del PF de MLE, con sus métodos y criterios de aceptación asociados, se resumen en la Tabla 6 en relación con la formulación inicial y la formulación optimizada.

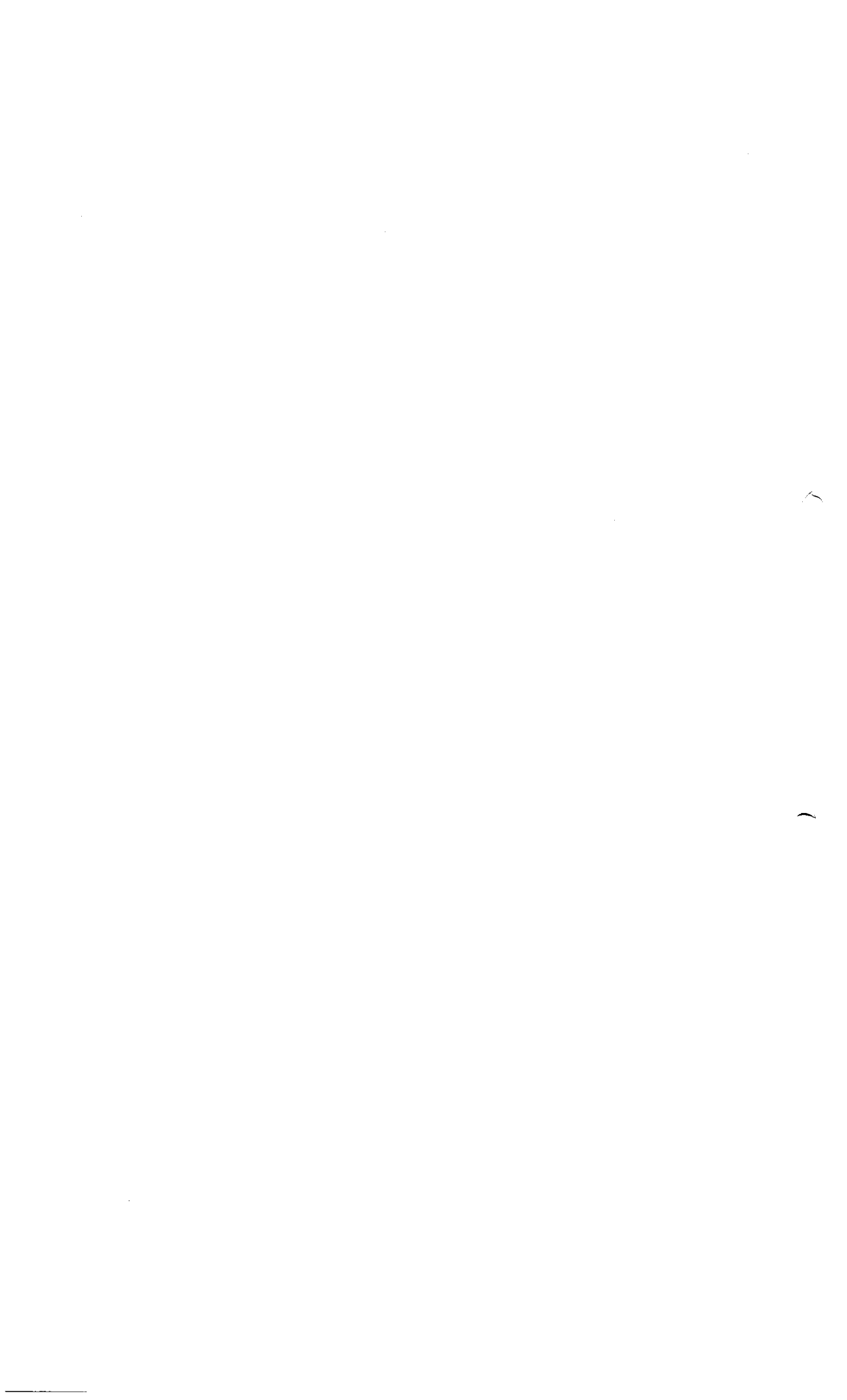


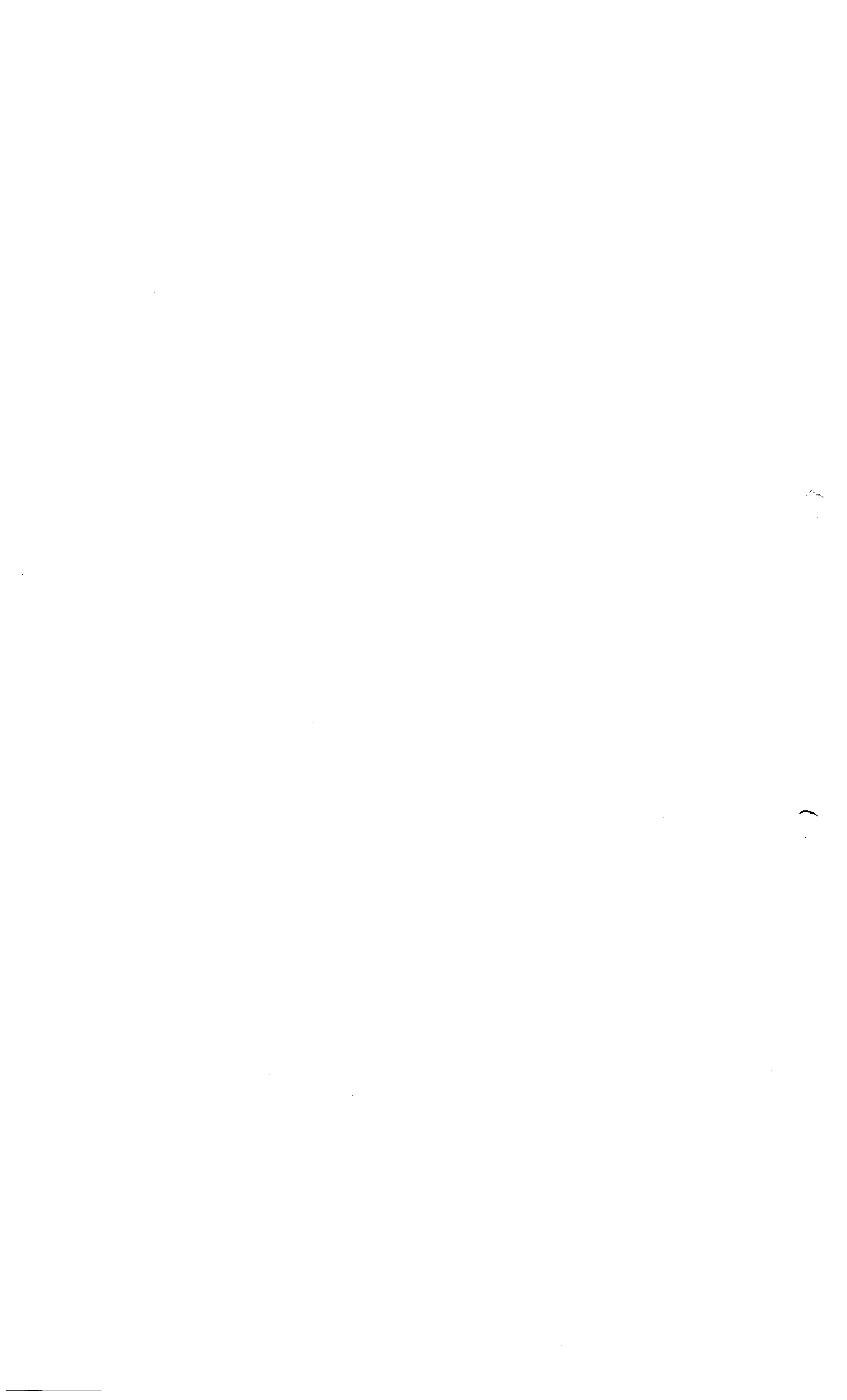
Tabla 6: Pruebas de estabilidad y criterios de aceptación para el producto llenado en Marcy l'Etoile realizadas con la formulación inicial y la formulación optimizada (estudios de estabilidad 2 y 3)

| Prueba | Método de referencia | Criterios de aceptación | | Frecuencia | |
|---|---|---------------------------------|------------------------------------|--|------------------------------------|
| | | Formulación inicial (estudio 2) | Formulación optimizada (estudio 3) | Formulación inicial (estudio 2) | Formulación optimizada (estudio 3) |
| Aspecto | Ph. Eur. 2.9.20, edición actual Inspección visual | Suspensión blancuzca y turbia | Suspensión blancuzca y turbia | +5°C ± 3°C T0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | +25°C ± 2°C T0, 1, 3 y 6 meses |
| Medición del pH | Ph. Eur. 2.2.3, edición actual Método potenciométrico | 6,5-8,0 | 6,5-7,5 | | |
| Contenido de formaldehído libre | Según la Ph. Eur. 2.4.18, edición actual Análisis colorimétrico | ≤ 30 µg/mL | ≤ 30 µg/mL | T0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | / |
| Volumen extraíble | Ph. Eur. 2.9.17, edición actual Volumen = masa/densidad | Por lo menos el volumen nominal | Por lo menos el volumen nominal | T0 y 36 meses | T0 y 36 meses |
| Contenido de aluminio | Según la Ph. Eur. 2.5.13, edición actual Análisis de complexometría (EDTA) | / | 0,40-0,80 mg/dosis | / | T0 y 36 meses |
| Medición de osmolaridad | Ph. Eur. 2.2.35, edición actual Método fisico-químico | 250-450 mosmoles/kg | 300-400 mosmoles/kg | T0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | T0, 1, 3 y 6 meses |
| Polirribesil ribitol fosfato (PRP) no adsorbido | Ph. Eur. 2.2.29, edición actual Cromatografía de intercambio aniónico de alta resolución con detección amperométrica pulsada (HPAEC-PAD) | ≥ 16 µg/mL | ≥ 16 µg/mL | | |
| PRP despolimerizado | | Para información* | Para información† | | |

ROXANA MONTEMILÓN: DIRECTORA TÉCNICA
SANOFTI PASTER S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ: APODERADO
SANOFTI PASTER S.A.





sanofi pasteur
352 - Hexaxim

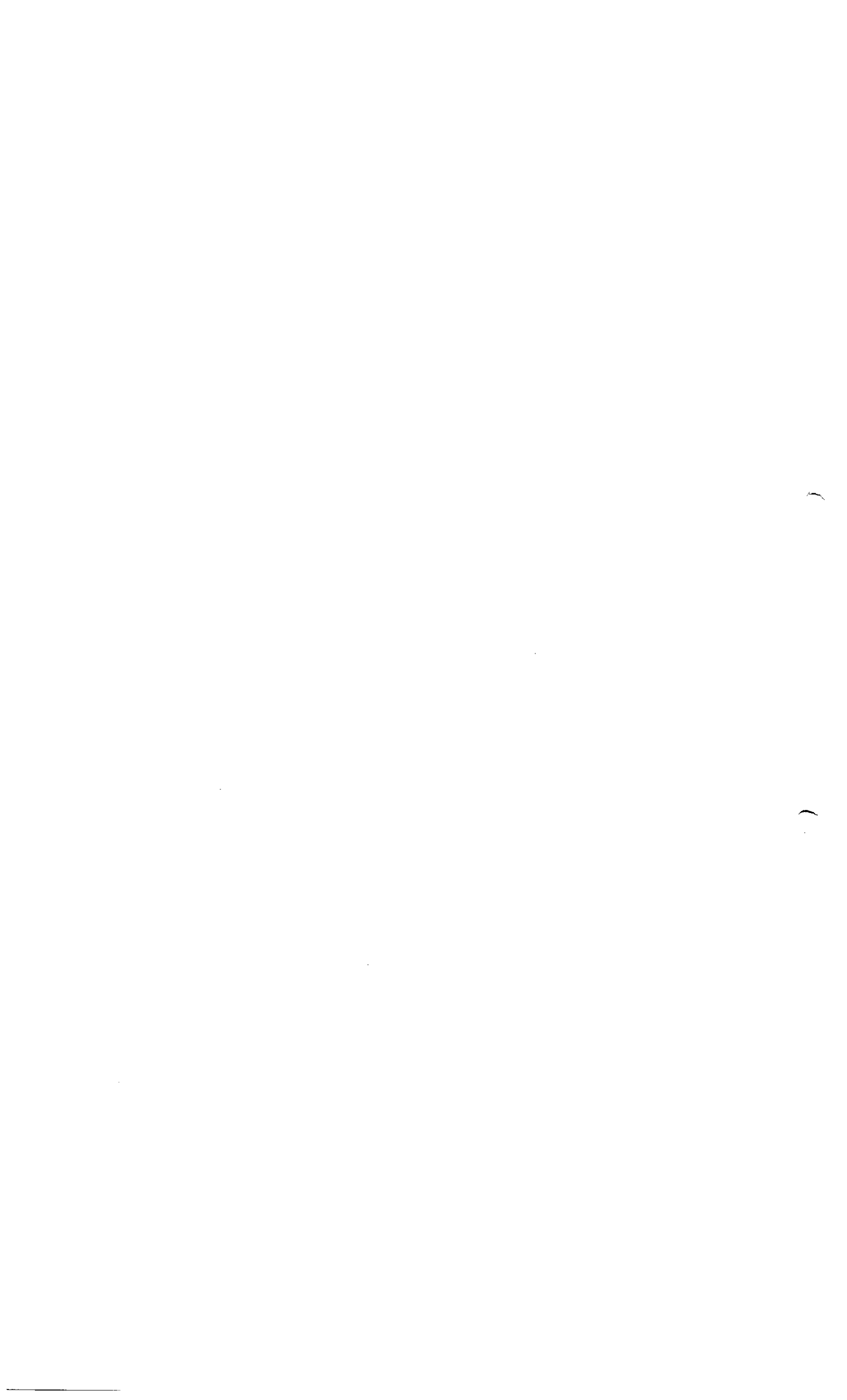
| Prueba | Método de referencia | Criterios de aceptación | | Frecuencia | |
|---|---|---|---|----------------------------------|------------------------------------|
| | | Formulación inicial (estudio 2) | Formulación optimizada (estudio 3) | Formulación inicial (estudio 2) | Formulación optimizada (estudio 3) |
| Potencia diftérica | Ph. Eur. 2.7.6, edición actual Prueba de desafío intradérmico en cobayos, inyección de la vacuna por vía intradérmica | Actividad ≥ 30 IU/dosis Límite inferior de confianza ($P = 0,95$) de la potencia estimada ≥ 20 UI/dosis | Actividad ≥ 30 IU/dosis Límite inferior de confianza ($P = 0,95$) de la potencia estimada ≥ 20 UI/dosis | +5°C \pm 3°C | +25°C \pm 2°C |
| Potencia tetánica | Ph. Eur. 2.7.8, edición actual Prueba de desafío en ratones, inyección de la vacuna por vía subcutánea | Límite inferior de confianza ($P = 0,95$) de la potencia estimada ≥ 40 UI/dosis | Límite inferior de confianza ($P = 0,95$) de la potencia estimada ≥ 40 UI/dosis | T0, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | T0, 3 y 6 meses |
| Actividad de sensibilización a la histamina | Ph. Eur. monografía 2067, edición actual Inyección de la vacuna en ratones por vía intraperitoneal, seguida por la inyección de una solución basada en histamina | Supervivencia ≥ 95 % | Supervivencia ≥ 95 % | T0, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | T0, 3 y 6 meses |
| Inmunogenicidad de la tos ferina | Ph. Eur. 2.7.16, edición actual Prueba de inmunogenicidad en ratones (análisis serológico: método ELISA) | Los títulos de anticuerpos anti-toxoide pertúsico (PTxd) y anti-hemaglutinina filamentososa (FHA) obtenidos para la vacuna no son significativamente inferiores a los ($P = 0,95$) inferiores a los de la vacuna de referencia. | Los títulos de anticuerpos anti-toxoide pertúsico (PTxd) y anti-hemaglutinina filamentososa (FHA) obtenidos para la vacuna no son significativamente inferiores a los ($P = 0,95$) inferiores a los de la vacuna de referencia. | T0, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | T0, 3 y 6 meses |

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA 0301819





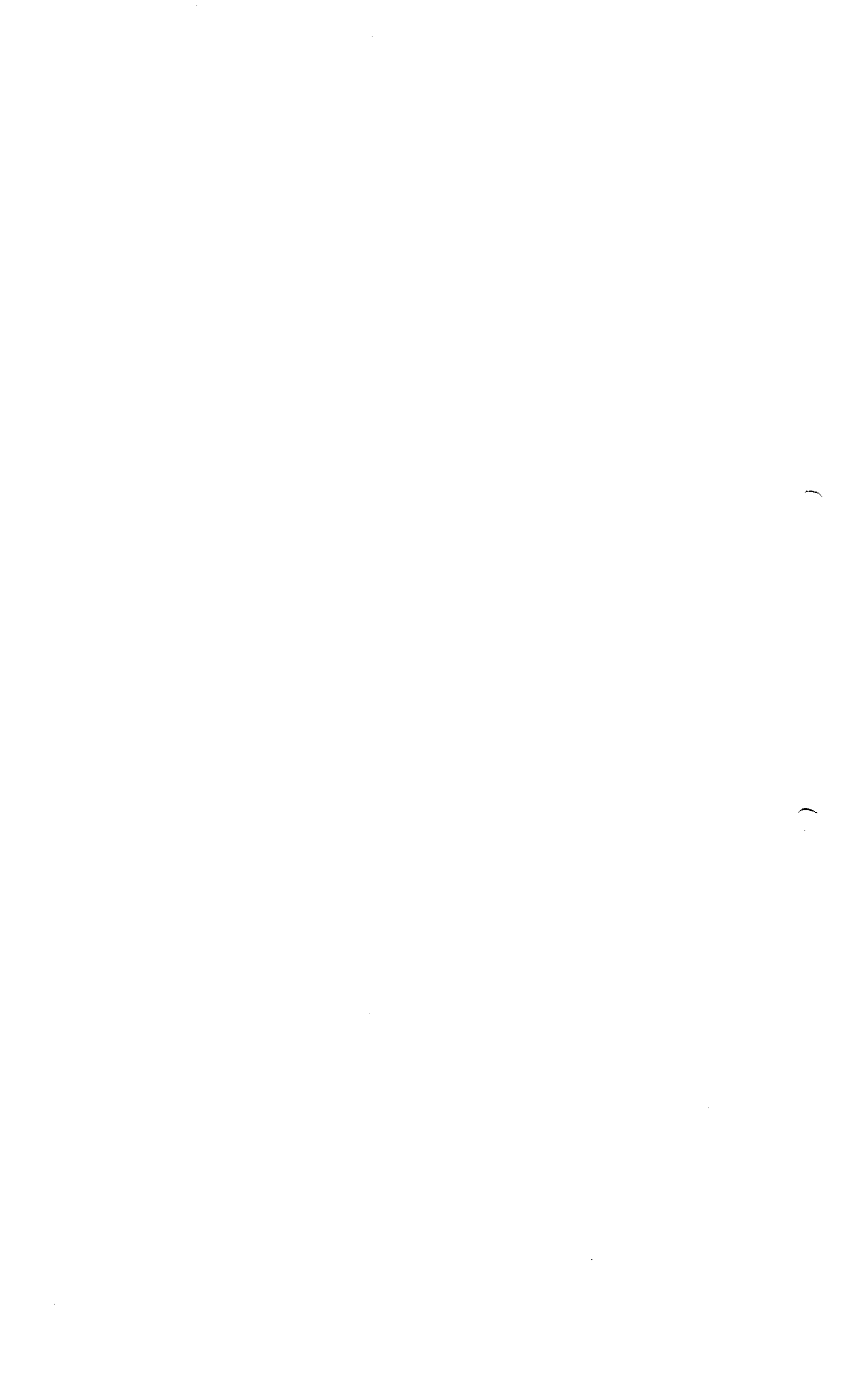
sanofi pasteur
352 - Hexaxim

| Prueba | Método de referencia | Criterios de aceptación | | Frecuencia | |
|---|--|---|--|----------------------------------|------------------------------------|
| | | Formulación inicial (estudio 2) | Formulación optimizada (estudio 3) | Formulación inicial (estudio 2) | Formulación optimizada (estudio 3) |
| Inmunogenicidad contra Haemophilus | Prueba de inmunogenicidad en ratones (análisis serológico: método ELISA) | No menos del 50 % de los ratones vacunados se seroconvirtieron. Su título no es inferior a 4 veces el título del suero de control agrupado. | Para información† | +5°C ± 3°C | +25°C ± 2°C |
| PT no adsorbido | Según la Ph. Eur. 2.7.1, edición actual Método ELISA | Para información§ | Para información** | T36 meses | T0, 6, 12, 24, 30 y 36 meses |
| FHA no adsorbida | Según la Ph. Eur. 2.7.1, edición actual Método ELISA | Para información§ | Para información** | | |
| Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico | Método de inmunoelectroforesis Rocket | Para información†† | Para información†† | T0, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | T0, 1, 3 y 6 meses |
| Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico | Método de inmunoelectroforesis Rocket | Para información* | Para información* | T0, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | T0, 1, 3 y 6 meses |
| Potencia de la poliomielititis en pollos | Ph. Eur. 2.7.20, edición actual Análisis <i>in vivo</i> en pollos | Tipo 1 ≥ 2 Tipo 2 ≥ 2 Tipo 3 ≥ 2 | / | T0, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | / |
| Análisis de inmunogenicidad en ratas, IPV | Según la Ph. Eur. 2.7.20, edición actual Análisis <i>in vivo</i> en ratas | / | Para información‡‡ | / | T0, 12, 24 y 36 meses |
| Contenido de antígeno D | Ph. Eur. 2.7.1, edición actual Método ELISA | Tipo 1: 20-43 UD/dosis Tipo 2: 59 UD/dosis Tipo 3: 1736 UD/dosis | Tipo 1: 20-43 UD/dosis Tipo 2: 59 UD/dosis Tipo 3: 1736 UD/dosis | T0, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | T0, 1, 3 y 6 meses |



RA_0301819

ROXANA MONTENILÓN DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.



| Prueba | Método de referencia | Criterios de aceptación | | | Frecuencia | |
|---|---|---|---|--|---|--------------------|
| | | Formulación inicial (estudio 2) | Formulación optimizada (estudio 3) | Formulación inicial (estudio 2) | Formulación optimizada (estudio 3) | |
| Contenido de antígeno D no adsorbido | Ph. Eur. 2.7.1, edición actual Método ELISA | / | Para información ^{††} | +5°C ± 3°C | +5°C ± 3°C | +25°C ± 2°C |
| Porcentaje de adsorción, hepatitis B | Ph. Eur. 2.7.1, edición actual Método ELISA | Para información [*] | Para información [†] | T0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | T0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | T0, 1, 3 y 6 meses |
| Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP) | Ph. Eur. 2.7.15, edición actual Método ELISA | Para información [*] | Para información [*] | T0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | T0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | T0, 3 y 6 meses |
| Inmunogenicidad de la hepatitis B | Ph. Eur. 2.7.15, edición actual Método ELISA | El límite superior de confianza ($P = 0,95$) de la potencia relativa estimada es no inferior a 1,0. | El límite superior de confianza ($P = 0,95$) de la potencia relativa estimada es no inferior a 1,0. | T0, 12, 24 y 36 meses | T0, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses | T0, 3 y 6 meses |
| Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica | Ph. Eur. 2.6.1, edición actual Filtración por membrana | No se observa crecimiento microbiano. | No se observa crecimiento microbiano. | T0 y 36 meses | T0 y 36 meses | T0 y 6 meses |
| Prueba de pirógenos | Ph. Eur. 2.6.8, edición actual Medición del aumento de la temperatura corporal en los animales | Conforme al criterio de la Ph. Eur. | Conforme al criterio de la Ph. Eur. | | | / |
| Toxicidad específica en relación con los componentes diftérico y tetánico | Según la Ph. Eur. 2067, edición actual Toxicidad específica | / | No deben producirse reacciones tóxicas ni muerte. Todos los animales deben tener un aspecto sano durante el período de observación y su peso no debe ser menor al final de la prueba que en el momento en que se administró la inyección. | / | | |



ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

