

SDS-PAGE: Electroforesis en Gel de Poliacrilamida con Dodecil Sulfato de Sodio; UCL: Límite de Confianza Superior; TBT: A estudiar.
¹La Tasa de Adsorción también puede denominarse Porcentaje de Adsorción

Tabla 55 Plan de Prueba para Estudios de Estabilidad Acelerada y bajo Estrés sobre Lotes Frescos de Producto llenado a 25±2°C y 40±2°C

Prueba	Método	Especificación	Intervalos de Prueba (Meses)					
			0	0,5	1	3	6	
Aspecto	Visual	Líquido opalescente (suspensión blanca)	R	-	TBT	-	TBT	
Partículas Visibles	Visual	Cumple (ausencia de partículas visibles)	R	-	TBT	-	TBT	
pH	Potenciométrico	6,0-7,0	R	-	TBT	-	TBT	
Identidad	Inmunoblot	Proteína recombinante de fusión NHBA	Positiva	R	-	TBT	-	TBT
		Proteína recombinante NadA	Positiva	R	-	TBT	-	TBT
		Proteína recombinante de fusión fHbp	Positiva	R	-	TBT	-	TBT
		Vesículas de la membrana externa (OMV)	Positiva	R	-	TBT	-	TBT
Contenido de Endotoxina	Cromogénico LAL	< 9600 IU/ml	R	-	TBT	TBT	TBT	
Tasa de absorción ¹	SDS-PAGE	≥ 90%	R	-	TBT	-	TBT	
Inmunogenecidad (CD-1 MDRP)	ELISA	Proteína recombinante de fusión NHBA	UCL ≥ 1,0 RP ≥ 0,5	R	TBT	TBT	TBT	TBT
		Proteína recombinante NadA	UCL ≥ 1,0 RP ≥ 0,5	R	TBT	TBT	TBT	TBT
		Proteína recombinante de fusión fHbp	UCL ≥ 1,0 RP ≥ 0,5	R	TBT	TBT	TBT	TBT
	ELISA	Vesículas de la membrana externa (OMV)	UCL ≥ 1,0 RP ≥ 0,5	R	TBT	TBT	TBT	TBT
Esterilidad	Inoculación Directa	Estéril	R	-	-	-	TBT	

ELISA: Enzimoimmunoensayo; IU: Unidades Internacionales; LAL: Lisado de Amebocitos de Limulus; OMV: Vesículas de la Membrana Externa; R: Los resultados informados son de liberación; rp: proteína recombinante; RP: Potencia Relativa; SDS-PAGE: Electroforesis en Gel de Poliacrilamida con Dodecil Sulfato de Sodio; UCL: Límite de Confianza Superior; TBT: A estudiar.

¹La Tasa de Adsorción también puede denominarse Porcentaje de Adsorción

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

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



Resultados

Se presentan a continuación las tablas que contienen los datos de estabilidad.


Novartis Argentina
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


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

**NOVARTIS**Tabla 56 **Resultados de Estabilidad a Largo Plazo para el Lote de Ensayo Clínico de Fase III X38D27N1, cuando se almacena a 2-8°C**

Pruebas	Límites	Tiempo 0	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses	18 Meses	24 Meses	35 Meses	36 Meses	37 Meses	48 Meses
Identidad, Proteína recombinante de fusión NHBA	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	NR	Positiva	NR	Positiva
Identidad, Proteína recombinante NadA	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	NR	Positiva	NR	Positiva
Identidad, Proteína recombinante de fusión fHbp	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	NR	Positiva	NR	Positiva
Identidad, Vesículas de la membrana externa (OMV)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	NR	Positiva	NR	Positiva
Aspecto	Líquido opalescente (suspensión blanca)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	NR	Cumple	NR	Cumple
pH	6,0-7,0	6,6	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	NR	6,8	NR	6,8
Tasa de Adsorción	≥ 90%	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	NR	> 90	NR	> 90
Endotoxina	< 10,000 IU/ml	849	875	2425	227	1680	1580	9930/2880 ²	NR	4410	NR	1950
Inmunogenicidad, Proteína recombinante de fusión NHBA	≥ 220 MEU/ml ¹	571	NR	770	NR	677	NR	675	1381	405	704	883 ⁴
Inmunogenicidad, Proteína recombinante NadA	≥ 191 MEU/ml ¹	593	NR	525	NR	611	NR	438	635	268	502	504
Inmunogenicidad, Proteína recombinante de fusión fHbp	≥ 687 MEU/ml ¹	974	NR	1258	NR	2172	NR	872	1583	1134	1214	1622
Inmunogenicidad, Vesículas de la membrana externa (OMV)	≥ 19542 MEU/ml ¹	44408	NR	50426	NR	36776	NR	31556	48753	43757 ³	481614	38621
Esterilidad	Estéril	Estéril	NR	NR	NR	NR	NR	Estéril	NR	Estéril	NR	Estéril

IU: Unidades Internacionales; MEU: Unidades ELISA de Ratón; NR= No requerido; rp: proteína recombinante; La identidad se lleva a cabo via Western blotting y la inmunogenicidad via ELISA.

¹Los límites de Inmunogenicidad para estudios de estabilidad (Proteína recombinante de fusión NHBA ≥ 14196 EU/ml) se establecieron en Diciembre de 2010 para el método original in vivo. Posteriormente se modificaron a los límites indicados en la tabla de arriba. Los límites se aplicaron retrospectivamente y son los límites utilizados para evaluar los datos en la tabla.²Para los lotes X38D27N1 y X38D28N1, se observaron resultados fuera de la tendencia para endotoxina. Si bien la endotoxina no es una prueba de indicación de estabilidad, se llevó a cabo una prueba adicional a 28 meses; esta prueba se extendió también al Lote X38D29N1. Los resultados fuera de tendencia no se confirmaron y los valores resultantes estuvieron alineados con los resultados a tiempo cero.³Resultado obtenido después de la segunda inmunización. Debido a un resultado de prueba inválido la muestra de los 36 meses se estudió a los 38 meses.⁴Resultado obtenido después de la segunda inmunización. Debido a un resultado de prueba inválido la muestra de los 48 meses se estudió a los 50 meses.

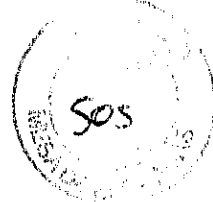
Novartis Argentina S.A.

Ram. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 11521

Apoderado

Dr. Lucio Jeronico
Director Técnico
M.N. 14840

Pruebas	Límites	Tiempo 0	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses	18 Meses	24 Meses	35 Meses	36 Meses	37 Meses	48 Meses
Identidad, Proteína recombinante de fusión NHBA	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	NR	Positiva	NR	Positiva
Identidad, Proteína recombinante NadA	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	NR	Positiva	NR	Positiva
Identidad, Proteína recombinante de fusión fHbp	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	NR	Positiva	NR	Positiva
Identidad, Vesículas de la membrana externa (OMV)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	NR	Positiva	NR	Positiva
Aspecto	Líquido opalescente (suspensión blanca)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	NR	TBD	NR	TBD
pH	6,0-7,0	6,6	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	NR	6,8	NR	6,8
Tasa de Adsorción	≥ 90%	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	NR	> 90	NR	> 90
Endotoxina	< 10,000 IU/ml	1350	610	960	5830	2145	1920	8080/2250 ²	NR	3240	NR	3730
Inmunogenicidad, Proteína recombinante de fusión NHBA	≥ 220 MEU/ml ¹	723	NR	660	NR	449	NR	335	967	576	565	1250
Inmunogenicidad, Proteína recombinante NadA	≥ 191 MEU/ml ¹	700	NR	491	NR	764	NR	285	438	265	347	671
Inmunogenicidad, Proteína recombinante de fusión fHbp	≥ 687 MEU/ml ¹	1094	NR	833	NR	1712	NR	749	1840	916	993	2029
Inmunogenicidad, Vesículas de la membrana externa (OMV)	≥ 19542 MEU/ml ¹	47949	NR	44321	NR	40956	NR	21548	358	4758	2697	5619
Esterilidad	Estéril	Estéril	NR	NR	NR	NR	NR	Estéril	NR	Estéril	NR	Estéril

IU: Unidades Internacionales; MEU: Unidades ELISA de Ratón; NR= No requerido; rp: proteína recombinante;

Los resultados de liberación sirven como Resultados de Tiempo 0.

La identidad se lleva a cabo via Western blotting y la inmunogenicidad via ELISA.

Se ajustan límites de inmunogenicidad y se aplican retrospectivamente luego del punto de tiempo de 24 meses.

¹Los límites de inmunogenicidad para estudios de estabilidad (Proteína recombinante de fusión NHBA ≥ 146 EU/ml; Proteína recombinante NadA ≥ 121 EU/ml; Proteína recombinante de fusión fHbp ≥ 524 EU/ml; Vesículas de la membrana externa (OMV) ≥ 14196 EU/ml) se establecieron en Diciembre de 2010 para el método original in vivo. Posteriormente se modificaron a los límites indicados en la tabla de arriba. Los límites se aplicaron retrospectivamente y son los límites utilizados para evaluar los datos en la tabla.

² Para los lotes X38D27N1 y X38D28N1, se observaron resultados fuera de la tendencia para endotoxina. Si bien la endotoxina no es una prueba de indicación de estabilidad, se llevó a cabo una prueba adicional a 28 meses; esta prueba se extendió también al Lote X38D29N1. Los resultados fuera de tendencia no se confirmaron y los valores resultantes estuvieron alineados con los resultados a tiempo cero.

³ Resultado obtenido después de la segunda inmunización. Debido a un resultado de prueba inválido la muestra de los 36 meses se estudió a los 38 meses.

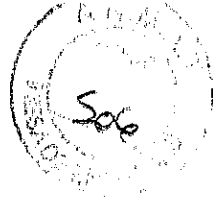


Tabla 58 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo para el Lote de Ensayo Clínico de Fase III X38D29N1, cuando se almacena a 2-8°C

Pruebas	Límites	Tiempo 0	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses	18 Meses	24 Meses	35 Meses	36 Meses	37 Meses	48 Meses
Identidad, Proteína recombinante de fusión NHBA	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	NR	Positiva	NR	Positiva
Identidad, Proteína recombinante NadA	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	NR	Positiva	NR	Positiva
Identidad, Proteína recombinante de fusión fHbp	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	NR	Positiva	NR	Positiva
Identidad, Vesículas de la membrana externa (OMV)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	NR	Positiva	NR	Positiva
Aspecto	Líquido opalescente (suspensión blanca)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	NR	Cumple	NR	Cumple
pH	6,0-7,0	6,6	6,6	6,7	6,7	6,8	6,8	6,7	NR	6,8	NR	6,8
Tasa de Adsorción	≥ 90%	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	NR	> 90	NR	> 90
Endotoxina	< 10,000 IU/ml	2675	1550	3345	368	4080	2260	4100/2890 ²	NR	2850	NR	3135
Inmunogenicidad, Proteína recombinante de fusión NHBA	≥ 220 MEU/ml ¹	752	NR	1042	NR	580	NR	415	608	752	256	518
Inmunogenicidad, Proteína recombinante NadA	≥ 191 MEU/ml ¹	817	NR	1030	NR	418	NR	247	422	494	348	320
Inmunogenicidad Proteína recombinante de fusión fHbp	≥ 687 MEU/ml ¹	1292	NR	1532	NR	1050	NR	613 ³	1358	1649	730	1313
Inmunogenicidad Vesículas de la membrana externa (OMV)	≥ 19542 MEU/ml ¹	75196	NR	63159	NR	37294	NR	17899 ³	30441	33554 ⁴	33430 ⁵	42290
Esterilidad	Estéril	Estéril	NR	NR	NR	NR	NR	Estéril	NR	Estéril	NR	Estéril

IU: Unidades Internacionales; MEU: Unidades ELISA de Ratón; NR= No requerido; rp: proteína recombinante;

Los resultados de liberación sirven como Resultados de Tiempo 0. La identidad se lleva a cabo vía Western blotting y la inmunogenicidad vía ELISA.

¹Los límites de Inmunogenicidad para estudios de estabilidad (Proteína recombinante de fusión NHBA ≥ 146 EU/ml; Proteína recombinante NadA ≥ 121 EU/ml; Proteína recombinante de fusión fHbp ≥ 524 EU/ml, Vesículas de la membrana externa (OMV) ≥ 14196 EU/ml) se establecieron en Diciembre de 2010 para el método original in vivo. Posteriormente se modificaron a los límites indicados en la tabla de arriba. Los límites se aplicaron retrospectivamente y son los límites utilizados para evaluar los datos en la tabla.

² Para los lotes X38D27N1 y X38D28N1, se observaron resultados fuera de la tendencia para endotoxina. Si bien la endotoxina no es una prueba de indicación de estabilidad, se llevó a cabo una prueba adicional a 28 meses; esta prueba se extendió también al Lote X38D29N1. Los resultados fuera de tendencia no se confirmaron y los valores resultantes estuvieron alineados con los resultados a tiempo cero.

³Tras la aplicación retrospectiva de los nuevos límites de inmunogenicidad, se produjo un resultado fuera de especificación; sin embargo, el lote cumple la especificación de estabilidad propuesta a tiempos posteriores.

⁴Resultado obtenido después de la segunda inmunización. Debido a un resultado de prueba inválido la muestra al punto de tiempo de 36 meses se estudió a los 38 meses.



Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imrtzian
 Ger. de Asuntos Regulatorios
 Director Técnico - M.N. 17521
 Apoderado

Dr. Lucio Jeronici
 Director Técnico
 MN 14840

Tabla 59 Resultados de Estabilidad Acelerada para Lotes de Ensayo Clínico de Fase III X38D27N1, X38D28N1, y X38D29N1, cuando se almacenan a 25 ± 2°C

Pruebas	Límites	LOTE X38D27N1			LOTE X38D28N1			LOTE X38D29N1		
		Tiempo 03 Meses	6 Meses	Tiempo 0	3 Meses	6 Meses	Tiempo 0	3 Meses	6 Meses	
Identidad, Proteína recombinante de fusión NHBA	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Identidad, Proteína recombinante Nada	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Identidad, Proteína recombinante de fusión fHbp	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Identidad, Vesículas de la membrana externa (OMV)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Aspecto	Líquido opalescente (suspensión blanca)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	
pH	6,0-7,0	6,6	6,8	6,6	6,8	6,6	6,8	6,8	6,8	
Tasa de Adsorción	≥ 90%	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	
Endotoxina	< 10,000 IU/ml	849	3910	1350	2665	2675	3060	5310	5310	
Inmunogenicidad, Proteína recombinante de fusión NHBA	≥ 220 MEU/ml ¹	571	1004	723	667	752	683	643	643	
Inmunogenicidad, Proteína recombinante Nada	≥ 191 MEU/ml ¹	593	523	700	505	817	439	300	300	
Inmunogenicidad, Proteína recombinante de fusión fHbp	≥ 687 MEU/ml ¹	974	2010	1094	1870	1292	1709	1748	1748	
Inmunogenicidad, Vesículas de la membrana externa (OMV)	≥ 19542 MEU/ml ¹	44408	26517	47949	49148	75196	36912	22551	22551	

IU: Unidades Internacionales; MEU: Unidades ELISA de Ratón;

Los resultados de liberación sirven como Resultados de Tiempo 0.

La identidad se lleva a cabo via Western blotting y la Inmunogenicidad via ELISA.

¹ Los límites de inmunogenicidad para los estudios de estabilidad (Proteína recombinante de fusión NHBA ≥ 146 EU/ml; Proteína recombinante Nada ≥ 121 EU/ml; Proteína recombinante de fusión fHbp ≥ 524 EU/ml; Vesículas de la membrana externa (OMV) ≥ 14196 EU/ml) se establecieron en diciembre de 2010 después que el estudio estaba finalizado y se aplicaron retrospectivamente. En noviembre de 2011 se modificó una petición de cambio para revisar los límites adicionalmente como se indica en la tabla de arriba. Estos límites nuevos se aplicaron retrospectivamente.

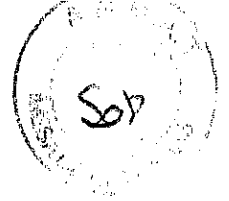


Tabla 60 Resultados de Estabilidad Acelerada para Lotes de Ensayo Clínico de Fase III X38D27N1, X38D28N1, y X38D29N1, cuando se almacenan a 40 ± 2°C

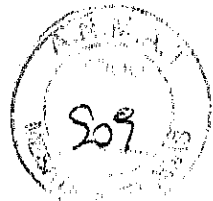
Pruebas	Límites	LOTE X38D27N1				LOTE X38D28N1				LOTE X38D29N1			
		Tiempo 0	1 Mes	2 Meses	Tiempo 0	1 Mes	2 Meses	Tiempo 0	1 Mes	2 Meses	Tiempo 0	1 Mes	2 Meses
Identidad, Proteína recombinante de fusión NHBA	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Identidad, Proteína recombinante NadA	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Identidad, Proteína recombinante de fusión fHbp	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Identidad, Vesículas de la membrana externa (OMV)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Aspecto	Líquido opalescente (suspensión blanca)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH	6,0-7,0	6,6	6,8	6,8	6,6	6,8	6,6	6,8	6,8	6,6	6,8	6,6	6,8
Tasa de Adsorción	≥ 90%	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90
Endotoxina	< 10,000 IU/ml	849	4395	2730	1350	2150	1900	4530	2435	2675	4530	2435	2435
Inmunogenicidad, Proteína recombinante de fusión NHBA	≥ 220 MEU/ml ¹	571	499	510	723	550	304	471	500	752	471	500	500
Inmunogenicidad, Proteína recombinante NadA	≥ 191 MEU/ml ¹	593	252	229	700	359	97	305	284	817	305	284	284
Inmunogenicidad, Proteína recombinante de fusión fHbp	≥ 687 MEU/ml ¹	974	2400	4365	1094	4201	2631	3629	4900	1292	3629	4900	4900
Inmunogenicidad, Vesículas de la membrana externa (OMV)	≥ 19542 MEU/ml ¹	44408	36434	45202	47949	30823	19608	20565	24917	75196	20565	24917	24917

IU: Unidades Internacionales; MEU: Unidades ELISA de Raton;

Los resultados de liberación sirven como Resultados de Tiempo 0.

La identidad se lleva a cabo vía Western blotting y la inmunogenicidad vía ELISA.

¹ Los límites de inmunogenicidad para los estudios de estabilidad (Proteína recombinante de fusión NHBA ≥ 146 EU/ml; Proteína recombinante de fusión fHbp ≥ 524 EU/ml; Vesículas de la membrana externa (OMV) ≥ 14196 EU/ml) se establecieron en diciembre de 2010 después que el estudio estaba finalizado y se aplicaron retrospectivamente. En noviembre de 2011 se abrió la petición de cambio para revisar los límites adicionalmente como se indica en la tabla de arriba. Estos límites nuevos se aplicaron retrospectivamente.



Conclusión

Los resultados para los tres lotes de consistencia/ensayo clínico de Fase III cumplieron todas las especificaciones a través de la vida útil de 24 meses, cuando se almacenan a 2-8°C. Los tres lotes demostraron buena estabilidad térmica a temperaturas elevadas.


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


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

Evaluación de Seguridad de los Agentes Adventicios

1. Materiales de Origen Biológico

La Vacuna Multicomponente contra el Meningococo B, Bexsero (4CMenB) se proporciona como una suspensión para inyección. La vacuna está compuesta de tres antígenos de proteínas recombinantes (Proteína NadA, y Proteínas de Fusión NHBA y fHbp), fabricada por Sandoz; y OMV, fabricada por Novartis Vaccines & Diagnostics (NVD). Los antígenos son adsorbidos a Hidróxido de Aluminio. Todas las materias primas de origen animal o humano utilizadas en la fabricación del producto (comenzando con los bancos de semillas maestra) se enumeran a continuación.

Tabla 1 Materiales de Origen Biológico

Materia Prima	Especies/Tejidos	País de Origen
Medio de cultivo para crecimiento bacteriano	Leche bovina ¹	Nueva Zelanda
Medio de cultivo para crecimiento bacteriano	Leche bovina ¹	Australia, Nueva Zelanda, EE.UU.
	Páncreas porcino y otros tejidos porcinos cat. III (B)	Canadá, EE.UU.
	Cabello humano	China
Clorhidrato de L-cisteína	Cabello humano	China, India
Medio de cultivo para crecimiento bacteriano	Leche bovina ¹	Nueva Zelanda
Medio de cultivo para crecimiento bacteriano	Leche bovina ¹	Nueva Zelanda
	Cat. porcina III	Canadá, EE.UU.
Desoxicolato de sodio ²	Bilis bovina	Colombia ³ , Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina, y Australia, Nueva Zelanda ⁴
Resina cromatografía	Leche bovina ¹	EE. UU.
Colorante blanco	Grasa bovina	Canadá, EE.UU.

¹ La leche bovina se obtiene de animales sanos en las mismas condiciones que la leche recolectada para el consumo humano.

² Con Certificado de Idoneidad, emitido por la Dirección Europea de Calidad de Medicamentos, fabricado por Merck KGaA. La bilis bovina actualmente se obtiene de los países identificados en la tabla. Sin embargo, en el pasado, el material se podría haber obtenido de otros países identificados en las revisiones pertinentes del certificado de idoneidad.


³ Colombia ya no es una fuente de desoxicolato; sin embargo, el stock que contiene desoxicolato proveniente de este país aún permanece en el inventario.

⁴ Nueva Zelanda se ha agregado como una fuente adicional de desoxicolato y se ha emitido un nuevo Certificado de Idoneidad para reflejar el cambio.

2. Agentes Adventicios No-virales

2.1 Origen Microbiano (Bacteriano y Fúngico)

El producto final es una suspensión estéril. El ingreso de organismos microbianos en el proceso está limitado por el diseño del proceso y del equipo: el uso de instalaciones y de equipos validados con los


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

métodos de limpieza y esterilización establecidos y capacitación apropiada del personal. Los componentes del medio son estériles: las soluciones son generalmente estériles o filtradas para reducir la carga biológica antes de su uso. La carga biológica y los controles de esterilidad están vigentes en los estados de producción correspondientes.

2.2 Agentes de Encefalopatía Espongiforme (TSE) Transmisibles

El riesgo específico de transmitir TSE mediante la vacuna Bexsero ha sido evaluado por Novartis conforme a los requerimientos de la "Nota para la Pauta de minimización del riesgo de transmitir agentes de encefalopatía espongiforme animal mediante productos medicinales humanos y veterinarios" de Europa (EMEA/410/01 Rev. 3) adoptado por el CPMP y CVMP.

Se ha minimizado el uso de materiales derivados de rumiantes y humanos en la producción de la vacuna Bexsero. Aquellos escasos materiales utilizados derivados de rumiantes cumplen con los requerimientos de la EMEA/410/01 Rev.3, y están siendo monitoreados de cerca a través del sistema de administración de proveedores de Novartis. Por lo tanto, Novartis Vaccines and Diagnostics ha determinado que no existe riesgo de transmitir TSE a través de la vacuna Bexsero.

3. Agentes Adventicios Virales

No se utilizan líneas celulares humanas o animales en la fabricación de Bexsero. Los principios activos se producen mediante fermentación bacteriana en medios modificados químicamente. Por lo tanto, no se encuentra presente ningún sustrato para la replicación viral en el proceso de fabricación. La Compañía ha considerado la posibilidad de que los materiales de partida utilizados en el proceso de fabricación introduzcan virus adventicios en el producto, enfocándose en esas materias primas de origen humano o animal como fuentes potenciales de virus adventicios.

Semillas:

El sistema de expresión de célula huésped para las proteínas recombinantes es una cepa celular *Escherichia coli* bien establecida comercialmente. La selección de la línea celular procariota como el sistema de expresión para las proteínas recombinantes y la producción de OMV reduce de manera significativa la necesidad de sustratos para la extensa prueba de bancos de sustratos de células para determinar la presencia de contaminantes endógenos y adventicios, tales como virus, que se requiere para los productos biológicos derivados de líneas celulares humanas y animales. Los bancos celulares microbianos se prueban para determinar la pureza, identidad y estabilidad de la construcción genética y la presencia de contaminantes.

El medio de cultivo de célula utilizado para la producción de bancos de semillas Maestra y de Trabajo para la Cepa NZ 98/254 del serogrupo B de *Neisseria meningitidis* se esterilizan con anterioridad a su uso.

Materias Primas:

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

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


Los polvos de base del medio de cultivo, desoxicolato y la resina de cromatografía enumerados en la Tabla 1 están sujetos a condiciones de procesamiento de sus fabricantes que son conocidos por inactivar al virus.

Se provee de los certificados de idoneidad (certificados R1-CEP 2001-331-Rev 00 y R1-CEP 2000-383-Rev 01) para el desoxicolato de sodio emitidos por la Autoridad Europea (Dirección Europea de Calidad de Medicamentos). Este material, derivado de la bilis bovina, es un reactivo usado para la inactivación de la cepa NZ 98/254 del serogrupo B de *Neisseria meningitidis* y para formar las vesículas de la membrana externa (OMV). Este es el único material de origen rumiante usado en la elaboración de Bexsero que requiere un certificado de idoneidad de Ph. Eur.


Dada la naturaleza y el control de materiales biológicos utilizados durante la fabricación de Bexsero, Novartis Vaccines and Diagnostics determinó que existe un riesgo insignificante de introducir agentes adventicios virales durante el proceso de elaboración de Bexsero.

4. Conclusión

La Compañía confía en que el riesgo de TSE o agentes adventicios virales está minimizado en la elaboración de la vacuna Bexsero.



Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
M.N. 14840



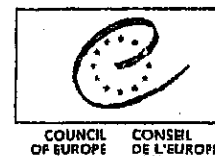
Novartis Argentina S.A.
Sergio Imirtzjan
Director de Asuntos Regulatorios
Director Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ed m

European Directorate for the
Quality of Medicines & HealthCare

Certification of Substances Division



COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE

**Certificate of suitability
No. R1-CEP 2001-331-Rev 00**

- 1 *Name of the substance:*
2 **DEOXYCHOLIC ACID AND ITS DERIVATIVES**
3 Product codes: 2808, 2316, 2317, 2828, 2007, 2015 and 2318
- 4 *Name of holder:*
5 **PRODOTTI CHIMICI E ALIMENTARI S.P.A**
6 Via Novi 78
7 Italy-15060 Basaluzzo, Alessandria
- 8 *Site(s) of production:*
9 **PRODOTTI CHIMICI E ALIMENTARI S.P.A**
10 Via Novi 78
11 Italy-15060 Basaluzzo, Alessandria

12 **THIS CERTIFICATE SUPERSEDES THE PREVIOUS CERTIFICATE**
13 **R0-CEP 2001-331-REV 02**


14 After examination of the information provided on the origin of raw material(s) and type of
15 tissue(s) used and on the manufacturing process for this substance on the site(s) of
16 production mentioned above, we certify that the substance **DEOXYCHOLIC ACID AND**
17 **ITS DERIVATIVES** meets the criteria described in the current version of the monograph
18 Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies
19 no. 1483 of the European Pharmacopoeia, current edition including supplements.


20 — country(ies) of origin of source materials: Australia, Argentina, Brazil,
21 Colombia, Pakistan, Paraguay,
22 Uruguay, United States of
23 America, Panama, Chile, Costa
24 Rica, Nigeria, Nicaragua and India
25 — nature of animal tissues used in manufacture: Bovine bile

26 The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the
27 quality, safety or efficacy of the substance, or that may alter the risk of transmitting
28 animal spongiform encephalopathy agents.

29 Manufacture of the substance shall take place in accordance with a suitable quality
30 assurance system such as GMP, and in accordance with the dossier submitted.

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
Internet: <http://www.edqm.eu>


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


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



- 31 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.
- 32 The certificate is valid provided there has been no deterioration in the TSE status of the
- 33 country(les) of origin of the source material.
- 34 This certificate is renewed from 21 June 2007 according to the provisions of Resolution
- 35 AP-CSP (93) 5 as amended, and of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC
- 36 and any subsequent amendment, and the related guidelines.
- 37 This certificate has:
- 38 lines.

Dr. A. ARTIGES
 Director of EDQM & HealthCare

Strasbourg, 5 June 2007

DECLARATION OF ACCESS (to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)

Prodotti Chimici E Alimentari S.p.A., as holder of the certificate of suitability
R1-CEP 2001-331-Rev 00 for DEOXYCHOLIC ACID AND ITS DERIVATIVES

hereby authorises **Merck KGaA, Frankfurter Str., 250, 64293 Darmstadt, Germany**
(name of the pharmaceutical company)

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following
 Marketing Authorisation(s): *(name of product(s) and marketing number(s), if known)*

For microbiological media

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier
 have been made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature (of the CEP holder):
24 LUG. 2007

PRODOTTI CHIMICI E ALIMENTARI S.p.A.
 Managing Director
(Adamo Pichini)

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)
 Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
 Internet : <http://www.edqm.eu>

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

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

