



**NOVARTIS**

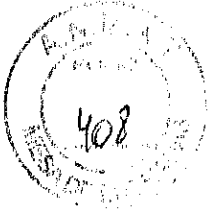
<sup>5</sup> Debido a un error en el planeamiento, las pruebas de Pureza para los tres lotes en el punto de tiempo de dos semanas se llevaron a cabo 14 días después de la fecha requerida y las Pruebas de Identidad se llevaron a cabo 20 días después de la fecha requerida. No hubo ningún impacto en el estudio dado que las fechas de prueba representan el peor caso y los resultados estaban dentro de la especificación.

<sup>6</sup> Debido a un error en el planeamiento, las pruebas de pH y Aspecto en el punto de tiempo del mes 2 para los Lotes 02-007 y 02-008 se llevaron a cabo 4 días después de la fecha requerida. No hubo ningún impacto en el estudio dado que las fechas de prueba representan el peor caso y los resultados estaban dentro de la especificación.

<sup>7</sup> Debido a un error en el planeamiento, la prueba de Endotoxina en el punto de tiempo de dos semanas para el Lote 02-009 se llevó a cabo 1 día más tarde de la fecha requerida. No hubo ningún impacto en el estudio dado que las fechas de prueba representan el peor caso y los resultados estaban dentro de la especificación.

  
Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeronimo  
Director Técnico  
MN 14840

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado





**Tabla 51 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo para el Lote 01-1201 de Consistencia del Granel de OMV almacenado a 2-8°C y Elaborado en el Edificio 40**

Prueba	Especificación	Tiempo de Almacenamiento (Meses)									
		Tiempo 0	3	6	9	12	18	24	36		
Aspecto	Líquido opalescente incoloro a ligeramente amarillo	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
	80 kD (1-4%)	2	1	2	3	2	2	2	2	2	21
	70kD (Límite original 1-12%; Nuevo Límite Presente pero ≤ 5%) <sup>1</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Patrón de Proteína (SDS-PAGE)	Clase 1 (13-25%)	20	20	21	23	20	19	22	20	20	20
	Clase 3 (20-55%)	38	39	46	44	45	39	46	42	42	42
	Clase 4 (Límite original 7-15%; Nuevo Límite 2-11%) <sup>1</sup>	6 (OOS) <sup>1</sup>	6 (OOS) <sup>1</sup>	5	3	5	6	5	5	5	5
	Clase 5 (1-5%)	2	1	1	1	2	1	1	2	2	2
	NspA (1-7%)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Pureza (SDS-PAGE)	≥ 55%	72	71	78	78	77	72	80	75	75	75
Identidad	Presencia confirmada: Clase 1 P1.4 Clase 3 Clase 5 (Opc) LPS 3, 7, 9	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
Endotoxina	≤ 1 x 10 <sup>4</sup> IU/μg Proteína <sup>2</sup>	357	328	248	338	308	819	306	436	436	436
Proteína Total	450-1240 μg/ml <sup>2</sup>	1039	931	826	968	1056	925	963	1005	1005	1005
pH	Resultado informado <sup>2</sup>	7,7	7,6	7,5	7,5	7,5	7,4	7,6	7,2 (OOT) <sup>3</sup>	7,2 (OOT) <sup>3</sup>	7,2 (OOT) <sup>3</sup>

OOS: Resultado fuera de la especificación; OOT: resultado fuera de tendencia.

<sup>1</sup> En el momento del inicio del estudio, la especificación para la Proteína de Clase 4 era de 7-15%. Los resultados en el Tiempo 0 y 3 meses estaban fuera de la especificación, y se inició una investigación. Como un resultado de la investigación, los criterios de aceptación para la Proteína de Clase 4 se modificaron a 2-11% y los límites para la Proteína 70kD se modificaron a presente (> 0) pero ≤ 5%. Estas especificaciones se aplicaron de manera retrospectiva y a todos los puntos de tiempo subsecuentes.

<sup>2</sup> Los criterios de aceptación son aquellos establecidos al comienzo del estudio de estabilidad. Los nuevos límites de especificaciones para endotoxina, (< 2.000 IU/μg proteína), proteína total (450-1.320 μg/ml) y pH (7,0-8,3) se aplicaron retrospectivamente y se utilizaron para la evaluación final de los resultados de estabilidad.

<sup>3</sup> Fuera de la tendencia (OOT) para el pH en el punto de tiempo del mes 36. La tendencia no se correlaciona con cualquier otra anomalía en los parámetros de calidad analizados durante la estabilidad. En particular, no se observó ninguna tendencia en el patrón de proteína (SDS-PAGE) para estos lotes.

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncic  
Director Técnico  
MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado





**Tabla 52 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo para el Lote 01-1202 de Consistencia del Granel de OMV almacenado a 2-8°C y Elaborado en el Edificio 40**

Prueba	Especificación	Tiempo de Almacenamiento (Meses)								
		Tiempo 0	3	6	9	12	18	24	36	
Aspecto	Líquido opalescente incoloro a ligeramente amarillo	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
Patrón de Proteína (SDS-PAGE)	80 kD (1-4%)	3	2	2	2	2	2	2	2	2
	70kD (Límite original 1-12%;	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	Nuevo Límite Presente pero ≤ 5%) <sup>1</sup>	20	20	21	22	21	19	22	21	21
	Clase 1 (13-25%)	39	42	46	48	48	37	46	43	43
	Clase 3 (20-55%)	7	7	6	4	6	7	5	6	6
Pureza (SDS-PAGE)	Clase 4 (Límite original 7-15%; Nuevo Límite 2-11%) <sup>1</sup>	2	1	1	2	2	4	1	2	2
	Clase 5 (1-5%)	3	3	3	4	4	3	3	4	4
	NspA (1-7%)	75	77	80	84	84	74	80	79	79
Identidad	≥ 55%									
	Presencia confirmada:									
	Clase 1 P1.4									
	Clase 3									
Endotoxina	Clase 5 (Opc)									
	LPS 3, 7, 9									
Proteína Total	≤ 1 x 10 <sup>4</sup> IU/μg Proteína <sup>2</sup>	336	301	214	328	355	983	234	372	
pH	450-1240 μg/ml <sup>2</sup>	1066	1087	967	895	1091	804	1163	1182	
	Resultado informado <sup>2</sup>	7,7	7,6	7,6	7,5	7,5	7,4	7,5	7,6	

<sup>1</sup> En el momento del inicio del estudio, la especificación para la Proteína de Clase 4 era de 7-15%. Las especificaciones se reevaluaron y los criterios de aceptación para la Proteína de Clase 4 se modificaron a 2-11% y los límites para la Proteína 70kD se modificaron a presente (>0) pero ≤ 5%. Estas especificaciones se aplicaron de manera retrospectiva y a todos los puntos de tiempo subsecuentes.

<sup>2</sup> Los criterios de aceptación son aquellos establecidos al comienzo del estudio de estabilidad. Los nuevos límites de especificaciones para endotoxina, (< 2.000 IU/ μg proteína), proteína total (450-1.320 μg/ml) y pH (7,0-8,3) se aplicaron retrospectivamente y se utilizaron para la evaluación final de los resultados de estabilidad.

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Lucía Jerončić  
 Director Técnico  
 MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado





**Tabla 53 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo para el Lote 01-1203 de Consistencia del Granel de OMV almacenado a 2-8°C y Elaborados en el Edificio 40**

Prueba	Especificación	Tiempo de Almacenamiento (Meses)							
		Tiempo 0	3	6	9	12	18	24	36
Aspecto	Líquido opalescente incoloro a ligeramente amarillo	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
	80 kD (1-4%)	2	2	2	2	3	1	2	2
Patrón de Proteína (SDS-PAGE)	70kD (Límite original 1-12%; Nuevo Límite Presente pero ≤ 5%) <sup>1</sup>	1	1	1	1	1	0,4	1	1
	Clase 1 (13-25%)	21	20	18	20	22	20	20	21
	Clase 3 (20-55%)	37	43	38	38	40	38	36	43
	Clase 4 (Límite original 7-15%; Nuevo Límite 2-11%) <sup>1</sup>	7	7	6	7	8	7	8	6
	Clase 5 (1-5%)	2	1	1	2	2	2	3	2
Pureza (SDS-PAGE)	NspA (1-7%)	4	3	3	3	4	3	5	3
	≥ 55%	74	76	69	72	80	72	75	78
Identidad	Presencia confirmada:								
	Clase 1 P1.4	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
	Clase 3								
	Clase 5 (Opc) LPS 3, 7, 9								
Endotoxina	≤ 1 x 10 <sup>4</sup> IU/μg Proteína <sup>2</sup>	466	602	500	552	420	503	248	705
Proteína Total	450-1240 μg/ml <sup>2</sup>	954	899	964	938	1005	1000	1025	992
pH	Resultado informado <sup>2</sup>	7,8	7,6	7,7	7,7	7,6	7,5	7,6	7,5

<sup>1</sup> En el momento del inicio del estudio, la especificación para la Proteína de Clase 4 era de 7-15%. Las especificaciones se reevaluaron y los criterios de aceptación para la Proteína de Clase 4 se modificaron a 2-11% y los límites para la Proteína 70kD se modificaron a presente (>0) pero ≤ 5%. Estas especificaciones se aplicaron de manera retrospectiva y a todos los puntos de tiempo subsecuentes.

<sup>2</sup> Los criterios de aceptación son aquellos establecidos al comienzo del estudio de estabilidad. Los nuevos límites de especificaciones para endotoxina, (< 2.000 IU/ μg proteína), proteína total (450-1.320 μg/ml) y pH (7,0-8,3) se aplicaron retrospectivamente y se utilizaron para la evaluación final de los resultados de estabilidad.

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncio  
Director Técnico  
MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

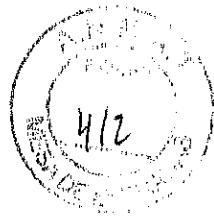


**Tabla 54 Resultados de Estabilidad Acelerada para Lotes 1201, 01-1202, y 01-1203 de Consistencia del Granel de OMV 01-almacenados a 25 ± 2°C**

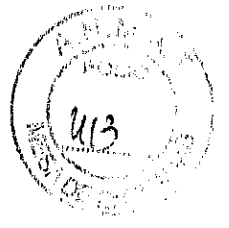
Prueba	Criterios de aceptación	Tiempo de Almacenamiento (Meses)											
		Lote 01-1201				Lote 01-1202				Lote 01-1203			
		0	0,5	1	2	0	0,5	1	2	0	0,5	1	2
Aspecto	Cumple (C) <sup>1</sup>	C	C	C	C <sup>4</sup>	C	C	C	C <sup>4</sup>	C	C	C	C
	80 kD (1-4 %)	2	2	2	2	3	2	2	1	2	2	2	2
Patrón de Proteína (SDS-PAGE)	70kD (Límite original 1-12%; Nuevo Límite Presente pero ≤ 5%) <sup>3</sup>	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
	Clase 1 (13-25%)	20	20	19	23	20	22	20	23	20	20	23	21
	Clase 3 (20-55%)	38	40	38	46	39	43	42	46	42	41	46	37
	Clase 4 (Límite original 7-15%; Nuevo Límite 2-11%) <sup>3</sup>	6 (OOS) <sup>3</sup>	5 (OOS) <sup>3</sup>	5 (OOS) <sup>3</sup>	4 (OOS) <sup>3</sup>	7	6(OOS) <sup>3</sup>	6 (OOS) <sup>3</sup>	5 (OOS) <sup>3</sup>	6 (OOS) <sup>3</sup>	6 (OOS) <sup>3</sup>	5 (OOS) <sup>3</sup>	7
Pureza (SDS-PAGE)	Clase 5 (1-5%)	2	1	1	1	2	2	1	1	2	1	1	2
	NspA (1-7%)	3	2	3	2	3	3	4	3	4	3	3	4
Identidad	≥ 55%	72	73	69	78	75	80	76	80	74	76	79	74
	Cumple (C) <sup>2</sup>	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Lucio Jeronic  
 Director Técnico  
 MN 14840

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado







Prueba	Criterios de aceptación	Tiempo de Almacenamiento (Meses)											
		Lote 01-1201				Lote 01-1202				Lote 01-1203			
		0	0,5	1	2	0	0,5	1	2	0	0,5	1	2
Endotoxina	$\leq 1 \times 10^4$ IU/ $\mu$ g Proteína <sup>4</sup>	357	332	309	277	336	300	261	712	466	401	488	375
Proteína Total	450-1240 $\mu$ g/ml <sup>4</sup>	1039	954	1037	981	1066	1038	1115	1125	954	968	968	986
pH	Resultado informado <sup>4</sup>	7,7	7,6	7,6	7,6	7,7	7,6	7,6	7,6	7,8	7,7	7,6	7,7

OOS: Resultado fuera de la especificación

<sup>1</sup> El Aspecto cumple con la especificación si la OMV es un líquido opalescente incoloro a ligeramente amarillo

<sup>2</sup> La identidad cumple con la especificación si se confirma la presencia de los siguientes: Clase 1 P1,4; Clase 3; Clase 5 (Opc); LPS 3, 7, 9.

<sup>3</sup> En el momento del inicio del estudio, la especificación para la Proteína de Clase 4 era de 7-15%. Los resultados de todos los lotes estaban fuera de la especificación con la excepción de los resultados del Tiempo 0 para los lotes 01-1202 y 01-1203. Como un resultado de una investigación las especificaciones se reevaluaron y los criterios de aceptación para la Proteína de Clase 4 se modificaron a 2-11 % y las especificaciones para la Proteína 70kD se modificaron a presente (>0) pero  $\leq 5\%$ . Estas especificaciones se aplicaron de manera retrospectiva y todos los lotes cumplieron con las nuevas especificaciones.

<sup>4</sup> Los criterios de aceptación son aquellos establecidos al comienzo del estudio de estabilidad. Los nuevos límites de especificaciones para endotoxina, (< 2.000 IU/  $\mu$ g proteína), proteína total (450-1.320  $\mu$ g/ml) y pH (7,0-8,3) se aplicaron retrospectivamente y se utilizaron para la evaluación final de los resultados de estabilidad.

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeronico  
Director Técnico  
MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado





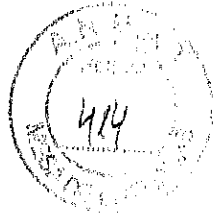
**NOVARTIS**

Tabla 55

Resultados de Estabilidad a Largo Plazo para el Lote 02-027 de Consistencia del Granel de OMV almacenado a 2-8°C y Elaborados en el Edificio 11 (después de la reforma)

Prueba	Especificación	De almacenamiento time (Meses)									
		Tiempo 0	3	6	9	12	18	24	36		
Aspecto	Líquido opalescente incoloro a ligeramente amarillo, libre de precipitado visible	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	80 kD (1-4%)	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2
	70kD (Presente pero ≤ 5%)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Clase 1 (17-25%) <sup>2</sup>	20	20	19	20	20	20	22	21	21	21
	Clase 3 (29-55%) <sup>2</sup>	42	47	39	42	42	37	47	43	43	43
Patrón de Proteína (SDS-PAGE)	Clase 4 (4-10%) <sup>2</sup>	8	7	8	8	7	6	6	7	6	7
	Clase 5 (1-5%)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	NspA (1-7%)	3	4	6	4	4	6	6	5	5	5
	Pureza (SDS-PAGE) ≥ 67% <sup>2</sup>	78	83		81	77	75	86	81	81	81
	Presencia confirmada: Clase 1 P1.4 Clase 3 Clase 5 (Opc) LPS 3, 7, 9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Endotoxina	≤ 1000 IU/μg Proteína <sup>2</sup>	577	427	659	693	332	331	321	643	643	
Proteína Total	450-1.320 μg/ml	979	1126	1121	1083	1091	1041	1098	1059	1059	
pH	Resultado informado <sup>2</sup>	7,5	7,4	7,5	7,2	7,3	7,4	7,3	7,3	7,3	

<sup>1</sup> Las especificaciones para aspecto se cambiaron de "Líquido opalescente, incoloro a ligeramente amarillo" a "Líquido opalescente, incoloro a ligeramente amarillo, libre de precipitado visible".  
<sup>2</sup> Las especificaciones de Pureza y patrón de proteínas (SDS-PAGE) se revisaron durante el desarrollo y tras las peticiones de las autoridades regulatorias durante la revisión de dossier. El límite para las Proteínas de Clase 1 se modificó de 13-25% a 17-25%. El límite para proteínas de Clase 3 se modificó de 20-55% a 29-55%. El límite para proteínas de Clase 4 se modificó de 7-15% a 2-11% y finalmente a 4-10%. El límite para 70kD (FrpB) se modificó de 1-12% al presente (> 0) pero ≤ 5%. La pureza general se modificó de ≥55% a ≥67%. Estos límites se aplicaron de manera retrospectiva a todos los estudios en curso y se utilizaron para la evaluación final de resultados de estabilidad.  
<sup>3</sup> Los límites de endotoxina se ajustaron de < 1 x 10<sup>4</sup> IU/μg proteína a < 2000 IU/μg proteína y luego a < 2000 IU/μg proteína con base en datos de aptitud del proceso y se aplicó de manera retrospectiva a todos los estudios en curso y se utilizó para la evaluación final de resultados de estabilidad.  
<sup>4</sup> No había límites de especificación para el pH en vigencia. Se introdujo una nueva especificación de pH de 7,0-8,3 en abril de 2011 con base en los datos de aptitud del proceso y se aplicó retrospectivamente a los estudios en curso y se utilizaron para la evaluación final de resultados de estabilidad.



  
 Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Lucio Jeranic  
 Director Técnico  
 MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imrtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado



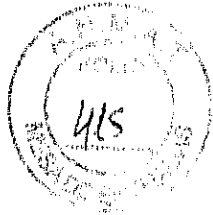
Prueba	Especificación	De almacenamiento time (Meses)									
		Tiempo 0	3	6	9	12	18	24	36		
Aspecto	Líquido opalescente incoloro a ligeramente amarillo, libre de precipitado visible <sup>1</sup>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	80 kD (1-4%)	3	2	3	3	2	3	2	2	2	2
	70kD (Presente pero ≤ 5%) <sup>1</sup>	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1
	Clase 1 (17-25%) <sup>2</sup>	21	21	19	21	20	21	23	22	22	22
	Clase 3 (29-55%) <sup>2</sup>	40	45	39	42	42	38	47	45	45	45
Patrón de Proteína (SDS-PAGE)	Clase 4 (4-10%) <sup>2</sup>	8	6	7	8	7	6	6	6	6	6
	Clase 5 (1-5%)	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1
	NspA (1-7%)	4	5	5	4	4	5	5	4	4	4
	≥ 67% <sup>2</sup>	79	80	76	80	76	76	86	82	82	82
	Presencia confirmada:										
Identidad	Clase 1 P1.4	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Clase 3										
	Clase 5 (Opc)										
	LPS 3, 7, 9										
Endotoxina	≤ 1000 IU/μg Proteína <sup>2</sup>	494	415	489	924	381	288	349	486	486	
Proteína Total	450-1.320 μg/ml	877	957	1050	1005	1059	960	972	1006	1006	
pH	7,0-8,3 <sup>3</sup>	7,4	7,4	7,5	7,2	7,4	7,4	7,4	7,3	7,3	

<sup>1</sup> Las especificaciones para aspecto se cambiaron de "Líquido opalescente, incoloro a ligeramente amarillo" a "Líquido opalescente, incoloro a ligeramente amarillo, libre de precipitado visible".

<sup>2</sup> Las especificaciones de Pureza y patrón de proteínas (SDS-PAGE) se revisaron durante el desarrollo y tras las peticiones de las autoridades regulatorias durante la revisión de dossier. El límite para las Proteínas de Clase 1 se modificó de 13-25% a 17-25%. El límite para proteínas de Clase 3 se modificó de 20-55% a 29-55%. El límite para proteínas de Clase 4 se modificó de 7-15% a 2-11% y finalmente a 4-10%. El límite para 70kD (FrpB) se modificó de 1-12% al presente (> 0) pero ≤ 5%. La pureza general se modificó de ≥55% a ≥67%. Estos límites se aplicaron de manera retrospectiva a todos los estudios en curso y se utilizaron para la evaluación final de resultados de estabilidad.

<sup>3</sup> Los límites de endotoxina se ajustaron de < 1 x 10<sup>4</sup> IU/μg proteína a < 2000 IU/μg proteína y luego a < 2000 IU/μg proteína con base en datos de aptitud del proceso y se aplicó de manera retrospectiva a todos los estudios en curso y se utilizó para la evaluación final de resultados de estabilidad.

<sup>4</sup> No había límites de especificación para el pH en vigencia. Se introdujo una nueva especificación de pH de 7,0-8,3 en abril de 2011 con base en los datos de aptitud del proceso y se aplicó retrospectivamente a los estudios en curso y se utilizaron para la evaluación final de resultados de estabilidad.





Prueba	Especificación	De almacenamiento time (Meses)									
		Tiempo 0	3	6	9	12	18	24	36		
Aspecto	Líquido opalescente incoloro a ligeramente amarillo, libre de precipitado visible <sup>1</sup>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	80 kD (1-4%)	4	2	3	3	3	3	2	2	2	2
Patrón de Proteína (SDS-PAGE)	70kD (Presente pero ≤ 5%) <sup>1</sup>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Clase 1 (17-25%) <sup>2</sup>	21	20	21	22	21	22	23	21	22	21
	Clase 3 (29-55%) <sup>2</sup>	41	44	41	41	42	40	48	43	40	43
	Clase 4 (4-10%) <sup>2</sup>	7	5	7	7	7	4	6	7	4	7
	Clase 5 (1-5%)	2	1	1	1	1	2	1	1	2	1
	NspA (1-7%)	3	3	4	3	3	4	4	4	4	4
Pureza (SDS-PAGE)	≥ 67% <sup>2</sup>	79	78	80	80	79	77	86	80	77	80
Identidad	Presencia confirmada:	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Clase 1 P1.4										
	Clase 3										
	Clase 5 (Opc) LPS 3, 7, 9										
Endotoxina	≤ 1000 IU/μg Proteína <sup>2</sup>	487	338	406	870	218	254	455	254	455	254
Proteína Total	450-1.320 μg/ml	1098	1121	1171	997	1201	1124	1090	1140	1090	1140
pH	7,0-8,3 <sup>4</sup>	7,7	7,5	7,5	7,3	7,5	7,5	7,4	7,5	7,5	7,5

<sup>1</sup> Las especificaciones para aspecto se cambiaron de "Líquido opalescente, incoloro a ligeramente amarillo" a "Líquido opalescente, incoloro a ligeramente amarillo, libre de precipitado visible".

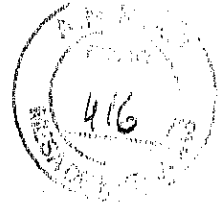
<sup>2</sup> Las especificaciones de Pureza y patrón de proteínas (SDS-PAGE) se revisaron durante el desarrollo y tras las peticiones de las autoridades regulatorias durante la revisión de dossier. El límite para las Proteínas de Clase 1 se modificó de 13-25% a 17-25%. El límite para proteínas de Clase 3 se modificó de 20-55% a 29-55%. El límite para proteínas de Clase 4 se modificó de 7-15% a 2-11% y finalmente a 4-10%. El límite para 70kD (FrpB) se modificó de 1-12% al presente (> 0) pero ≤ 5%. La pureza general se modificó de ≥55% a ≥67%. Estos límites se aplicaron de manera retrospectiva a todos los estudios en curso y se utilizaron para la evaluación final de resultados de estabilidad.

<sup>3</sup> Los límites de endotoxina se ajustaron de < 1 x 10<sup>4</sup> IU/μg proteína a < 2000 IU/μg proteína y luego a < 2000 IU/μg proteína y se aplicó de manera retrospectiva a todos los estudios en curso y se utilizó para la evaluación final de resultados de estabilidad.

<sup>4</sup> No había límites de especificación para el pH en vigencia. Se introdujo una nueva especificación de pH de 7,0-8,3 en abril de 2011 con base en los datos de aptitud del proceso y se aplicó retrospectivamente a los estudios en curso y se utilizaron para la evaluación final de resultados de estabilidad.

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Lucio Jeroncio  
 Director Técnico  
 MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado





Prueba	Criterios de aceptación	Tiempo de Almacenamiento (Meses)																		
		Lote 02-027					Lote 02-028					Lote 02-029								
		0	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
Aspecto	Líquido opalescente incoloro a ligeramente amarillo, libre de precipitado visible <sup>1,2</sup>	C	C	C	C <sup>4</sup>	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
	80 kD (1-4%)	2	3	2	1	3	2	2	1	3	2	2	2	1	4	3	2	2	2	
	70kD (Presente pero $\leq 5\%$ )	1	1	1	Presente <sub>7</sub>	2	1	1	1	2	1	1	Ausente <sub>7</sub>	2	2	2	Ausente <sub>7</sub>	2	Ausente <sub>7</sub>	
Patrón de Proteína (SDS-PAGE)	Clase 1 (13-25%) <sup>3</sup>	20	22	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	
	Clase 3 (20-55%) <sup>3</sup>	42	44	42	41	40	43	44	43	40	43	44	43	43	41	44	44	45	44	
	Clase 4 (2-11%) <sup>3</sup>	8	9	7	8	8	8	8	6	7	8	6	7	7	7	6	6	6	6	7
	Clase 5 (1-5%)	2	2	2	3	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	2	1	1	2
	NspA (1-7%)	3	4	5	5	4	4	4	4	4	4	4	5	5	3	3	3	3	3	4
Pureza (SDS-PAGE)	$\geq 67\%$	78	85	79	80	79	82	80	80	79	82	80	79	79	82	82	82	82	81	
Identidad	Presencia confirmada: <sup>4</sup>																			
	Clase 1 P1.4				C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
	Clase 3	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
	Clase 5 (Opc)																			
	LPS 3, 7, 9																			
Endotoxina	$\leq 1000$ IU/ $\mu\text{g}$ Proteína <sup>5</sup>	577	563	472	661	494	383	408	209	487	412	338	261	487	412	338	261	487	412	
Proteína Total	450-1.320 $\mu\text{g}/\text{ml}$	979	996	985	1053	877	916	899	1007	1098	1025	1005	1160	1098	1025	1005	1160	1098	1025	
pH	7,0-8, <sup>3b</sup>	7,5	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,5	7,7	7,5	7,6	7,5	7,7	7,5	

<sup>1</sup> El Aspecto cumple con la especificación si la OMV es un líquido opalescente incoloro a ligeramente amarillo

<sup>2</sup> Las especificaciones para aspecto se cambiaron de "Líquido opalescente, incoloro a ligeramente amarillo" a "Líquido opalescente, incoloro a ligeramente amarillo, libre de precipitado visible".

<sup>3</sup> Las especificaciones de Pureza y patrón de proteínas (SDS-PAGE) se revisaron durante el desarrollo y tras las peticiones de las autoridades regulatorias durante la revisión de dossier. El límite para las Proteínas de Clase 1 se modificó de 13-25% a 17-25%. El límite para proteínas de Clase 3 se modificó de 20-55% a 29-55%. El límite para proteínas de Clase 4 se modificó de 7-15% a 2-11% y finalmente a 4-10%. El límite para 70kD (FrpB) se modificó de 1-12% al presente (> 0) pero  $\leq 5\%$ . La pureza general se modificó de  $\geq 55\%$  a  $\geq 67\%$ . Estos límites se aplicaron de manera retrospectiva a todos los estudios en curso y se utilizaron para la evaluación final de resultados de estabilidad.

<sup>4</sup> La Identidad cumple con la especificación si se confirma la presencia de los siguientes: Clase 1 P1.4; Clase 3; Clase 5 (Opc); LPS 3, 7, 9.








<sup>5</sup> Los límites de endotoxina se ajustaron de  $< 1 \times 10^4$  IU/ $\mu$ g proteína a  $< 2000$  IU/ $\mu$ g proteína y luego a  $< 2000$  IU/ $\mu$ g proteína con base en datos de aptitud del proceso y se aplicó de manera retrospectiva a todos los estudios en curso y se utilizó para la evaluación final de resultados de estabilidad.

<sup>6</sup> No había límites de especificación para el pH en vigencia. Se introdujo una nueva especificación de pH de 7,0-8,3 en abril de 2011 con base en los datos de aptitud del proceso y se aplicó retrospectivamente a los estudios en curso y se utilizaron para la evaluación final de resultados de estabilidad.

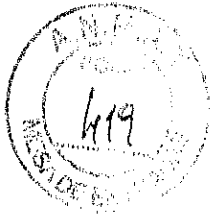
<sup>7</sup> Se detectaron anomalías en el patrón de banda para la Proteína 70kD para el Lote 02-027; la banda estaba ausente en los geles para los Lotes 02-028 y 02-029.

  
Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncio  
Director Técnico  
MN 14840

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado






**Conclusión**

Están disponibles datos satisfactorios a través de 36 meses para los lotes elaborados en el Edificio 11 (antes de la reforma), Edificio 11 (después de la reforma) y el Edificio 40, lo que da sustento a la vida útil de 36 meses para el granel concentrado estéril de OMV cuando se almacena a 2-8°C, protegido de la luz.. Los perfiles de estabilidad son comparables con el material del Edificio 11 (antes de la reforma). Además, el granel se puede almacenar a la temperatura acelerada de 25°C ± 2°C durante hasta 1 mes, sin un impacto significativo para la estabilidad del mismo.

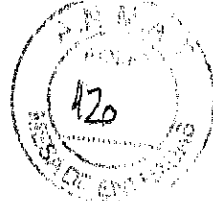


Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncio  
Director Técnico  
MN 14840



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado





# PRODUCTO TERMINADO

## 1) INTRODUCCIÓN GENERAL

### 1.1 Descripción y Composición del producto terminado

Bexsero® (Vacuna Meningocócica Multicomponente del grupo B, (4CMenB)) es una suspensión para inyección en jeringas prellenadas (PFS), que se administra por vía intramuscular, y contiene tres proteínas recombinantes (rp), vesículas de la membrana externa (OMV), y excipientes (cloruro de sodio, histidina, sacarosa, hidróxido de aluminio y agua para inyección), de acuerdo con lo enumerado en las tablas a continuación. Se hace notar que las secuencias de los antígenos de proteínas recombinantes se derivan de la cepa del serogrupo B de *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) que se producen en células de *Escherichia coli* por medio de la tecnología de ADN recombinante.

**Tabla 1 Componentes Activos del Producto Terminado**

Antígeno	Descripción
Proteína recombinante de fusión NHBA (rp287-953)	Proteína recombinante de fusión NHBA del serogrupo B de <i>N. meningitidis</i> . El NHBA (Antígeno de Unión a Heparina Neisserial o 287) se deriva de la Cepa NZ98/254 y se funde con la Proteína Accesoría 953, derivada de la Cepa 2996
Proteína recombinante NadA (rp961c)	Proteína recombinante NadA del serogrupo B de <i>N. meningitidis</i> . La NadA (adhesina Neisserial A o 961c) se deriva de la Cepa 2996
Proteína recombinante de fusión fHbp (rp936-741)	Proteína recombinante de fusión fHBP del serogrupo B de <i>N. meningitidis</i> . La fHBP (Proteína de Unión a factor H o 741) se deriva de la Cepa MC58 y se funde con la Proteína Accesoría 936, derivada de la cepa 2996
Vesículas de la membrana externa (OMV)	Vesículas de la membrana externa (OMV) de la Cepa NZ98/254 del serogrupo B de <i>N. meningitidis</i> medida como la cantidad de proteína total que contiene PorA P1.4

rp: proteína recombinante

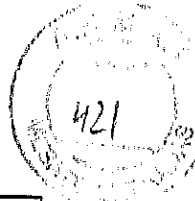
**Tabla 2 Composición de Bexsero**

Componente	Cantidad por dosis de 0,5 ml	Función	Referencia
Proteína recombinante de fusión NHBA	50 µg <sup>1</sup>	Activa	Interna
Proteína recombinante NadA	50 µg <sup>1</sup>	Activa	Interna
Proteína recombinante de fusión fHbp	50 µg <sup>1</sup>	Activa	Interna

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncio  
Director Técnico  
MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
Fam. Sergio Imirzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado





Vesículas de la membrana externa (OMV)	25 µg <sup>1,2</sup>	Activa	Interna
Hidróxido de aluminio	1,5 mg <sup>3</sup>	Adsorbente	Ph. Eur.
Cloruro de sodio	3,125 mg	Agente de ajuste de la tonicidad	Ph. Eur./USP
Sacarosa	10 mg	Agente de ajuste de la tonicidad	Ph. Eur.
Histidina	0,776 mg	Agente de Tamponamiento	Ph. Eur.
Agua para inyección	hasta 0,5 ml	Solvente	Ph. Eur./USP

Ph. Eur.: Farmacopea Europea; USP: Farmacopea de los Estados Unidos

<sup>1</sup> La cantidad total de concentración de proteína se calcula de manera individual para cada proteína. Las concentraciones blanco se cumplen de acuerdo con los valores de concentración de los graneles, que se determinan por medio de la valoración de proteínas de Ácido Bicincontínico (BCA).

<sup>2</sup> OMV se mide como la cantidad de contenido de proteínas total PorA P.1.4

<sup>3</sup> 1,5 mg de Hidróxido de aluminio corresponde a 0,5 mg de aluminio elemental.

### Excedentes

No se utilizaron excedentes en la elaboración de esta vacuna.

### Sobrellenado

Se incluye un sobrellenado de 0,1 ml en la jeringa para asegurar que se puedan extraer 0,5 ml.

### Cierre del Recipiente

La vacuna se proporciona en una jeringa de vidrio hidrolítico prellenada con 1 ml sin una aguja prefijada. Las jeringas se encuentran selladas con un tapón de émbolo y tip cap (tapa de la punta) de caucho de bromobutilo. Las jeringas pueden ser de tipo Cono Luer o Luer Lok.

## 1.2 Desarrollo Farmacéutico

### Componentes del producto terminado

El producto terminado consiste de cuatro principios activos (antígenos) adsorbidos sobre hidróxido de aluminio como una suspensión para inyección. La compatibilidad de los principios activos entre sí y con los excipientes en la formulación está demostrada mediante datos de estabilidad para el producto Terminado (ver Sección 9. Estabilidad).

### Principio Activo

Los principios activos utilizados en la elaboración de Bexsero se listan en la Tabla 3 a continuación.

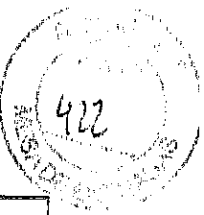
**Tabla 3 Principios Activos Usados en la Elaboración de Bexsero**

Principio Activo	Descripción
Proteína recombinante de fusión NHBA	Proteína de fusión Recombinante NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> (N. meningitidis) serogrupo B
Proteína recombinante NadA	NadA Recombinante de <i>N. meningitidis</i> serogrupo B

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jerencis  
Director Técnico  
MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Intizian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado





Proteína recombinante de fusión fHbp	proteína de fusión Recombinante fHBP de <i>N. meningitidis</i> serogrupo B
Vesículas de la membrana externa (OMV)	Vesículas de Membrana Externa de la cepa NZ98/254 de <i>N. meningitidis</i> , serogrupo B, medida como cantidad de proteína total que contiene PorA P1.4

fHBP: Proteína de Unión a factor H; NadA: adhesina A de Neisseria; NHBA: Antígeno de Unión a Heparina de Neisseria; OMV: Vesículas de Membrana Externa; rp: proteína recombinante;

Excipientes

Una lista de excipientes utilizados en la formulación del producto terminado, función, referencia compendial, y justificación para uso se proporcionan en la Tabla 4.

**Tabla 4 Excipientes Utilizados en Formulación de Bexsero**

Excipiente	Función	Concentración Final	Referencia Compendial	Justificación para Uso
Hidróxido de Aluminio	Adsorbente	3 mg/ml	Ph. Eur.	<p>El Hidróxido de Aluminio [Al(OH)<sub>3</sub>] es un coadyuvante/adsorbente bien conocido que ha sido utilizado en forma segura en formulaciones de vacuna por varios años. En Bexsero, la concentración Al(OH)<sub>3</sub> es 3 mg/ml para lograr una adsorción de ≥ 90% de todos los antígenos. Esta concentración corresponde a 0,5 mg/dosis de aluminio elemental, el cual está dentro de la dosis permitida de aluminio para vacunas humanas según Ph. Eur.<sup>1</sup></p> <p>El límite superior permitido de adsorbente de aluminio para inyección es de 1,25 mg de aluminio elemental, según la Guía de la Organización Mundial de la Salud<sup>2</sup> y 0,85 a 1,25 mg de aluminio, según CFR<sup>3</sup>.</p> <p>El grado de absorción de Al(OH)<sub>3</sub> para cada antígeno se evalúa por SDS-PAGE. Los datos de liberación y estabilidad producidos hasta la fecha para los lote es del producto terminado demuestran que la adsorción de los antígenos al Al(OH)<sub>3</sub> es ≥ 90%; este nivel de adsorción se mantiene a lo largo del período de caducidad del producto, cuando se mantiene a la temperatura recomendada de conservación de 2 a 8°C.</p>

Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Lucio Jeroncio  
 Director Técnico  
 MN 14640

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Director Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado



423

Histidina	Agente tampón	1,552 mg/ml	Ph. Eur.	El tampón de histidina se utiliza para ajustar el pH del producto terminado a $6,5 \pm 0,5$ , garantizando la adsorción del antígeno y la estabilidad del producto. El tampón es biocompatible y seguro. <sup>4</sup>
Cloruro de sodio	Agente de ajuste de la tonicidad	6,25 mg/ml	Ph. Eur./ USP	El cloruro de sodio se utiliza comúnmente para ajustar la tonicidad de preparaciones parenterales. Junto con sacarosa, se utiliza para obtener una preparación isotónica con una osmolalidad objetivo de 300 mOsm/kg.
Sacarosa	Agente de ajuste de la tonicidad	20 mg/ml	Ph. Eur.	Junto con cloruro de sodio, se utiliza para obtener una preparación isotónica con una osmolalidad objetivo de 300 mOsm/kg.
Agua para Inyección	Solvente	hasta 1 ml	Ph. Eur./ USP	No aplicable

CFR: Código de Regulaciones Federales; Ph. Eur.: European Pharmacopoeia; USP: United States Pharmacopoeia  
Por favor notar que el volumen por dosis es de 0,5 ml.

<sup>1</sup> Guía 6.3 "Vacunas para uso humano" de European Pharmacopoeia

<sup>2</sup> WHO, Requisitos para vacunas contra difteria, tétanos, pertussis y combinadas, en Series de Informes Técnicos 800, WHO, Ginebra, 1990, pp 87-179

<sup>3</sup> 21CFR 610.15: 45 Materiales Constituyentes. Componentes, Conservantes, Diluyentes, Coadyuvantes

<sup>4</sup> Vacuna que comprende adyuvantes de aluminio e histidina" 2003, Aplicación Internacional publicada bajo el tratado de cooperación de patente Organización Mundial de Propiedad Intelectual PCT/IB02/03495, WE 03/009869.

## 1.2 Producto Terminado

### Desarrollo de Formulación

Bexsero (Vacuna Meningocócica Multicomponente del grupo B (4CMenB)) es una suspensión para inyección en jeringa prellenada (PFS). Un resumen de los lotes utilizados en estudios de desarrollo clínico se proporciona en la Tabla 5 a continuación. Los detalles de la composición del lote se proporcionan en la Tabla 6 a continuación.

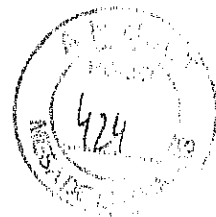
**Tabla 5 Resumen de Lotes de Estudios Clínicos**

Lote Clínico	Fase I	Fase II	Fase III	Utilizados en Estudio Clínico
V38D18N1	X	.	.	V72P5
W38D19N1		X	.	V72P6, V72P9, V72P4
X38D27N1	.	.	X	V72P10, V72P13, V72P12
X38D28N1	.	.	X	V72P13, V72P12E1, V72P13E1
X38D29N1	.	.	X	V72P13
090101	.	.	X	V72P13E2

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeronecic  
Director Técnico  
MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Sergio Imirtzian  
Asesor Regulatorio  
por Técnico - M.N. 11521  
Apoderado




**Tabla 6 Resumen de Composición de Formulaciones Clínicas**

Cantidad por dosis de 0,5 ml							
Componente	Composición actual	Lote V38D18N1 Fase I	Lote W38D19N1 Fase II	Lote X38D27N1 Fase III	Lote X38D28N1 Fase III	Lote X38D29N1 Fase III	Lote 090101 Fase III
Proteína recombinante de fusión NHBA	50 µg	- <sup>1</sup>	-	-	-	-	-
Proteína recombinante NadA	50 µg	-	-	-	-	-	-
Proteína recombinante de fusión fHbp	50 µg	-	-	-	-	-	-
Vesículas de la membrana externa (OMV)	25 µg	-	-	-	-	-	-
Hidróxido de Aluminio	1,5 mg	-	-	-	-	-	-
Cloruro de sodio	3,125 mg	3,125-3,625 mg	3,125-3,625 mg	-	-	-	-
Sacarosa	10 mg	6,25-12,5 mg	6,25-12,5 mg	-	-	-	-
Histidina	0,776 mg	-	-	-	-	-	-
WFI	hasta 0,5 ml	-	-	-	-	-	-

OMV: Proteína de Membrana Externa; rp: proteína recombinante; WFI: Agua para Inyección  
<sup>1</sup> (-) indica la misma composición que la formulación actual.

**Composición del producto terminado: Fase I frente a Fase II**

No hubo cambio en la composición de la vacuna para las Fases I y II, como se indica en la Tabla 6.

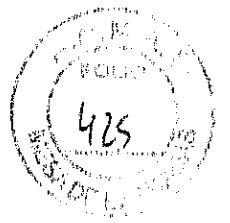
Composición del producto terminado: Fase II frente a Fase III

Como se informa en la Tabla 6, y se describe abajo, las diferencias entre la composición de la vacuna en Fase II y Fase III incluye cambios en las concentraciones de cloruro de sodio y sacarosa.

Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Lucio Jeroncio  
 Director Técnico  
 MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Sergio Mirtzian  
 Director Técnico de Asuntos Regulatorios  
 Director Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado





Composición del producto terminado: Composición de Fase III frente a Composición Comercial


La composición para la elaboración de lotes actuales de la vacuna es la misma que la utilizada para la elaboración de lotes clínicos de Fase III.

**Propiedades Fisicoquímicas y Biológicas**

Bexsero es un líquido opalescente (suspensión blanca) para inyección libre de conservantes, estéril. El pH del producto terminado es pH  $6,5 \pm 0,5$  para optimizar la adsorción de antígeno al adsorbente y para garantizar la estabilidad del producto. La osmolalidad varía desde 240 a 360 mOsm/kg para vacunas inyectables.

Se producen anticuerpos bactericidas en adultos, adolescentes, y lactantes. Los estudios clínicos han demostrado la seguridad y eficacia de esta vacuna contra la enfermedad meningocócica sistémica.

  
Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeronimo  
Director Técnico  
MN 14840

  
Novartis Argentina S.A.  
Dr. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

