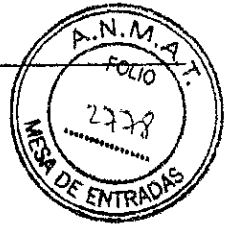




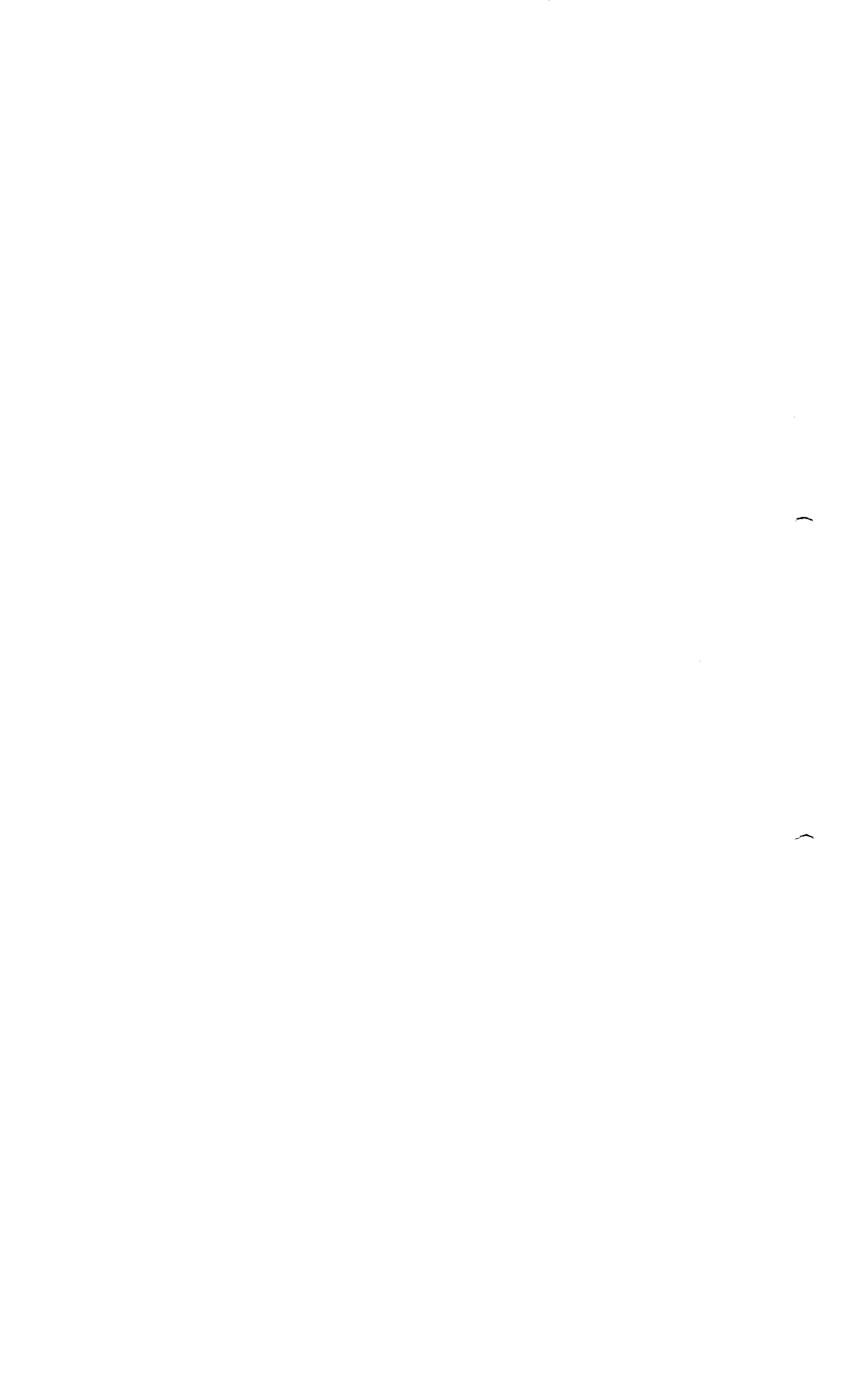
**Anexo 11. Modelo de las medidas adicionales propuestas para
minimización de riesgos**

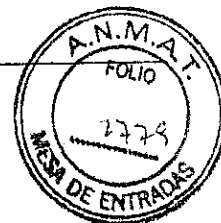
No se aplica.






Anexo 12. Otros datos de respaldo (incluyendo material de referencia)





a. Bibliografía:

Los artículos mencionados en este RMP están disponibles previa solicitud.

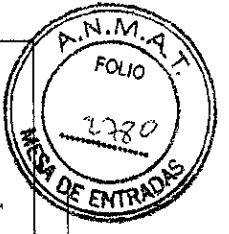

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



b. Plan de transición

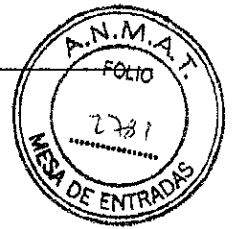
Después de la autorización para comercialización de la vacuna antigripal tetravalente, el cambio de la vacuna antigripal trivalente (TIV) a la tetravalente (QIV) se llevará a cabo conforme a un plan estructurado de transición que se resume a continuación:

Objetivos del plan de transición	Medidas	Medidas detalladas
Garantizar el suministro ininterrumpido de TIV o de QIV	Los suministros de QIV estarán disponibles en el momento del lanzamiento	
Diferenciación visual clara de las vacunas	Embalaje exterior diferente	<p>Embalaje exterior característico (vea los modelos en el apartado 1.3.2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diferentes logos asociados a TIV y QIV • Diseños diferentes de las cajas de TIV y de QIV • Para los países en los que se propone que la denominación comercial de QIV sea Vaxigrip Tetra, la prime parte de la denominación comercial "Vaxigrip" se escribe en color azul, mientras que la segunda parte, "Tetra", se escribe en rojo para resaltar la diferencia entre Vaxigrip y Vaxigrip Tetra.
Informar a los profesionales sanitarios sobre la transición y las diferencias en la indicación etaria entre TIV y QIV (hasta que se tengan datos para los niños de menos de 3 años de edad).	<p>El titular de la autorización para comercialización (MAH) se pondrá de acuerdo con las autoridades nacionales competentes sobre la comunicación a los profesionales sanitarios de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • las características distintivas de TIV y de QIV; • la transición a QIV para los adultos, los adultos mayores y los niños de 3 años o más; • la no transición a QIV para los niños de menos de 3 años hasta que se apruebe la indicación para esta población. 	<p>La comunicación se centrará en las diferencias entre la TIV y la QIV, incluyendo la indicación etaria restringida de la QIV. Cada documento sobre la QIV mencionará claramente la indicación de la vacuna tetravalente.</p> <p>Dada la falta de datos clínicos de pacientes de menos de 3 años de edad (información faltante), la administración de QIV en lugar de TIV se considerará un riesgo potencial importante de uso fuera de la indicación, es decir, un error de tratamiento. Por ende, estos informes de uso fuera de la indicación autorizada en pacientes de menos de 3 años se monitorearán estrechamente mediante actividades de farmacovigilancia de rutina hasta que se otorgue la indicación para esta población con base en los datos de estudios clínicos (GQM05).</p> <p>Las medidas adoptadas inicialmente para evitar el riesgo de confusión entre la vacuna TIV y la vacuna QIV serán evaluadas y reforzadas de ser necesario.</p>
Garantizar que los informes de eventos potenciales y de eventos adversos se puedan vincular sin ambigüedades al tipo de vacuna que se administró	Número de lote	<p>Se asegurará la trazabilidad de la marca mediante las diferencias entre los números de lote de la vacuna TIV y la vacuna QIV. La información sobre el número de lote se solicitará sistemáticamente si no se proporciona inicialmente.</p>



ROXANA MONTMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





c. Modelos del embalaje exterior de la TIV y de la QIV

Los modelos del embalaje exterior para la TIV de Sanofi Pasteur y de Sanofi Pasteur MSD y para la QIV de Sanofi Pasteur se presentan a continuación para mostrar las diferencias en el embalaje exterior mencionadas en el plan de transición.

El embalaje exterior de la QIV de Sanofi Pasteur MSD no se presenta ya que la única diferencia con el modelo del embalaje exterior de Sanofi Pasteur es el nombre de la empresa y para los países que no van a usar la denominación comercial VaxigripTetra® (como el Reino Unido), la ausencia del logo enfrente de la denominación comercial.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Expte. N° 1-47-15645-16-6
Ref: REGISTRO INSTIVAC C4
SANOFI PASTEUR

A
SERVICIO INMUNOLOGIA APLICADA
BIOQ. MARINA ROSSI/BIOQ. CECILIA COPPELLO

Se remiten las presentes actuaciones para su evaluación.

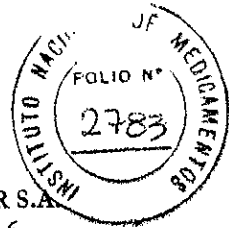
Cumplido, vuelva.

BUENOS AIRES, 05 de diciembre de 2016

DIRECCION DE EVALUACION Y CONTROL DE BIOLÓGICOS Y
RADIOFARMACOS.

Bloc de la Aprob.
Director
Dirección de Evaluación y
Control de Biológicos y
Radiofármacos





ISTIVAC4
SANOFI PASTEUR S.A.
1-47-0000-015645-16-6

SERVICIO DE INMUNOLOGÍA APLICADA

INFORME TÉCNICO- EQUIPO EVALUADOR

1. INFORMACIÓN GENERAL RELACIONADA CON LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN

1.1. DE LA AUTORIZACIÓN

El formulario 1.2. VAC presentado indica origen Biotecnológico del producto donde debe indicarse origen Biológico. Debe presentar nuevo formulario corregido

1.3. DE LAS PLANTAS ELABORADORAS Y OTROS ACTORES INTERVINIENTES EN LA PRODUCCIÓN, CONTROL Y EN LA IMPORTACIÓN DEL MEDICAMENTO[#]

- Sanofi Pastuer S.A. Parc Industriel d'Incarville, 27100 VAL DE RUIL, Francia. Elaboración de los lotes de siembra, elaboración de los principios activos, pruebas de Control de Calidad de los principios activos, elaboración del producto final a granel, llenado, acondicionamiento secundario, controles de calidad del producto final a granel y del producto llenado y liberación del producto final.
- Sanofi Pastuer S.A. Parc Industriel d'Incarville, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 MARCY LÉTOILE, Francia. Pruebas de Control de Calidad de los principios activos, acondicionamiento secundario, controles de calidad del producto final a granel y del producto llenado y liberación del producto final.
- Sanofi Winthrop Industrie 1051 Boulevard industriel Zone Industrielle 76580 LE TRAIT, Francia. Llenado y acondicionamiento secundario.
- N.V. CRNA Z.I. Heppignies B-6220 FLEURUS, Bélgica. Acondicionamiento secundario.
- Sanofi Aventis ZRT 1225 BUDAPEST Camona u.1 (Habor Park), Hungría. Acondicionamiento secundario (no incluye actividades de etiquetado) y liberación del producto final.

No se presenta constancia de inicio de trámite de solicitud verificación de GMP de planta productora.

No se presenta Convenio de elaboración firmado con la empresa N.V. CRNA Z.I. Heppignies B-6220 FLEURUS, Bélgica para las operaciones de acondicionamiento secundario.

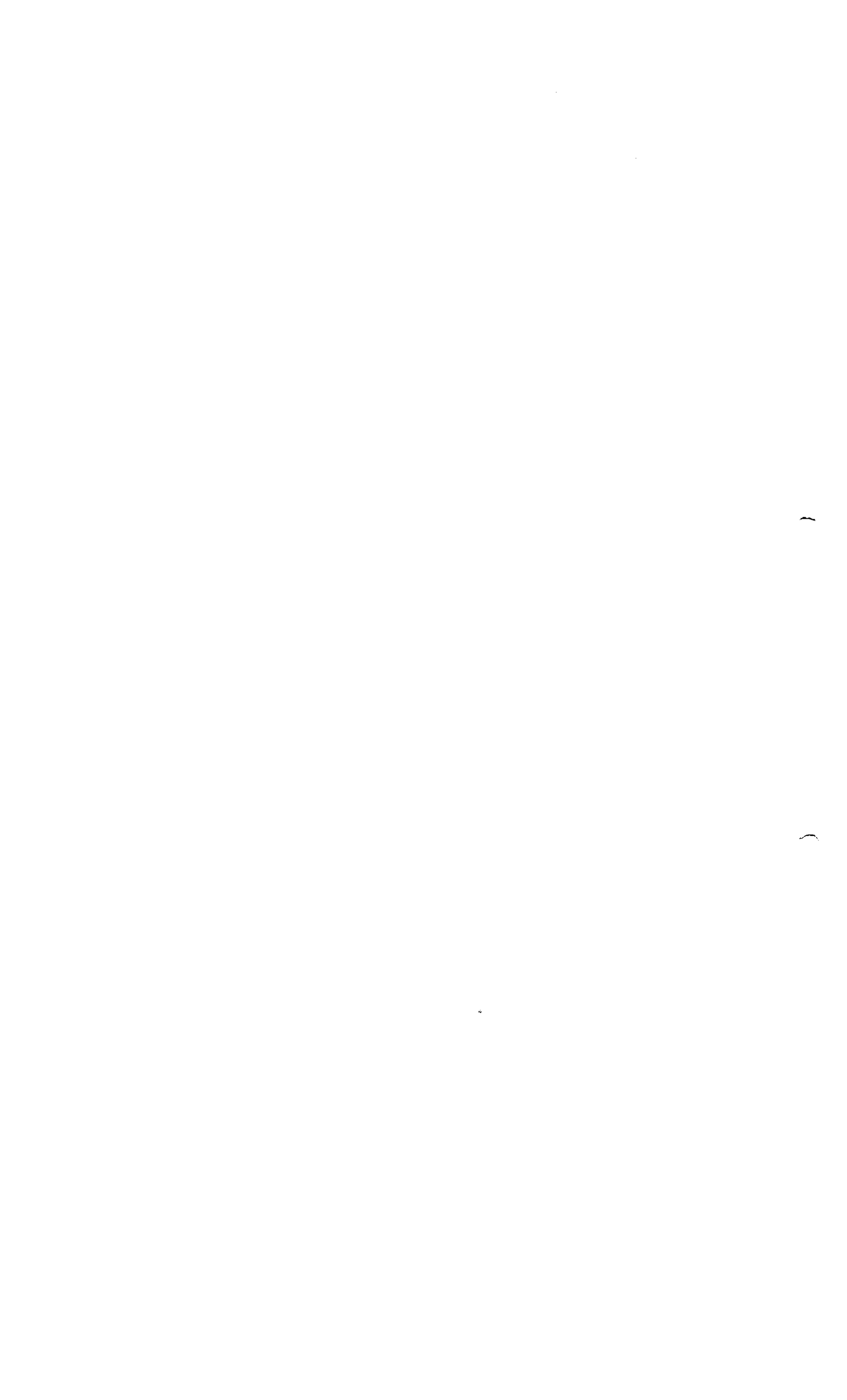
2. Resumen de la evaluación técnica

2.2.a. ASPECTOS RELACIONADOS CON LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

Descripción del proceso productivo y de los controles en proceso

La empresa manifiesta que no existe capacidad de depuración de los virus sin envoltura en el proceso y que se debe definir una estrategia de control de los mismos. Debe presentar documentación que avale la estrategia definida.

HE





2.2.a.4. ESPECIFICACIONES

2.2.a.5. Estabilidad

Las cosechas monovalentes tienen un tiempo de retención máximo antes del fraccionamiento de 84 horas a $5^{\circ} \pm 3^{\circ}$ C. Debe presentar informe de estudio que avale dicha conservación.

Se presenta informe de estabilidad de IFA a 24 meses con resultados parciales a 18 meses para uno de los tres lotes de cada cepa. Presentar informe actualizado a 24 meses a $5^{\circ} \pm 3^{\circ}$ C.

2.2.b. ASPECTOS RELACIONADOS CON EL PRODUCTO TERMINADO

2.2.b.4. ESPECIFICACIONES

Para el ensayo de Contenido de Antígeno de Hemaglutinina de las cepas B se utiliza un método de Inmunodifusión Radial Simple Bivalente. Debe presentar metodología completa que incluya el procesamiento de los datos.


2.2. b.5. ESTABILIDAD DEL PRODUCTO

El estudio de estabilidad del producto llenado a tiempo real y en condiciones aceleradas incluye:

- Lotes elaborados en la planta de Le Trait y en la planta de Val de Reuil con tapones-émbolo clorobutilo.
- Lotes elaborados en la planta de Val de Reuil con tapones-émbolo alternativos de bromobutilo suministrados por dos proveedores: Los resultados presentados para uno de los lotes están incompletos. Debe presentar informe actualizado a la fecha

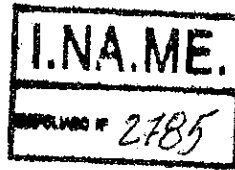
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN Y CONTROL DE BIOLÓGICOS Y
RADIOFÁRMACOS
22 de mayo de 2017


M. Hernández


M. Cecilia Cepeda



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



Ref. Expt. N°: 1-0047-0000-015645-16-6

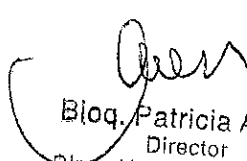
1: MESA DE ENTRADA INAME

Cítese a la firma recurrente a efectos de notificar que a fin de dar curso a las presentes actuaciones, se solicita:

- El formulario 1.2. VAC presentado indica origen Biotecnológico del producto donde debe indicarse origen Biológico. Debe presentar nuevo formulario corregido
- Constancia de inicio de trámite de solicitud verificación de GMP de planta productora.
- Convenio de elaboración firmado con la empresa N.V. CRNA Z.I. Heppignies B-6220 FLEURUS, Bélgica para las operaciones de acondicionamiento secundario.
- La empresa manifiesta que no existe capacidad de depuración de los virus sin envoltura en el proceso y que se debe definir una estrategia de control de los mismos. Debe presentar documentación que avale la estrategia definida.
- Las cosechas monovalentes tienen un tiempo de retención máximo antes del fraccionamiento de 84 horas a $5^{\circ} \pm 3^{\circ} \text{C}$. Debe presentar informe de estudio que avale dicha conservación.
- Se presenta informe de estabilidad de IFA a 24 meses con resultados parciales a 18 meses para uno de los tres lotes de cada cepa. Presentar informe actualizado a 24 meses a $5^{\circ} \pm 3^{\circ} \text{C}$.
- Para el ensayo de Contenido de Antígeno de Hemaglutinina de las cepas B se utiliza un método de Inmunodifusión Radial Simple Bivalente. Debe presentar metodología completa que incluya el procesamiento de los datos.
- Lotes elaborados en la planta de Val de Reuil con tapones-émbolo alternativos de bromobutilo suministrados por dos proveedores: Los resultados presentados para uno de los lotes están incompletos. Debe presentar informe actualizado a la fecha

Resérvese por un plazo de 60 (sesenta) días a fin de cumplimentar lo solicitado bajo apercibimiento de caducidad y archivo de las actuaciones, según el artículo 1° inciso e) apartado 9 de la Ley 19549.

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN Y CONTROL
DE BIOLÓGICOS Y RADIOFARMACOS**
Buenos Aires, 22 de mayo de 2017


Biq. Patricia Aprea
Director
Dirección de Evaluación y
Control de Biológicos y
Radiofármacos

impureza la/s foja/s **PABLO LORENZO**
 D.N.I. 26.348.438
 A efectos de modificación del presente Expediente de conformidad con
 ordenes para constancia.
 INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA
 Firma del Intercando **ENTOS**
 Fecha **24-5-71**
 DNI del Intercando

En la fecha se agrega al presente Expte. N° **1568-16-6**
 con **2785** fojas, la nota N° **4028** que consta de **143** foja/s
 pasando a componer la/s foja/s **2786/2828**
 I N A M E Mesa de Entradas
 Buenos Aires **21/08/71** Firma del Agente

Buenos Aires, 31 de julio de 2017

INAME

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN Y CONTROL
DE BIOLÓGICOS Y RADIOFÁRMACOS

Atención: Dra. Patricia Aprea

Referencia: Para adjuntar al Expediente N° 1-47-15645-16-6

SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM DE NUEVA VACUNA

ISTIVAC4

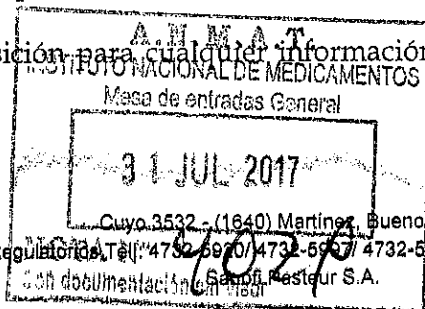
Vacuna antigripal tetravalente (inactivada, de virus fraccionados)
Suspensión inyectable

De nuestra consideración:

SANOFI PASTEUR S.A., con domicilio en Cuyo 3532 - (1640) - Martínez, Provincia de Buenos Aires, y planta en Calle 8 N° 703 (esquina 5) - (1629) - Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires, inscrita en ese Ministerio por Legajo N° 6538, bajo la Dirección Técnica de la Farmacéutica Roxana B. Montemilone, se dirige a Uds. a fin de dar cumplimiento a lo solicitado en el corte de plazo de fecha 22 de mayo de 2017, a tal efecto adjuntamos:

- Formulario 1.2.VAC corregido en donde se indica "Origen Biológico" y se elimina el sitio SANOFI AVENTIS ZRT-HUNGRIA, dado que el mismo no intervendrá en la elaboración del producto destinado al mercado argentino, tal lo informado por Nota N° 1794.
- Constancia de inicio de solicitud de verificación GMP de las plantas elaboradoras, iniciadas por los siguientes Expedientes:
 - Expte 1-47-1110-494-17-9: SANOFI PASTEUR S.A. - VAL DE REUIL- (Francia) (Planta que interviene tanto en la elaboración de Istivac4 como de Dengvaxia)
 - Expte 1-47-5146-16-0: SANOFI PASTEUR S.A.- MARCY L'ETOILE (Francia) (Planta que interviene tanto en la elaboración de Istivac4 como de Dengvaxia)
 - Expte 1-47-1110-1233-16-1 y Nota 1794: SANOFI WINTHROP INDUSTRIE- LE TRAIT (Francia)
 - Expte 1-47-1110-1232-16-8 y Nota N° 2096: N.V. CRNA Z.I (Bélgica)Aclaremos que Sanofi Aventis ZRT de Hungría finalmente no intervendrá en la elaboración de Istivac4, tal como fue informado en la Nota N° 1794.
- Documentación de soporte recibida de Casa Matriz para dar respuesta a cada uno de los siguientes puntos solicitados en el corte de plazo.

Quedamos a su disposición para cualquier información adicional y los saludamos muy atentamente.



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

En la fecha se agrega como fojas 2786/288 la presente Nota N° 4628
que conta de 193 foja/s al Expte. N° 1-4-17647-16-6
I N A M E Mesa de Entradas
Buenos Aires 01/08/17 Firma del Agenté



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2, VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

ANEXO II

ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN - TEMA / DOCUMENTO

A.- DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO.

1.	DEL SOLICITANTE.	
1.1.	Carácter.	0006
1.2.	Nombre o Razón Social.	0006
1.3.	Número de legajo.	0006
1.4.	Domicilio legal.	0006
1.5.	Dirección Técnica.	0006 / 0019
1.6.	Representante legal o Apoderado firmante de la solicitud.	0006 / 0022
2.	DEL TITULAR PROPUESTO DEL CERTIFICADO.	
2.1.	Apellido y Nombre o Razón Social.	0006
2.2.	Domicilio legal.	0006
3.	DEL PRODUCTO.	
3.1.	Nombre/s.	0007
3.2.	Forma/s farmacéutica/s y su/s vía/s de administración.	0007
3.3.	Código/s ATC (Aplicación/es terapéutica/s).	0007
3.4.	Concentración/es	0007
3.5.	Fórmula completa por gr., ml, por unidad de dosis:	0007
3.6.	Origen de la materia prima	0008
3.7.	Descripción sucinta de fuente de obtención de la/s materia/s prima/s:	0008
3.8.	Envases/s primario/s: Presentaciones:	0008
3.9.	Contenido por unidad de venta:	0008
3.10.	Período de vida útil:	0008
3.11.	Forma de conservación (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz)	0008
3.12.	Condición de expendio propuesta:	0009
3.13.	Restricciones de uso:	No aplica
4	DATOS DE/LOS ESTABLECIMIENTOS/S ELABORADOR/ES.	
4.1.	Establecimiento elaborador propio.	0009
4.2.	Establecimientos contratados y actividades a desarrollar por cada uno.	0010
4.3.	Establecimientos contratados	No aplica


ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

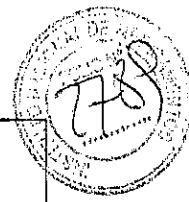


ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

B.- DOCUMENTACIÓN A ADJUNTAR

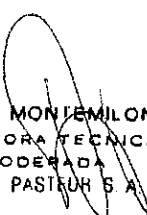
1.	Comprobante de pago de arancel	Se adjunta
2.	Copia del certificado de habilitación del laboratorio propio, para la elaboración y control de calidad en la actividad declarada para elaboradores Argentinos	0028 / 0032
3.	Copia del certificado de habilitación del laboratorio contratado/s para la actividad declarada.	No aplica
4.	Copia del documento de habilitación como representante de empresa extranjera, de corresponder.	No aplica
5.	Copia del/los contrato/s con laboratorio/s contratado/s para la elaboración y control de calidad, en la actividad declarada de acuerdo a las BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL de la OMS/1992 o la modificatoria vigente	No aplica
6.	CERTIFICADO DE GMP tipo OMS emitido por Autoridad Sanitaria de Elaborador para la planta de elaboración y/o terceristas intervinientes	0034 / 0042 / 0049 / 0060 / 0062
7.	Disposición habilitante de Inspección INAME para países de Anexo II y no Anexo I o II	No aplica
8.	Copia del certificado en el país de origen para el caso de vacunas que ya cuenten con la autorización de comercialización en el mundo.	0066
9.	Nómina de países donde la vacuna está registrada y comercializada para el caso de vacunas ya comercializándose en el mundo	0119
10	INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO	
10.1	Proceso de producción	
10.1.1	Fórmula Maestra	0122 / 0130 / 0148 / 0195 / 0200 / 0203 / 0207 /
10.1.2	Materiales de partida	0124 / 0128 / 0129 / 0135 / 0149 / 0152 / 0155 / 0161 / 0209 / 0216 /
10.1.3	Método de elaboración de cada uno de los antígenos componentes	0135 / 0152 / 0155 / 0216 / 0243 / 0287 / 0294 / 0314
10.1.4	Método de elaboración del producto final	0135 / 0216 / 0438 / 0480 / 0506 / 0595
10.1.4.1	Identificación de pasos críticos	0309 / 0610
10.1.4.2.	Criterios de aceptación o rechazo de reprocesos para cada etapa	0595
10.1.5	Controles en proceso	0243 / 0287 / 0294 / 0595
10.1.6	Procedimientos de acondicionamiento	1417 / 1449
10.1.7	Procedimientos de cadena de frío	0665
10.1.8	Validación de procesos	0342 / 0615 / 0616 / 0626 / 0654
10.2	Control de Calidad	
10.2.1	Control de Materias Primas	0161 / 0670 / 0690 / 0691 / 0699 / 0700 / 0715 / 0725 / 0832 / 0833 / 0834 / 0835 / 0836 / 0866 /
10.2.2	Control de Productos Intermedios	0837 / 0841 / 0854 / 0866 / 0869
10.2.3	Control de Producto Terminado	0794 / 0802 / 0805 / 0831 / 0837 / 0841 / 0854 / 0866 / 0869
10.2.4	Materiales de Referencia	0741 / 0875
10.2.5	Certificados analíticos	0957 / 0972 / 0987
10.2.6	Validación de métodos analíticos	0745 / 0878 / 0879

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

10.3	Estudios de Estabilidad	1003 / 1007 / 1028 / 1034 / 1053 / 1058 / 1103 / 1130 / 1136 1160 / 1161 / 1162 / 1167 / 1194 / 1201
10.4	Consistencia de Producción	0957 / 0972 / 0987
10.5	Listado de Procedimientos Operativos Estándar	1257
10.6	Proyecto de Rótulos	1263 / 1267
10.7	Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.	1271 / 1292 / 1305
10.8	Proyecto de Protocolo resumido de fabricación y control del lote	1331
11	INFORMACIÓN SOBRE EL ESTABLECIMIENTO ELABORADOR	
11.1	Localización de los edificios de producción y control	1402 / 1417 / 1466 / 1651 / 1824 / 1971 / 2028
11.2	Circulación de personal y materiales	1402 / 1417 / 1466 / 1651 / 1824 / 1971 / 2028
11.3	Instalaciones para animales	1464
11.4	Sistemas de agua, aire y vapor	1402 / 1417 / 1466 / 1651 / 1824 / 1971 / 2028
11.5	Sistemas de drenaje y evacuación de efluentes	1402 / 1417 / 1466 / 1651 / 1824 / 1971 / 2028
11.6	Personal	1466 / 1651 / 1824 / 1971 / 2028
11.6.1	Organigrama	1466 / 1651 / 1824 / 1971 / 2028
11.6.2	Planes de capacitación	1960 / 1971 / 2028
12	INFORMACIÓN PRECLÍNICA Y CLÍNICA	2061 / 2063 / 2074 / 2141 / 2146 / 2152 / 2157 / 2160 / 2161 / 2171 / 2207 / 2211 / 2242 / 2384 / 2485
13	PLAN DE FARMACOVIGILANCIA	2583


ROCIANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	1.2.VAC
	REGISTRO DE VACUNAS	

1. DATOS DEL SOLICITANTE

Carácter: (marcar lo que corresponda)

Laboratorio de especialidades medicinales:

Representante de empresa extranjera:

1.2. Nombre o Razón Social: **SANOFI PASTEUR S.A.**

1.3. N° de legajo: **6.538**

1.4. Domicilio Legal:

Calle y número: **Cuyo 3532**
Localidad: **Martínez**
Código postal: **1640**
Provincia: **Buenos Aires**
Teléfono: **4732-50000**
Fax: **4732-5207**

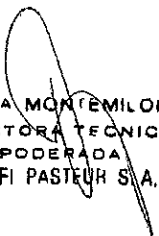
1.5. Dirección Técnica:
Director Técnico o Codirector Técnico, firmante de la solicitud:
Apellido y Nombre: **MONTEMILONE, Roxana Beatriz**
DNI N°: **22.276.125**
N° de Matrícula: **12.692**

1.6. Representante Legal o Apoderado, firmante de la solicitud
Apellido y Nombre: **MONTEMILONE, Roxana Beatriz**
DNI N°: **22.276.125**

2. DATOS DEL TITULAR PROPUESTO DEL CERTIFICADO.
--

2.1. Apellido y Nombre o Razón Social: **SANOFI PASTEUR S.A.**

2.2. Domicilio Legal:
Calle y número: **Cuyo 3532**
Localidad: **Martínez**
Código Postal: **1640**
Provincia: **Buenos Aires**
País: **Argentina**
Teléfono: **4732-50000**
Fax: **4732-5207**


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

3.	DATOS DEL PRODUCTO.
-----------	----------------------------

3.1. Nombre comercial: **ISTIVAC4**

3.2. Forma/s farmacéutica/s: **Suspensión inyectable**

3.3. Código/s ATC (Aplicación/es terapéutica/s): **J07BB02 [J (ANTIINFECCIONES PARA USO SISTÉMICO) / J07 (VACUNAS) / J07B (VACUNAS ANTIVIRALES) / J07BB (VACUNAS CONTRA LA GRIPE) / J07BB02 (Influenza, virus inactivados, fraccionados o antígenos de superficie)]**

3.4. Concentración/es:

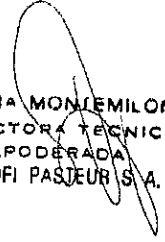
Concentración	
Cada dosis de 0,5 ml contiene virus de la gripe (inactivados, fraccionados) de las siguientes cepas*:	
Cepa A (H1N1)	15 mcg HA**
Cepa A (H3N2)	15 mcg HA**
Cepa B (linaje Yamagata)	15 mcg HA**
Cepa B (linaje Victoria)	15 mcg HA**
*Cultivados en huevos de gallina embrionados procedentes de pollos sanos	
**Hemaglutinina	

3.5. Fórmula completa por gr., ml, por unidad de dosis:

Cada dosis de 0,5 ml de vacuna contiene virus de la gripe (inactivados, fraccionados) de las siguientes cepas*:

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	UNIDAD DE MEDIDA
Cepa A (H1N1)	15	mcg HA**
Cepa A (H3N2)	15	mcg HA**
Cepa B (linaje Yamagata)	15	mcg HA**
Cepa B (linaje Victoria)	15	mcg HA**
*Cultivados en huevos de gallina embrionados procedentes de pollos sanos		
**Hemaglutinina		

EXCIPIENTES	Código OPS	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
Cada dosis de 0,5 ml de contiene:			
Solución salina tamponada		c.s.p. 0,5	ml
Fórmula de la solución salina tamponada pH 7,2 (PBS) por 1.000 ml:			
Cloruro de sodio		8,00	g
Cloruro de potasio		0,20	g
Fosfato disódico dihidratado		1,15	g
Fosfato monopotásico		0,20	g
Agua para preparaciones inyectables		c.s.p. 1.000,00	ml


ROCANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

3.6 Origen de la materia prima:

Biológico:
 Biotecnológico:
 Otro:

3.7 Descripción sucinta de fuente de obtención de la/s materia/s prima/s:

El principio activo es una suspensión acuosa de partículas virales fraccionadas inactivadas que se multiplican en huevos embrionados y se purifican mediante ultracentrifugación isopícnica. Las cepas virales de referencia utilizadas para preparar el principio activo se seleccionan con base en las recomendaciones anuales efectuadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y son suministradas por los Centros Colaboradores de la OMS. Las cepas de la gripe se derivan de la siguiente manera:

- Cepas de siembra de gripe tipo A: desde principios de la década de 1970, las cepas tipo A se preparan mediante una reordenación genética de las cepas de campo elegidas por los expertos de la OMS y una cepa donante análoga a A/PR8 o A/PR/8/34 suministrada por centros colaboradores de la OMS para asegurar una multiplicación satisfactoria en huevos embrionados.
- Cepas de siembra de gripe tipo B: para preparar el DS se pueden utilizar cepas B de tipo salvaje o cepas B preparadas por reordenación genética de las cepas de campo suministradas por los centros colaboradores de la OMS.

3.8 Envases/s primario/s: Presentaciones:

Jeringas con aguja acoplada:

Envase: Jeringa de vidrio tipo I con aguja acoplada de 25G 5/8 de acero inoxidable.

Método de cierre: Tapón-émbolo de elastómero (clorobutilo o bromobutilo), no contiene látex.

Protector de aguja de elastómero (poliisopreno sintético) y protector rígido de seguridad de polipropileno traslúcido.

Jeringas sin aguja acoplada

Envase: Jeringa de vidrio tipo I.

Método de cierre: Tapón-émbolo fabricado de elastómero (clorobutilo o bromobutilo), no contiene látex.

Capuchón de elastómero (isopreno-bromobutilo sintético), no contiene látex.

3.9 Contenido por unidad de venta:

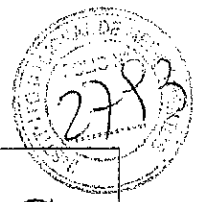
- 1 jeringa prellenada de 0,5 ml con aguja acoplada.
- 10 jeringas prellenadas de 0,5 ml con agujas acopladas.
- 20 jeringas prellenadas de 0,5 ml con agujas acopladas.
- 1 jeringa prellenada de 0,5 ml sin aguja.
- 10 jeringas prellenadas de 0,5 ml sin aguja.
- 20 jeringas prellenadas de 0,5 ml sin aguja.

3.10. Período de vida útil: **12 MESES**

3.11 Forma de conservación (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz):

Conservar en refrigerados entre +2°C y +8°C. No congelar.
 Mantener la jeringa dentro del estuche para protegerla de la luz.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS


ROYANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

3.11.1 Forma de conservación de la forma farmacéutica reconstituida (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz): *No aplica.*

3.12. Condición de expendio propuesta: **VENTA BAJO RECETA**

3.13 Restricciones de uso: *No aplica*

Uso profesional exclusivo:

Uso institucional exclusivo:

4	DATOS DEL/LOS ESTABLECIMIENTO/S ELABORADOR/ES
----------	--

4.1. - Elaborado en:

FRANCIA:

Elaboración de los lotes de siembra. Elaboración de los principios activos. Pruebas de Control de Calidad de los principios activos. Elaboración del producto final a granel. Llenado. Acondicionamiento secundario. Controles de calidad del producto final a granel y del producto llenado. Liberación del producto final.

BÉLGICA:

Acondicionamiento secundario.

Establecimiento (s)

SANOPI PASTEUR S.A. Parc Industriel d'Incarville , 27100 VAL DE REUIL, Francia

- Elaboración de los lotes de siembra.
- Elaboración de los principios activos.
- Pruebas de Control de Calidad de los principios activos.
- Elaboración del producto final a granel.
- Llenado.
- Acondicionamiento secundario.
- Controles de calidad del producto final a granel y del producto llenado.
- Liberación del producto final.

SANOPI PASTEUR S.A. 1541, avenue Marcel Mérieux, 69280 MARCY L'ETOILE, Francia

- Pruebas de Control de Calidad de los principios activos.
- Acondicionamiento secundario.
- Controles de calidad del producto final a granel y del producto llenado.
- Liberación del producto final.

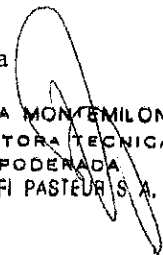
SANOPI WINTHROP INDUSTRIE 1051 Boulevard industriel Zone Industrielle 76580 LE TRAIT Francia

- Llenado.
- Acondicionamiento secundario.

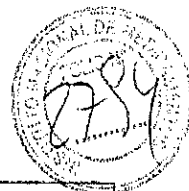
N.V. CRNA Z.I. Heppignies Ouest Avenue d'Heppignies B-6220 FLEURUS, Bélgica

- Acondicionamiento secundario.

RCYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOPI PASTEUR S.A.







ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

Etapa	Sitio
Elaboración de los lotes de siembra	VAL DE REUIL
Elaboración de los principios activos	VAL DE REUIL
Pruebas de control de calidad de los principios activos	MARCY L'ETOILE y VAL DE REUIL
Elaboración del producto final a granel	VAL DE REUIL
Llenado	VAL DE REUIL y LE TRAIT
Acondicionamiento secundario	VAL DE REUIL MARCY L'ETOILE LE TRAIT N.V. CRNA
Controles de calidad del producto final a granel y del producto llenado	VAL DE REUIL y MARCY L'ETOILE
Liberación del producto final	VAL DE REUIL MARCY L'ETOILE

PAÍS DE ANEXO I: FRANCIA - BÉLGICA

PAÍS DE ANEXO II:

Establecimiento (s) en ARGENTINA: SANOFI PASTEUR S.A. - Calle 8 N° 703 (esquina 5)
(1629) - Parque Industrial Pilar - Pcia.de Buenos Aires

Importado a granel (Resolución S.S. N° 34/95), fraccionado, envasado
y acondicionado en ARGENTINA:

País de origen: FRANCIA

País de procedencia: FRANCIA

4.2. Establecimientos propios:

Nombre de la Razón Social: SANOFI PASTEUR S.A.

Certificado de habilitación N°: 6.538

Nombre del Director Técnico: MONTEMILONE Roxana Beatriz

Dirección: Calle y número: Calle 8 N° 703 (esquina 5)

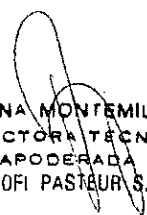
Provincia: Buenos Aires

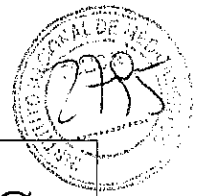
Localidad: Parque Industrial Pilar

Código postal: 1629

Teléfono: 4732-5000

Fax: 4732-5207


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

4.3. Establecimiento/s contratado/s: *No aplica.*

4.3.1. Su participación en la elaboración del producto hasta el granel: *No aplica.*

Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación N°:
Nombre del Director Técnico:
Dirección
Calle y número:
Provincia:
Localidad:
Código postal:
Teléfono:
Fax:

4.3.2. Su participación en el control analítico del granel: *No aplica.*


Etapas (descripción) (*):
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación N°:
Nombre del Director Técnico:
Dirección:
País:
Calle y número:
Provincia:
Localidad:
Código postal:
Teléfono:
Fax:

4.3.3. Su participación en el fraccionamiento: *No aplica.*

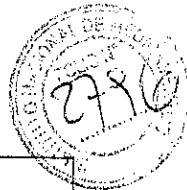
Etapas (descripción) (*):
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación N°:
Nombre del Director Técnico:
Dirección
País:
Calle y número:
Provincia:
Localidad:
Código postal:
Teléfono:
Fax:

4.3.4. Su participación en el envasado: *No aplica.*

Etapas (descripción) (*):
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación N°:
Nombre del Director Técnico:
Dirección
País:
Calle y número:
Provincia:


ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

Localidad:
Código postal:
Teléfono:
Fax:

(*) *Repetir tantas veces como etapas sean realizadas por laboratorios contratados*

4.3.5. Su participación en el control del producto terminado: *No aplica.*

Etapas (descripción) (*):
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación N°:
Nombre del Director Técnico:
Dirección
País: ARGENTINA
Calle y número:
Provincia:
Localidad:
Código postal:
Teléfono:
Fax:

4.3.6. Depósito: *No aplica.*

Etapas (descripción) (*):
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación N°:
Nombre del Director Técnico:
Dirección
País: ARGENTINA
Calle y número:
Provincia:
Localidad:
Código postal:
Teléfono:
Fax:

(*) *Repetir tantas veces como etapas sean realizadas por laboratorios contratados*

(.) Para el caso de especialidades medicinales importadas a granel, no contenidas en su envase primario, (R.S. N° 34/95), deberá consignarse en el rótulo: Importado de (país de origen), y fraccionado y acondicionado en ARGENTINA.

(..) Fraccionado y acondicionado en ARGENTINA. Sólo deberá presentarse la etapa de elaboración en la ARGENTINA y el método de control del granel y del producto terminado.


HCYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

**INFORMACION CONFIDENCIAL EN LOS TERMINOS
DE LA LEY 24766**

DE FOJAS: A FOJAS

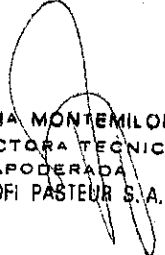
ARTÍCULO 1º: Las personas físicas o jurídicas podrán impedir que la información que esté legítimamente bajo su control se divulgue a terceros o sea adquirida o utilizada por terceros sin su consentimiento de manera contraria a los usos comerciales honestos, mientras dicha información reúna las siguientes condiciones:

- a) Sea secreta en el sentido que no sea, como cuerpo o en la configuración y reunión precisa de sus componentes, generalmente conocida ni fácilmente accesible para personas introducidas en los círculos en que normalmente se utiliza el tipo de información en cuestión. : y*
- b) Tenga un valor comercial por ser secreta. : y*
- c) Haya sido objeto de medidas razonables, en las circunstancias, para mantenerla secreta, tomadas por la persona que legítimamente la controla.*

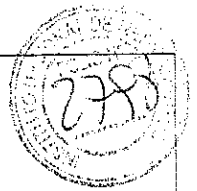
Se considerará que es contrario a los usos comerciales honestos el incumplimiento de contratos, el abuso de confianza, la instigación y adquisición de información no divulgada por terceros que supieran o no, por negligencia grave, que la adquisición implicaba tales prácticas.

ARTÍCULO 3º: Toda persona que con motivo de su trabajo, empleo, cargo, puesto, desempeño de su profesión o relación de negocios, tenga acceso a una información que reúna las condiciones enumeradas en el artículo 1º y sobre cuya confidencialidad se lo haya prevenido, deberá abstenerse de usarla y revelarla sin causa justificada o sin consentimiento de la persona que guarda dicha información y de su usuario autorizado.

ARTÍCULO 12º: Quien incurriera en la infracción de lo dispuesto en la presente Ley en materia de confidencialidad, quedará sujeto a la responsabilidad que correspondiera conforme con el Código Penal, y otras normas penales.


HOYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





SANO

Buenos Aires, 07 de abril de 2017

ACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS

D

Concepto del recibo: 2033

Motivo del trámite: INSPECCIÓN DE PLANTAS ELABORADORAS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SITAS EN PAISES EXTRANJEROS

Inspección para Certificación de Cumplimiento de Buenas Prácticas de las elaboradoras de DENG VAXIA – VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE (VIRUS VIVOS ATENUADOS)

En:

con domicilio en Cuyo 3532 – (1640) – Martínez, Provincia de Buenos Aires, N° 8 N° 703 (esquina 5) – (1629) – Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires, en ese Ministerio por Legajo N° 6538, bajo la Dirección Técnica de Roxana Montemilone, se dirige a Uds. a fin de solicitar la **Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación** de la Planta elaboradora de DENG VAXIA – VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE (DE VIRUS VIVOS ATENUADOS), cuya inscripción fue realizada el 01-08-2015 por Expediente N° 1-47-10.281-15-4.

Los datos solicitados para la Inspección se encuentran en FRANCIA:

S.A.

Parque Industrial d'Incarville, 27100 Val de Reuil, FRANCIA

Actividad: Producción de lotes de siembra – Producción del granel final – Liofilización – Sellado de capuchones – Etiquetado y acondicionamiento – Producción del diluyente al 0,4% – Producción del diluyente al 0,9% – Control de Calidad – Liberación del lotes.

Función de la persona autorizada: Philippe JUVIN – Farmacéutico (Teléf: 00 334 3737 7319/e-mail: philippe.juvin@sanofipasteur.com)

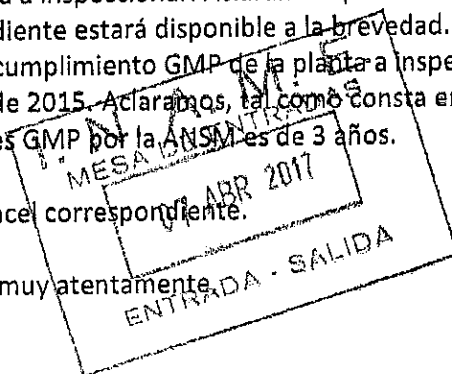
Ante:

la Dirección de nuestra Inspección y Disposición de Habilitación de nuestra

Inspección en la planta de la planta a inspeccionar. Aclaramos que la constancia de cumplimiento GMP correspondiente estará disponible a la brevedad.

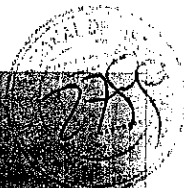
- Fotocopia de la constancia de cumplimiento GMP de la planta a inspeccionar emitido por la ANSM con fecha 04 de marzo de 2015. Aclaramos, tal como consta en el documento, que la periodicidad de las inspecciones GMP por la ANSM es de 3 años.
- Site Master File de la planta.
- Comprobante del pago de arancel correspondiente.

Sin otro particular, saludamos muy atentamente.



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



MINISTERIO de SALUD
ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS
Y TECNOLOGÍA MÉDICA
S _____ / _____ D

15 JUN 2015
[Handwritten signature]

Concepto del recibo: 2033

Motivo del trámite: INSPECCIÓN DE PLANTAS ELABORADORAS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SITAS EN PAISES EXTRANJEROS

Referencia: Solicitud de Inspección para Certificación de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de las Plantas elaboradoras de DENG VAXIA – VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE (DE VIRUS VIVOS ATENUADOS)

De nuestra consideración:

SANOFI PASTEUR S.A., con domicilio en Cuyo 3532 – (1640) – Martínez, Provincia de Buenos Aires, y planta en Calle 8 N° 703 (esquina 5) – (1629) – Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires, inscripta en ese Ministerio por Legajo N° 6538, bajo la Dirección Técnica de la Farmacéutica Roxana Montemilone, se dirige a Uds. a fin de solicitar la **Certificación de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de las Plantas elaboradoras de DENG VAXIA – VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE (DE VIRUS VIVOS ATENUADOS)**, cuya inscripción en el REM se inició el 31-08-2015 por Expediente N° 1-47-10.281-15-4.

Las plantas sobre las que solicitamos Inspección se encuentran en **FRANCIA** y son:

✓ **SANOFI PASTEUR S.A.**

- **Dirección:** Parc industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, FRANCIA
- **Etapas de fabricación:** Producción de lotes de siembra – Producción del granel final – Llenado – Liofilización – Sellado de capuchones – Etiquetado y acondicionamiento secundario – Producción del diluyente al 0,4% – Producción del diluyente al 0,9% – Control de Calidad – Liberación de lotes.
- **Nombre y función de la persona autorizada:** Philippe JUVIN – Farmacéutico Responsable (Teléf: 00 334 3737 7319/e-mail: philippe.juvin@sanofipasteur.com)

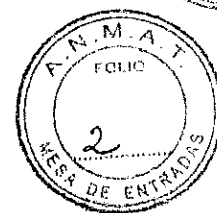
✓ **SANOFI PASTEUR**

- **Dirección:** 31-33 quai Armand Barbès, 69250 Neuville-sur-Saône – FRANCIA
 - **Etapas de fabricación:** Producción del principio activo a granel – Control de Calidad – Liberación de lotes.
- Nombre y función de la persona autorizada:** Philippe JUVIN – Farmacéutico Responsable (e-mail: philippe.juvin@sanofipasteur.com)

Cuyo 3532 - (1640) Martínez, Buenos Aires
Asuntos Regulatorios Tel.: 4732-5920/ 4732-5997/ 4732-5965 www.sanofipasteur.com

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.
[Handwritten signature]
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

SANOPI PASTEUR 



✓ **SANOPI PASTEUR S.A.**

- **Dirección:** 1541, avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile – FRANCIA
 - **Etapas de fabricación:** Producción del principio activo a granel – Producción del diluyente al 0,4% – Control de Calidad.
- Nombre y función de la persona autorizada:** Philippe JUVIN – Farmacéutico Responsable (e-mail: philippe.juvin@sanofipasteur.com)

Asimismo aclaramos que en la planta de SANOFI WINTHROP INDUSTRIE – 1051, Boulevard Industriel, 76580 Le Trait, Francia, se produce el diluyente al 0,4 % (alternativamente con las plantas de Val de Reuil y de Marcy l'Etoile).

Solicitamos que por favor tengan en cuenta que la elaboración de la Sustancia Activa CYD de la Vacuna contra el Dengue es realizada por campañas, y que, dependiendo de la fecha de inspección, es posible que no haya producción durante la inspección.

Adicionalmente, debido a la actual reserva de Sustancia Activa para el lanzamiento de la vacuna, no hay producción de Sustancia Activa programada durante la segunda mitad del año 2016.

Adjuntamos a la presente:

- Fotocopia autenticada de nuestro Certificado y Disposición de Habilitación de nuestra planta.
- Fotocopias del inicio del Expediente N° 1-47-10.281-15-4.
- Fotocopia de las constancias de cumplimiento GMP de las plantas a inspeccionar.
- Site Master File de las plantas.

Sin otro particular, saludamos muy atentamente.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

Cuyo 3532 - (1640) Martínez, Buenos Aires
Asuntos Regulatorios Tel.: 4732-5920/ 4732-5997/ 4732-5965 www.sanofipasteur.com

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

