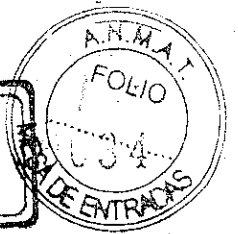
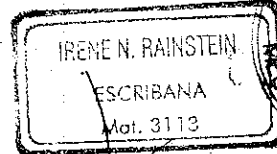


Ministry of HEALTH, WELFARE and SPORT
CIBG
P.O. Box 16114
2500 BC The Hague
THE NETHERLANDS



Certificate of a Pharmaceutical Product¹

This certificate conforms to the format recommended by the
World Health Organization.
(*Explanatory Notes and General Instructions attached*)

Exporting (certifying) country: The Netherlands No. of Certificate: 11.14.93
Importing (requesting) country: Argentina

1. Name and dosage form of product

Inactivated Poliomyelitis Vaccine – Trivalent, suspension for injection.

1.1 Active ingredient(s)² and amount(s) per unit dose³.
For complete composition including excipients see attached.

Inactivated poliomyelitis virus type 1 (40 D-antigen units), Inactivated poliomyelitis virus type 2 (8 D-antigen units), Inactivated poliomyelitis virus type 3 (32 D-antigen units) per single human dose.

1.2 Is this product licensed to be placed on the market for use in The Netherlands?⁴

(a) yes (b) application pending: no

1.3 Is this product on the market in The Netherlands? yes

If the answer to 1.2 (a) or 1.2 (b) is yes, continue with section 2A and omit section 2B;
If the answer to 1.2 (a) or 1.2 (b) is no, omit section 2A and continue with section 2B.⁵

2A.1 Number of product licence⁶ and date of issue:

RVG 17642, issued on 2 December 1993

2A.2 Product licence holder (name and address):

*Bilthoven Biologicals B.V.
Antonio van Leeuwenhoeklaan 9 - 13
3721 MA Bilthoven*

2A.3 Status of product licence holder⁷: a (key in appropriate category as defined in note 7)

2A.3.1 For categories b and c the name and address of the manufacturer producing the dosage form is:⁸

N.a.

2A.4 Is summary basis of approval appended?⁹ no

2A.5 Is officially approved product information, complete and consonant with the licence, attached? Yes¹⁰

2A.6 Applicant for certificate, if different from licence holder (name and address)¹¹:

N.a.

3. Does the Netherlands' certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced?

Yes¹²

if no, or not applicable proceed to question 4

3.1 Periodicity of routine inspections (years): 3

3.2 Has the manufacture of this type of dosage form been inspected?

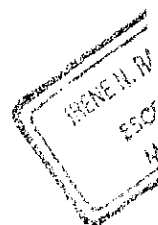
yes

3.3. Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization?¹⁴

yes¹³

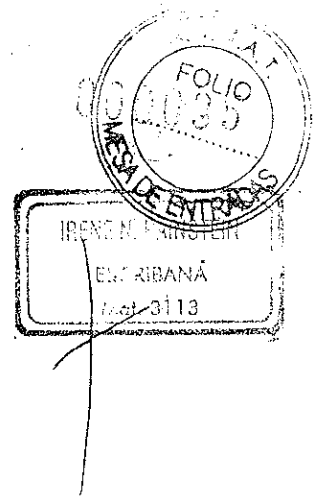
4. Does the information submitted by the applicant satisfy the Netherlands' certifying authority on all aspects of the manufacture of the product?¹⁵

yes



Address of certifying authority:

Ministry of Health, Welfare and Sport
CIBG
P.O. Box16114
2500 BC The Hague,
The Netherlands
tel. : +31 70 340 6624
fax : +31 70 340 7426



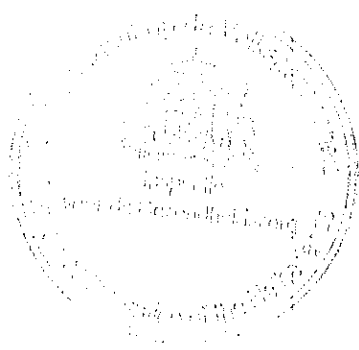
Name of authorized person:

O. Jellema, Pharmacist

Signature:

Stamp and date:

29 OKT 2012



Handwritten notes and a small rectangular stamp with the word 'REIN' and numbers '4A' and '13'.

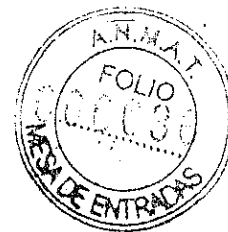
General Instructions

1. Please refer to the guidelines for full instructions on how to complete this form and information on the implementation of the scheme.
2. The forms are suitable for generation by computer. They should always be submitted in type face.
3. Additional sheets should be appended, as necessary, to accommodate remarks and explanations.

Explanatory Notes

- ¹ This certificate, which is in the format recommended by WHO, establishes the status of the pharmaceutical product and of the applicant for the certificate in the exporting country. It is for a single product only since manufacturing arrangements and approved information for different dosage forms and different strengths can vary.
- ² Use, wherever possible, international nonproprietary names (INNs) or national nonproprietary names.
- ³ The formula (complete composition) of the dosage form should be given on the certificate or be appended.
- ⁴ When applicable, append details of any restriction applied to the sale, distribution or administration of the product that is entered into the product licence.
- ⁵ Sections 2A and 2B are mutually exclusive.
- ⁶ Indicate, when applicable, if the licence is provisional, or the product has not yet been approved.
- ⁷ Specify whether the person responsible for placing the product on the market:
 - (a) manufactures the dosage form;
 - (b) packages and/or labels a dosage form manufactured by an independent company; or
 - (c) is involved in none of the above.
- ⁸ This information can only be provided with the consent of the product licence holder or, in the case of non-registered products, the applicant. Non-completion of this section (2A.3.1) indicates that the party concerned has not agreed to inclusion of this information.
It should be noted that information concerning the site of production is part of the product licence. If the production site is changed, the licence has to be updated or it is no longer valid.
- ⁹ This refers to the document, prepared by some national regulatory authorities, that summarizes the technical basis on which the product has been licensed.
- ¹⁰ This refers to product information approved by the competent national regulatory authority, such as Summary Product Characteristics (SPC).
- ¹¹ In this circumstance, permission for issuing the certificate is required from the product licence holder. This permission has to be provided to the authority by the applicant.
- ¹² Please indicate the reason that the applicant has provided for not requesting registration:
 - a) the product has been developed exclusively for the treatment of conditions -- particularly tropical diseases -- not endemic in the country of export.
 - b) the product has been reformulated with a view to improving its stability under tropical conditions.
 - c) the product has been reformulated to exclude excipients not approved for use in pharmaceutical products in the country of import.
 - d) the product has been reformulated to meet a different maximum dosage limit for an active ingredient.
 - e) any other reason, please specify.
- ¹³ Not applicable means the manufacture is taking place in a country other than that issuing the product certificate and inspection is conducted under the aegis of the country of manufacture.
- ¹⁴ The requirements for good practices in the manufacture and quality control of drugs referred to in the certificate are those included in the report of the Thirty-second Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (WHO Technical Report Series No. 823, 1992). Recommendations specifically

IRENE N. RAINSTEIN
ESCRIBANA
No. 3113



applicable to biological products have been formulated by the WHO Expert Committee on Biological Standardization and are published in the WHO Technical Report Series.

¹⁵ This section is to be completed when the product licence holder or applicant conforms to status (b) or (c) as described in note 7 above. It is of particular importance when foreign contractors are involved in the manufacture of the product. In these circumstances the applicant should supply the certifying authority with information to identify the contracting parties responsible for each stage of manufacture of the finished dosage form, and the extent and nature of any controls exercised over each of these parties.

IREN
A
113

Composition

One human dose of 0.5 ml IPV contains the ingredients listed in Table 1.

Table 1 Composition of one human dose of IPV

Name ingredient	Amount per human dose	Function	Reference to their quality
Inactivated poliomyelitis virus type 1	40 D-antigen units	drug substance	Ph. Eur.
Inactivated poliomyelitis virus type 2	8 D-antigen units	drug substance	Ph. Eur.
Inactivated poliomyelitis virus type 3	32 D-antigen units	drug substance	Ph. Eur.
2-Phenoxyethanol	2.5 mg	preservative	Ph. Eur.
Formaldehyde	12.5 µg	stabiliser / preservative	Ph. Eur.
Medium 199	0.1 ml*	vehicle substance	In house specification, see 3.2.P.4.1 Specifications
Concentrated sodium phosphate buffer	0.01 ml**	vehicle substance	In house specification, see 3.2.P.4.1 Specifications
Concentrated dilution fluid	0.04 ml***	vehicle substance	In house specification, see 3.2.P.4.1 Specifications
Water for injection	Added to 0.5 ml	solvent	Ph. Eur.

* This amount depends on the concentration of the drug substances. The amount given here is the maximum possible amount

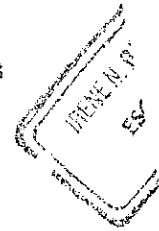
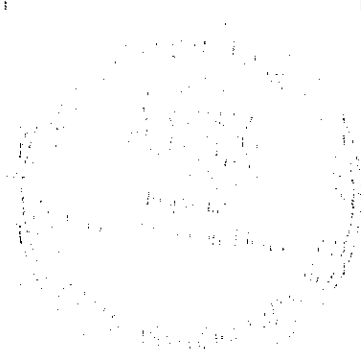
** Concentrated sodium phosphate contains per l: 10.86 g dihydrated disodiumhydrogenphosphate and 5.38 g monohydrated sodiumdihydrogenphosphate.

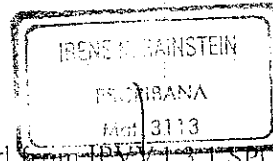
*** Concentrated dilution fluid contains per l: 74 g sodium chloride, 4.0 g potassium chloride, 2.0 g magnesium sulphate heptahydrate, 0.2 g phenol red and 2.0 g calcium chloride dihydrate.

Approved by


 drs. L.C. Sijndermann,
 Qualified Person

16 October 2012
 date
 Bilthoven, The Netherlands





POLIOMYELITIS VACCINE
Summary of product characteristics

NAME

Poliomyelitis vaccine, suspension for injection

COMPOSITION

One dose of 0.5 ml poliomyelitis vaccine contains the following active components

Inactivated poliomyelitis virus type 1 (Mahoney)*	40 D-antigen units
Inactivated poliomyelitis virus type 2 (MEF 1)*	8 D-antigen units
Inactivated poliomyelitis virus type 3 (Saukett)*	32 D-antigen units

For a list of excipients see pharmaceutical data.

*) Cultivated on Vero-cells.

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Suspension for injection. The product is a suspension of formaldehyde inactivated and purified virus filled in single-dose ampoules or vials. The vaccine color varies from orange-yellow to orange-red.





CLINICAL DATA

Therapeutic indications

Active immunization against poliomyelitis.

Dosage and administration

One dose consists of 0.5 ml for both children and adults. The vaccine is given subcutaneously or intramuscularly. Primary immunization consists of three vaccinations, administered with a minimum interval of 4 weeks. Infants should receive the primary series within the first 6 months after birth. After completion of the first series of vaccinations, a booster dose can be administered after an interval of at least six months. If local authorities recommend a vaccination schedule that starts before the age of 2 months and/or if the interval between doses is less than 8 weeks, a booster dose should be administered, however not before the age of 9 months.

In the Netherlands children are preferably vaccinated with the combination vaccine Diphtheria (Pertussis) Tetanus Poliomyelitis vaccine in line with the National Vaccination Program.

Persons fully immunized against poliomyelitis and leaving to areas with a high incidence of poliomyelitis, are advised to re-vaccinate with a single-dose of polio vaccine approx. 1 month before departure, particularly when their last immunization was more than 15 years ago.

Contra-indications

The general contra-indications that apply for every vaccine:

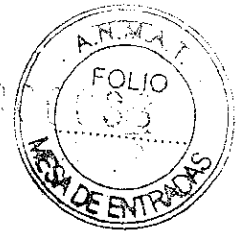
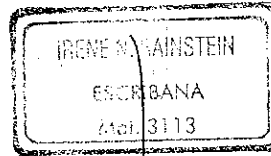
- Previous severe reaction after vaccination with the same vaccine.
- Known hypersensitivity to one or more components of the vaccine
- Do not administer if the vaccinee is suffering from a severe infection, with fever.

Pre-cautions prior to vaccine administration

The vaccine color may range from orange-yellow to orange-red. Vaccine with a clearly yellow or violet color cannot be used.

Since every dose can contain trace amounts of neomycin, streptomycin and polymyxin B, you should be careful giving this vaccine to persons who are sensitive one of these antibiotics.

Older children and adults can faint after vaccination. This generally occurs shortly after



vaccination and can occur simultaneously with nausea and vomiting. If fainting at earlier vaccinations has occurred or symptoms indicating fainting have been observed the person should be vaccinated when sitting or laying.

Under no circumstances administer Poliomyelitis vaccine intravascular

As for any vaccine, adequate treatment provisions need to be present, in case an anaphylactic reaction should occur following vaccination. If required injections of epinephrine or corticosteroids can be given dosed according age and or body weight.

If Poliomyelitis vaccine is administered to individuals with an immune deficiency or under going any type of immunosuppressive therapy the expected immune response can fail to occur.

The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48 -72 h should be considered when administering the primary immunisation series to very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.

Interactions with other medications and other forms of interaction

Poliomyelitis vaccine can simultaneously be administered with other vaccines on different injection locations.

Pregnancy and lactation

Data on a large number of exposed pregnancies indicate no adverse effects of Poliomyelitis vaccine on pregnancy or on the health of the foetus/new-born child. However Poliomyelitis vaccine should only be used during pregnancy when there is a clear risk of infection.

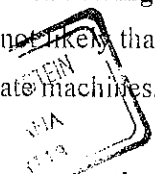
Poliomyelitis vaccine can be used during lactation.

Effect of driving skills or capability to operate machines

It is not likely that Poliomyelitis vaccine has an effect on driving skills or the capability to operate machines.

Adverse reactions

Based on Post Marketing information (voluntary reporting) it has been established that the



following adverse reactions could occur. The reported adverse reactions following vaccination with Polio myelitis vaccine mostly occurred within the first three days following vaccination and were temporary of nature.

General disorders and reactions:

Local reactions:

Seldom ($>1/10.000$, $<1/1.000$): Swelling, redness and pain on injection site.

Systemic reactions

Seldom ($>1/10.000$, $<1/1.000$): Fever, discomfort.

Neurological disorders

Very Seldom ($<1/10.000$): (Poly-) Neuropathy

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Apnoea in very premature infants (≤ 28 weeks of gestation)

Overdosing

No cases of overdosing have been reported.

PHARMACOLOGICAL ASPECTS

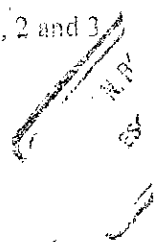
Pharmacodynamic aspects

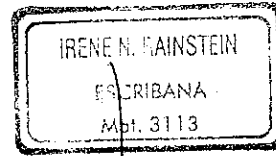
Therapeutic category: Viral Vaccines, ATC-code: J07BF03

In animals (monkeys or rats) the administration of the vaccine results in the formation of neutralizing antibodies.

Administration of the vaccine in humans results in the formation of antibodies and immunological memory. Administration of a second dose of the vaccine results in a secondary response characterized by a rapid increase of antibody levels that indicates the existence of immunological memory.

In general, the antibody level is indicative for protection. For poliomyelitis a titer (reciprocal dilution in neutralisation assay) of ≥ 8 is protective. A complete vaccination series of Poliomyelitis vaccine, in general results in protective titers against poliomyelitis type 1, 2 and 3.





The percentage seroprotection in the general Dutch population has been studied in 1995 – 1996 (*Immunity to Poliomyelitis in the Netherlands, Am.J.Epid., 2001:153,3*). During the decade prior to this investigation, the vaccination level for the primary immunization of DTP-IPV (3 doses at 3, 4 and 5 months) in the Dutch national immunization program was 97%. The age of the investigated persons was in the range of 1 to 79 year. The level of seroprotection can be dependent of the moment of collecting blood samples after vaccination, which was not as in most clinical studies 1 month after vaccination. The interval of blood sampling after vaccination varied depending on the age of the person. Furthermore it needs to be mentioned that the data is obtained using plain Poliomyelitis vaccine or a combination vaccine with a Poliomyelitis vaccine component. The percentage of seroprotection is measured in this study is shown in the following table.

	seroprotection	95% confidence interval
Polio type 1	96.6 %	95.9 - 97.2 %
Polio type 2	93.4 %	92.3 - 94.5 %
Polio type 3	89.7 %	88.3 - 91.0 %

Pharmacokinetics

Not applicable for vaccines.

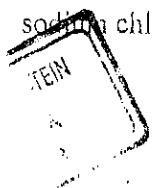
Pre-clinical safety studies

Pre-clinical studies do not show any special risk for humans. These results are obtained of conventional studies in the area of pharmacological safety and toxicology by repeated administration

PHARMACEUTICAL DATA

List of excipients

Formaldehyde (12.5ug), 2-phenoxyethanol (2.5mg), Medium 199 (0.1ml) and diluent solution & phosphate buffer (together 0.08ml) with the following composition; sodium phosphate, sodium chloride, potassium chloride, magnesium sulphate, phenol red and calcium chloride.



Cases of incompatibility

Not applicable.

Shelf life

The shelf life is 24 months.

Special precautions during storage

The vaccine requires a storage temperature between 2 and 8°C. Do not freeze.

Packaging

The vaccine is filled in ampoules (type 1 hydrolytic glass) or vials (type 1 hydrolytic glass) and sealed with a rubber stopper (free of latex) and an aluminium flip-off cap and contains 0.5 ml vaccine (single dose).

Special instructions for use and disposal.

No specific requirements.

MARKETING LICENSE HOLDER

Biihoven Biologicals B.V.

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9 – 13

3721 MA Biihoven

The Netherlands

+31 30 274 27 40

MARKETING LICENSE

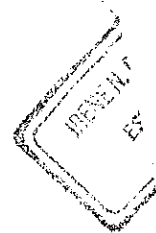
Pollomyelitis vaccine is licensed in the Netherlands under number RVG 17642

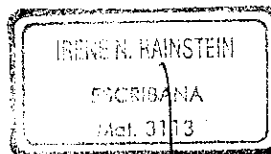
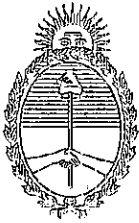
DATE OF FIRST LICENSE OR LICENSE RENEWAL

August 25th, 1994

DATE OF REVISION OF THE TEXT

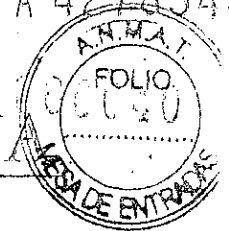
Last partial revision regarding sections 7, January 5th 2012





SERIE

A 4278345



REPÚBLICA ARGENTINA
MINISTERIO de
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

Sello ovalado cruzado

En virtud de las facultades conferidas por el Art. 226 del Reglamento Consular (Decreto 8714/1963):

TIPO DE DOCUMENTO: CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACEUTICO III

CANTIDAD DE FOJAS QUE INTEGRAN EL DOCUMENTO: 6 III

POR CORRESPONDERSE CON LA OBRANTE EN LOS REGISTROS DE ESTA REPRESENTACION CONSULAR SE LEGALIZA LA FIRMA DE: M. VAN SCHAGEN III

CARGO/CALIDAD EN LA QUE ACTUA: FUNCIONARIO DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LOS PAISES BAJOS III

FECHA OBRANTE EN EL SELLO: 20/11/2012 III

NO. (SI OBRA EN EL SELLO): III

SOLICITANTE: BILTHOVEN BIOLOGICALS B.V., III

REPRESENTACION CONSULAR ARGENTINA QUE INTERVIENE: SECCION CONSULAR LA HAYA PAISES BAJOS III

FECHA: 27/11/2012 III

Sello ovalado cruzado

Sello y firma del funcionario

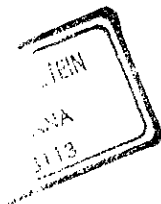
NO. DE ORDEN: 2436 III

NO. ARANCEL: 6.4.3 III

DERECHOS PERCIBIDOS: Euros 60 III

Art. 229 del Reglamento Consular (Decreto no. 8714/1963 modificado por el Decreto no. 1629/2001): "Los documentos extranjeros autenticados en la forma establecida en el presente Reglamento harán fe en territorio nacional, sin necesidad de su posterior legalización ante otra autoridad argentina"

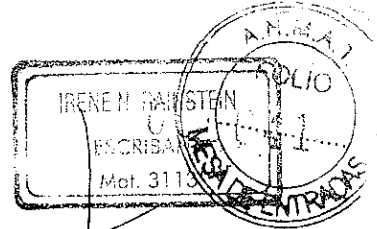
Consultas: <http://www.cancilleria.gov.ar/servicios/pagleg.html>



10/10/10
10/10/10
10/10/10
10/10/10
10/10/10

10/10/10
10/10/10
10/10/10
10/10/10
10/10/10

10/10/10
10/10/10
10/10/10



TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

[Sello]-----

[Aparece texto en idioma desconocido] Servicio de
Salud Pública de los Países Bajos -----

MINISTERIO DE SALUD, BIENESTAR Y DEPORTE -----

CIBG-----

APARTADO POSTAL 16114 -----

2500 BC La Haya -----

PAÍSES BAJOS -----

Certificado de un Producto Farmacéutico¹-----

Este certificado cumple el formato recomendado por la
Organización Mundial de la Salud (*Notas Aclaratorias
e Instrucciones Generales adjuntas*) -----

País Exportador (certificador): Países Bajos - N° de
Certificado: 12-14b2 -----

País Importador (solicitante): Argentina -----

1. Nombre y forma farmacéutica del producto: -----

*Vacuna contra Poliomiелitis Inactivada - Trivalente,
suspensión para inyección* -----

1.1 Principio(s) Activo(s)² y cantidad(es) por unidad
de dosis³. -----

Para la composición completa incluyendo excipientes,
ver adjunto. -----



Virus de poliomielitis inactivado del tipo 1 (40 unidades de antígeno D), virus de poliomielitis inactivado del tipo 2 (8 unidades de antígeno D), virus de poliomielitis inactivado del tipo 3 (32 unidades de antígeno D) por dosis única para seres humanos -----

1.2 ¿Este producto está autorizado para ser colocado en el mercado para uso en los Países Bajos? -----

(a) sí - (b) solicitud pendiente: no -----

1.3 ¿Está este producto en el mercado en los Países Bajos? -----

Si la respuesta a 1.2(a) o 1.2(b) es sí, continúe con la sección 2A y omita la sección 2B; si la respuesta a 1.2(a) o 1.2(b) es no, omita la sección 2A continúe con la sección 2B⁵ -----

2A.1 Número de Licencia del Producto⁶ y fecha de emisión⁷; -----

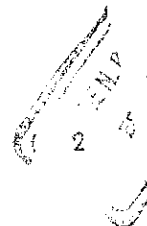
1993 17642, emitido el 2 de diciembre de 1993 -----

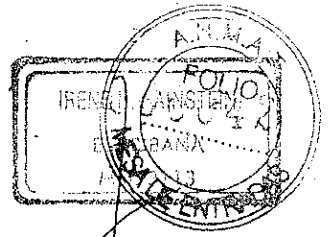
2A.2 Titular de la Licencia del Producto (nombre y dirección); -----

Willeboer Biologica's B.V. -----

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9-13 -----

3720 MA Bielehoven -----





2A.3 Condición del titular de la licencia del
Producto⁷: -----

a (marque en la categoría adecuada como se define en
nota 7) -----

2A.3.1 Para las categorías b y c el nombre y
dirección del elaborador que produce la forma
farmacéutica son ⁸: -----

N.a. -----

2A.4 ¿Se adjunta un Resumen de la Base de Aprobación?⁹
- no -----

2A.5 ¿Se adjunta la información del producto
oficialmente aprobada, completa y en consonancia con
la autorización? Sí¹⁰ - -----

2A.6 Solicitante del certificado, si es diferente al
titular de la licencia (nombre y dirección)¹¹: -----

N.a. -----

3. ¿Dispone la autoridad certificadora de los Países
Bajos inspecciones periódicas de la planta de
elaboración en la que se produce la forma
farmacéutica? -----

Sí¹³ -----

Si la respuesta es no ó no aplicable, continuar con
la pregunta 4 -----



3.1 Periodicidad de las inspecciones de rutina

(años): 3-----

¿Se ha inspeccionado la elaboración de este tipo de forma farmacéutica? Sí -----

3.2 ¿Las instalaciones y operaciones cumplen las GMP como recomienda la Organización Mundial de la Salud?¹⁴

Sí¹⁵ -----

¿Satisface la información remitida por el solicitante a la autoridad certificadora de los Países Bajos en todos los aspectos de la elaboración del producto?¹⁶ -----

Sí -----

Dirección de la autoridad certificadora: Ministerio de Salud, Bienestar y Deporte -----

CIOS -----

Apartado postal 18114 -----

2500 BC La Haya -----

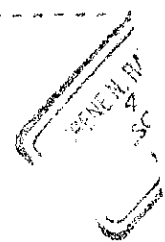
Taijens Dajos -----

Tel: +31 70 340 6624 -----

Tel: +31 70 340 7426 -----

Nombre de la persona autorizada: O. Jellema,

Farmacéutico -----





Firma [ilegible] -----

Sello y Fecha: 29 de octubre de 2012 -----

[Sello] [Aparece texto en idioma desconocido] Servicio de Salud Pública de los Países Bajos -----

[Aparece sello con texto en idioma desconocido] -----

Instrucciones Generales -----

1. Sírvase referirse a las guías para obtener instrucciones completas sobre cómo llenar este formulario e información sobre la implementación del esquema -----

2. Los formularios son adecuados para ser generados por medios informáticos, deberán ser presentados siempre en copia impresa -----

3. Pueden anexarse hojas adicionales, según el caso, para que haya sitio para observaciones y aclaraciones. -----

Notas aclaratorias -----

¹Este certificado, el cual se encuentra en el formato recomendado por la OMS, establece la condición del producto farmacéutico y del solicitante del certificado en el país exportador. Es para un único producto solamente dado que los arreglos de



elaboración y aprobación de la información para las
distintas formas de dosificación y diferentes
potencias pueden variar. -----

Utilizar, dentro de lo posible, Denominaciones
Comunes Internacionales (INNs) o nombres nacionales
no registrados -----

Una fórmula (composición completa) de la forma
farmacéutica debe proporcionarse en el certificado o
anexarse como apéndice. -----

Cuando sea aplicable, anexar los detalles de
cualquier restricción aplicada a la venta,
distribución o administración del producto que se
especifica en la autorización del producto. -----

Las Secciones 2A y 2B son mutuamente excluyentes. ---

Indicar cuando sea aplicable, si la licencia es
provisional, o si el producto aún no ha sido
aprobado. -----

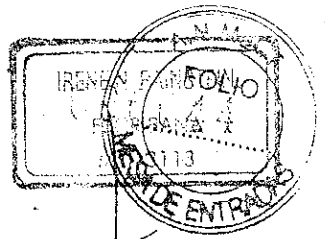
Indicar si la persona responsable de colocar el
producto en el mercado: -----

(a) elabora la forma farmacéutica; -----

(b) envasa y/o rotula una forma farmacéutica
elaborada por una empresa independiente; o -----

(c) no está involucrada en ninguno de los casos
mencionados arriba. -----

RECIBIDO
6
EPC



⁸Esta información sólo puede proporcionarse con el consentimiento del titular de la licencia del producto o, en el caso de productos no registrados, el solicitante. La falta de llenado por parte del solicitante de esta sección (2A.3.1) indica que el participante interesado no acordó la inclusión de esta información. -----

Debe notarse que la información concerniente a la planta de elaboración es parte de la licencia del producto. Si la planta de elaboración cambia, la licencia debe actualizarse o dejará de ser válida. --

⁹Esto se refiere al documento, preparado por algunas autoridades regulatorias nacionales, que resumen la base técnica sobre la cual se ha autorizado el producto.-----

¹⁰Esto se refiere a la información del producto aprobada por la autoridad regulatoria nacional competente tal como el Resumen de Características del Producto.-----

¹¹En esta circunstancia se requiere permiso del titular de la autorización para la emisión del certificado. Esta autorización debe ser proporcionada a la autoridad por el solicitante. -----



Por favor indicar el motivo que proporciona el
solicitante para no solicitar el registro, por
ejemplo:-----

a) el producto ha sido desarrollado exclusivamente
para el tratamiento de afecciones -particularmente
enfermedades tropicales- no endémicas en el país de
exportación; -----

b) el producto ha sido reformulado con vistas a
mejorar su estabilidad bajo condiciones tropicales; -

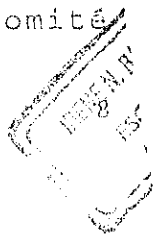
c) el producto ha sido reformulado para excluir
excipientes no aprobados para uso en productos
farmacéuticos en el país de importación; -----

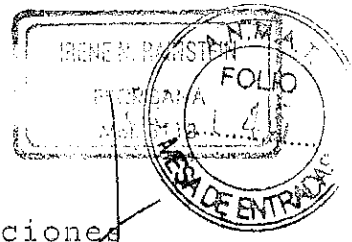
d) el producto ha sido reformulado para cumplir un
límite máximo de dosificación diferente para un
principio activo; -----

e) cualquier otra razón, sírvase especificar -----

Nota aplicable significa que la elaboración tiene
lugar en un país distinto al que emite el certificado
del producto y que la inspección es conducida bajo el
aparo del país de elaboración. -----

Los requerimientos para buenas prácticas en la
elaboración y control de calidad de fármacos a los
que se hace referencia en el certificado son aquellos
incluidos en el trigésimo segundo informe del Comité





de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas, Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 823, 1992. Las recomendaciones específicamente aplicables a productos biológicos han sido formuladas por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS y publicadas en la Serie de Informes técnicos de la OMS. -----

¹⁵Esta sección debe completarse cuando el propietario de la licencia del producto o solicitante cumple con la condición (b) o (c) como se describe en la nota 7 mencionada arriba. Esto es de particular importancia cuando contratistas extranjeros están involucrados en la elaboración del producto. En estas circunstancias el solicitante debe proveer a la autoridad certificadora la información para identificar los participantes contratistas responsables de cada etapa de la elaboración de la forma farmacéutica terminada, y el alcance y la naturaleza de todo control ejercido sobre cada uno de estos participantes. -----

Composición -----

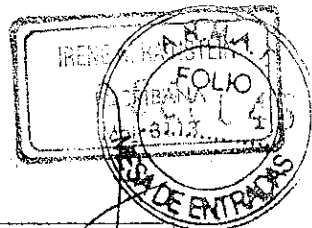
Una dosis humana de 0,5 ml de IPV contiene los componentes enumerados en la Tabla 1. -----



Tabla 1 Composición de una dosis humana de IPV -----

Nombre del componente	Cantidad por dosis humana	Función	Referencia a su calidad
Virus de poliomielitis inactivado tipo 1 D	40 unidades de Antígeno	Principio activo	Ph. Eur.
Virus de poliomielitis inactivado tipo 2 D	8 unidades de Antígeno	Principio activo	Ph. Eur.
Virus de poliomielitis inactivado tipo 3 D	32 unidades de Antígeno	Principio activo	Ph. Eur.
Benzocaino	2,5 µg	conservante	Ph. Eur.
Polivinilpirrolidón	12,5 µg	estabilizador/ conservante	Ph. Eur.
Agua destilada	0,1 ml*	sustancia vehículo	Especificación interna, ver 3.2.P.4.1 Especificaciones
Solución concentrada de sulfato de aluminio	0,04 ml**	sustancia vehículo	Especificación interna, ver 3.2.P.4.1 Especificaciones
Solución concentrada de dilución	0,04 ml***	sustancia vehículo	Especificación interna, ver 3.2.P.4.1 Especificaciones

10



Agua para inyección	Agregado a	solvente	Ph. Eur.
	0,5 ml		

* Esta cantidad depende de las concentraciones de los principios activos. La cantidad suministrada aquí es la cantidad máxima posible -----

** La solución concentrada de fosfato de sodio contiene por cada litro: 10,86 g de fosfato ácido de sodio dihidratado y 5,38 g de fosfato ácido de sodio monohidratado -----

***El líquido de dilución concentrado contiene por cada litro: 74 g de cloruro de sodio, 4 g de cloruro de potasio, 2,0 g de sulfato de magnesio heptahidrato, 0,2 g de rojo fenol y 2,0 g de cloruro de calcio dihidrato. -----

Aprobado por -----

[Aparece firma ilegible] -----

Dr. L.C. Sundermann, -----

Persona calificada -----

16 de octubre de 2012 -----

fecha-----

Bilthoven, Países Bajos -----

[Sello] [Aparece texto en idioma desconocido]

Servicio de Salud Pública de los Países Bajos -----



[Fabricador] Bilthoven Biologicals B.V -----

[Pie de página] Página 1 a 6 de 6 -----

prospecto del envase traducido de IPVV.1.3.1.SPC.13 -

VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA -----

Resumen de Características del Producto -----

SUMARIO -----

Vacuna antipoliomielítica, suspensión para inyección

COMPOSICIÓN -----

Cada dosis de 0,5 ml de vacuna antipoliomielítica

contiene los siguientes principios activos -----

Virus de poliomielitis inactivado de tipo 1

(Mahoney)* 40 unidades de antígeno D -----

Virus de poliomielitis inactivado de tipo 2 (MEF 1)*

5 unidades de antígeno D -----

Virus de poliomielitis inactivado de tipo 3

(Saukett)* 32 unidades de antígeno D -----

Para obtener una lista de excipientes, ver datos

farmacéuticos -----

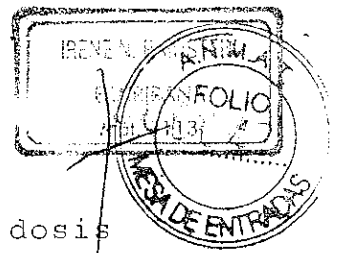
*) cultivado en células Vero. -----

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA -----

suspensión para inyección. El producto es una

suspensión de virus inactivado por formaldehído





purificado llenado en ampollas o viales de dosis única. El color de la vacuna varía de amarillo-naranja a naranja-rojo. -----

Prospecto 101028_IPV (Traducción al inglés) -----

DATOS CLÍNICOS -----

Indicaciones terapéuticas -----

Inmunización activa contra la poliomielitis. -----

Dosificación y administración -----

Una dosis consiste de 0,5 ml tanto para niños como adultos. La vacuna se administra en forma subcutánea o intramuscular. La inmunización primaria consiste de tres vacunaciones, administradas con un intervalo mínimo de 4 semanas. Los lactantes deben recibir la serie primaria dentro de los primeros 6 meses después del nacimiento. Después de completar la primera serie de vacunas, se puede administrar una dosis de refuerzo después de un intervalo de al menos seis meses. Si las autoridades locales recomiendan un programa de vacunación que comienza antes de los 2 meses de edad y/o si el intervalo entre dosis es de menos de 8 semanas, se debe administrar una dosis de refuerzo, pero no antes de la edad de 9 meses. -----

En ~~los~~ Países Bajos, los niños son vacunados preferiblemente con la vacuna combinada Difteria

(Meritussis) Tétanos Antipoliomielítica de acuerdo con el Programa Nacional de Vacunación. -----

Se aconseja a las personas totalmente inmunizadas contra la poliomielitis y que parten hacia zonas con alta incidencia de poliomielitis, que vuelvan a vacunarse con una dosis única de vacuna antipoliomielítica aproximadamente 1 mes antes de la partida, sobre todo cuando su última inmunización fue hace más de 15 años. -----

Contraindicaciones -----

Las contraindicaciones generales que se aplican para toda vacuna: -----

- Reacción grave previa después de la vacunación con la misma vacuna. -----

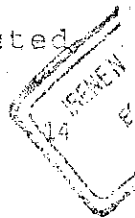
- Hipersensibilidad conocida a uno o más componentes de la vacuna -----

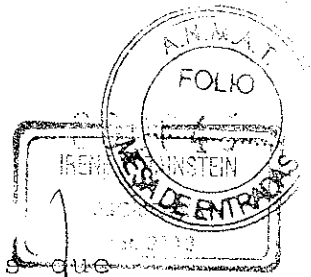
- No administrar si el vacunado está sufriendo de una infección grave, con fiebre. -----

Precauciones antes de la administración de la vacuna

El color de la vacuna puede variar desde amarillo-naranja a naranja-rojo. No se pueden utilizarse vacunas con un color claramente amarillo o violeta. -

Todo que cada dosis puede contener cantidades traza de neomicina, estreptomina y polimixina B, usted





debe tener cuidado al dar esta vacuna a personas que son sensibles a uno de estos antibióticos. -----

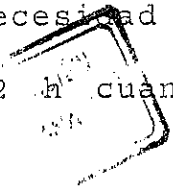
Los niños mayores y los adultos pueden desmayarse después de la vacunación. Esto ocurre generalmente poco después de la vacunación y pueden producirse simultáneamente con náuseas y vómitos. Si se ha producido desmayo o se han observado síntomas que indican desmayo en vacunaciones anteriores la persona debe vacunarse en posición sentada o acostada. -----

Bajo ninguna circunstancia administrar la vacuna antipoliomielítica en forma intravascular -----

Como con cualquier otra vacuna, tienen que estar presentes provisiones adecuadas de tratamiento, en caso de que se produzca una reacción anafiláctica después de la vacunación. Si se requieren inyecciones de epinefrina o corticosteroides pueden administrarse dosificadas según la edad y el peso corporal. -----

Si la vacuna antipoliomielítica se administra a personas con una deficiencia inmune o bajo cualquier tipo de terapia inmunosupresora la respuesta inmune esperada puede no producirse. -----

Debe considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización



primaria a niños muy prematuros (nacidos con <28 semanas de gestación) y especialmente en aquellos con un antecedente previo de inmadurez respiratoria. Dado que el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar. -----

interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción -----

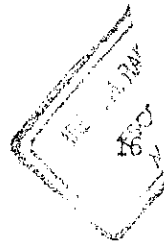
La vacuna antipoliomielítica puede administrarse simultáneamente con otras vacunas en diferentes lugares de inyección. -----

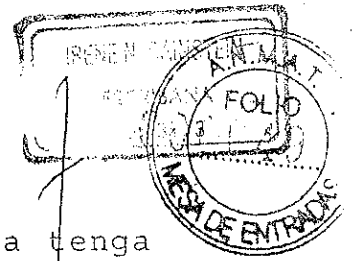
Embarazo y lactancia -----

Los datos sobre un gran número de embarazos expuestos no indican efectos adversos de la vacuna antipoliomielítica sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/reclón nacido. Sin embargo la vacuna antipoliomielítica sólo debe utilizarse durante el embarazo cuando hay un riesgo claro de infección. ---

La vacuna antipoliomielítica puede utilizarse durante la lactancia. -----

Efecto sobre la capacidad de conducir o la capacidad de operar máquinas -----





No es probable que la vacuna antipoliomielítica tenga un efecto sobre la capacidad de conducción o la capacidad de operar máquinas. -----

Reacciones adversas -----

Basado en información posterior a la comercialización (de notificación voluntaria), se ha establecido que pueden producirse las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas reportadas tras la vacunación con Vacuna antipoliomielítica se produjeron principalmente dentro de los tres primeros días siguientes a la vacunación y fueron de naturaleza temporal. -----

Trastornos generales y reacciones: -----

Reacciones locales: -----

Raramente (>1/10000, <1/1000): Hinchazón, enrojecimiento y dolor en el sitio de la inyección. -

Reacciones sistémicas -----

Raramente (>1/10000, <1/1000): Fiebre, malestar. -

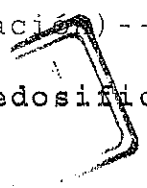
Trastornos neurales -----

Muy raramente (<1/10000): (Poli-) Neuropatía -----

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos -

Apnea en niños muy prematuros (≤28 semanas de gestación) -----

Sobredosificación -----



No se han reportado casos de sobredosificación. -----

Anticuerpos serológicos -----

Aspectos farmacodinámicos -----

Categoría terapéutica: Vacunas Virales, Código ATC:

J07BF03 -----

En animales (monos o ratas) la administración de la

vacuna da como resultado la formación de anticuerpos

neutralizantes. -----

La administración de la vacuna en seres humanos da

como resultado la formación de anticuerpos y memoria

inmunológica. La administración de una segunda dosis

de la vacuna da como resultado una respuesta

secundaria caracterizada por un rápido aumento de los

niveles de anticuerpos que indica la existencia de

memoria inmunológica. -----

En general, el nivel de anticuerpo es indicativo de

protección. Para poliomielitis, un título (dilución

inversa en el ensayo de neutralización) de ≥ 8 es

protector. Una serie de vacunación completa de vacuna

trivalente poliomielítica, en general da lugar a títulos

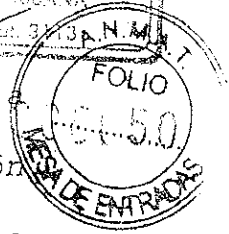
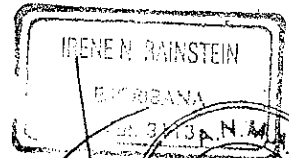
protectores contra poliomielitis de tipo 1, 2 y 3. --

El porcentaje de seroprotección en la población

general holandesa se estudió en 1995 - 1996

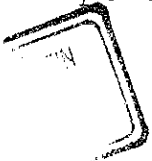
(Inmunidad a Poliomielitis en los Países Bajos





Am.J.Epid, . 2001:153,3). Durante la década anterior a la presente investigación, el nivel de vacunación para la inmunización primaria de DTP-IPV (3 dosis a los 3, 4 y 5 meses) en el programa nacional Holandés de inmunización fue 97%. La edad de las personas investigadas estaba en el intervalo de 1 a 79 años. El nivel de seroprotección puede depender del momento de la recogida de muestras de sangre después de la vacunación, que no fue como en la mayoría de los estudios clínicos de 1 mes después de la vacunación. El intervalo de muestreo de sangre después de la vacunación varió dependiendo de la edad de la persona. Además, es necesario mencionar que los datos se obtuvieron utilizando vacuna antipoliomielítica simple o una vacuna combinada con un componente de vacuna antipoliomielítica. El porcentaje de seroprotección medido en este estudio se muestra en la tabla siguiente. -----

	seroprotección	intervalo de confianza del 95%
Polio tipo 1	96,6%	95,9 a 97,2%
Polio tipo 2	93,4%	92,3 a 94,5%
Polio tipo 3	89,7%	88,3 a 91,0%



Farmacocinética -----

No aplicable para vacunas. -----

Estudios preclínicos de seguridad -----

Los estudios preclínicos no muestran riesgos
esenciales para los seres humanos. Estos resultados
se obtienen de los estudios convencionales en el área
de seguridad y toxicología farmacológica mediante
administración repetida. -----

DATOS FARMACÉUTICOS -----

Lista de excipientes -----

Formaldehído (12,5 µg), 2-fenoxietanol (2,5 mg),
Agua 199 (0,1 ml) y solución diluyente y tampón
fosfato (juntos 0,08 ml) con la composición
siguiente: fosfato de sodio, cloruro de sodio,
cloruro de potasio, sulfato de magnesio, rojo de
benz y cloruro de calcio. -----

Casos de incompatibilidad -----

No aplicable. -----

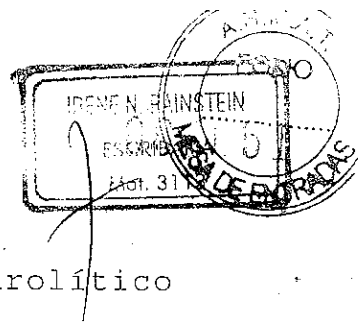
Vida útil -----

La vida útil es de 24 meses. -----

Precauciones especiales durante el almacenamiento ---

La vacuna requiere una temperatura de almacenamiento
entre 2 y 8°C. No congelar. -----





La vacuna se presenta en ampollas (vidrio hidrolítico tipo 1) o viales (vidrio hidrolítico tipo 1) llenados y sellados con un tapón de goma (libre de látex) y una tapa de aluminio tipo flip-off que contienen 0,5 ml de vacuna (dosis única). -----

Instrucciones especiales para su uso y eliminación. -----

No hay requisitos específicos. -----

TITULAR DE LA LICENCIA DE COMERCIALIZACIÓN -----

Bilthoven Biologicals B.V. -----

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9-13 -----

3721 MA Bilthoven -----

Países Bajos -----

+31 30 274 27 40 -----

LICENCIA DE COMERCIALIZACIÓN -----

La vacuna antipoliomielítica está disponible en los Países Bajos bajo el número RVG 17642 -----

DATOS DE LA PRIMERA LICENCIA O RENOVACIÓN DE LA LICENCIA-----

25 de agosto 1994 -----

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO -----

Última revisión parcial con respecto a la sección 7, el 5 de enero de 2012 -----



Consta certificación Serie A4278345 - República Argentina - Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto) -----
de TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA, en veintidos (22) carillas, al idioma español, de la parte pertinente redactada en inglés del documento adjunto, que he leído a la vista y al que me remito, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 9 de enero de 2013. -----

[Faint, illegible text and stamp]

[Handwritten signature]
MIRIAM E. MACHETTI
TRADUCTORA PÚBLICA
IDIOMA INGLÉS
MAT. P. E. - 55.27 CAPITAL FEDERAL
INSCRIPCIÓN N.º 156.578

[Tilted stamp]
BVEN. RA
ESC



COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

REPÚBLICA ARGENTINA
LEY 20.305

LEGALIZACIÓN

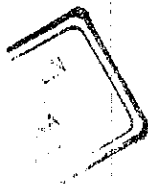
Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10, inc.d) de la ley 20.305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes

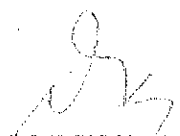
al/la Traductor/a Público/a WACHTEL, MIRIAM FELISA

que obran en los registros de esta institución en el folio 277 del Tomo 9 en el idioma INGLÉS

Legalización Número: 1725

Buenos Aires, 10/01/2013



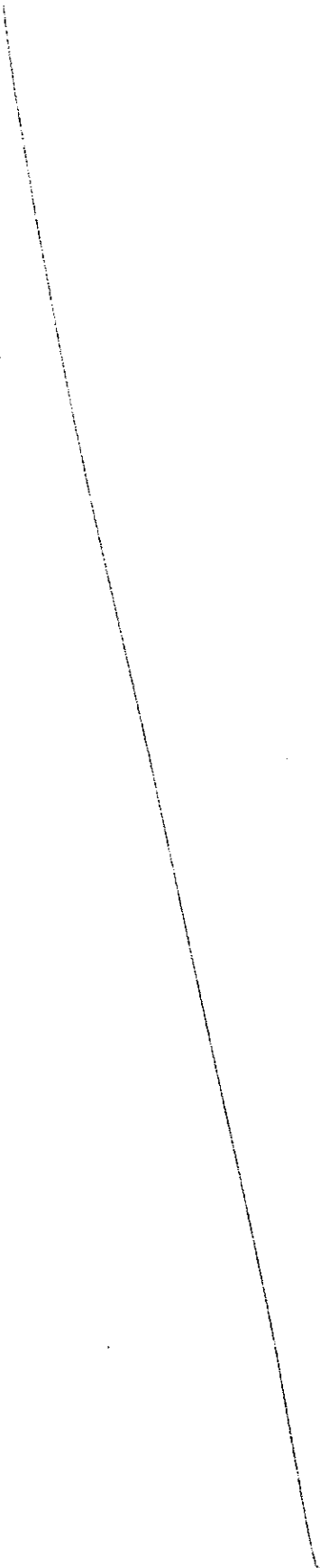

MARCIA DE SIGALOFF
Gerente de Localizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires

ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE
TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

Control Interno: 1471901725



Av. Corrientes 1834 - C1045AAN - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - 4373-7173 y líneas rotativas



RENE N. DA
ESC.

)
)
)



THE COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Sworn translators association of the city of Buenos Aires) pursuant to 20305 act, section 10, hereby certifies that the signature and the seal on the translation attached hereto match the signature and seal of the Sworn Translator (Traductor Público) in our files.

THIS CERTIFICATION IS NOT VALID WITHOUT THE PERTINENT CONTROL STAMP ON THE LAST PAGE OF THE TRANSLATION ATTACHED HERETO.

Vu par le COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordre de Traducteurs Officiels de la ville de Buenos Aires), en vertu des attributions que lui ont été accordées par l'article 10, alinéa d) de la Loi n° 20.305, pour la seule légalisation matérielle de la signature et du sceau du Traductor Público (Traducteur Officiel) apposés sur la traduction du document ci-joint, qui sont conformes à ceux déposés aux archives de cette Institution.

LE TIMBRE APPOSÉ SUR LA DERNIÈRE PAGE DE LA TRADUCTION FERA PREUVE DE LA VALIDITÉ DE LA LÉGALISATION.

Con la presente il COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Collegio dei Traduttori Giurati della Città di Buenos Aires) ai sensi della facoltà conferitagli dall'articolo 10, comma d), della Legge 20.305, CERTIFICA, esclusivamente, la firma ed il timbro del Traductor Público (Traduttore Giurato), apposti in calce alla qui unita traduzione, in conformità alla firma ed al timbro depositati nei propri registri.

LA PRESENTE LEGALIZZAZIONE SARÀ PRIVA DI VALIDITÀ OVE NON VENGA TIMBRATA NELL'ULTIMO FOGLIO DELLA TRADUZIONE.

Através da presente, o COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Colégio de Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), no uso de suas atribuições, de conformidade com o artigo 10, alínea "d", da Lei 20.305, certifica unicamente que a assinatura e o carimbo do Traductor Público (Tradutor Público) que subscreve a tradução anexa conferem com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta instituição.

A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ SERÁ CONSIDERADA VÁLIDA COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO

BEGLAUBIGUNG. Der COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Kammer der Vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires), kraft der Befugnisse, die ihr nach Artikel 10, Abs.d) des Gesetzes 20.305 zustehen, bescheinigt hiermit lediglich die Übereinstimmung der Unterschrift und des Siegelabdruckes auf der beigefügten Übersetzung mit der entsprechenden Unterschrift und dem Siegelabdruck des Traductor Público (Vereidigten Übersetzers), die in den Registern dieser Institution hinterlegt worden sind.

DIESE BEGLAUBIGUNG IST NICHT GÜLTIG OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGEFÜGTEN ÜBERSETZUNG.

FOTOCOPIAS..... CERTIFICADA.....

EN SELLO DE ACTUACION NOTARIAL

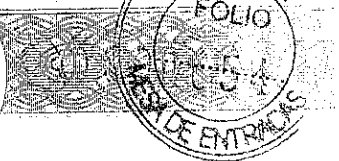
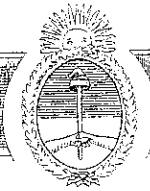
Nº 10722/258 CONSTE.....

IRENE R. ROSENSTEIN
BOGOTÁ
C.R. 3113

IRENE R.
ROSENSTEIN



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES
LEY 104



T 013694258

Buenos Aires, 14 de enero de 2013

En mi carácter de escribano / a Titular del Registro Notarial N° 1315 de la C.A.B.A.-

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en veinte.-

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe

La fotocopia adjunta corresponde a documento redactado en idioma extranjero y se solicita su autenticación.- Conste

IRNE N. BUNSTEIN
ESCRIBANA
Mo. 13

IRNE N. BUNSTEIN
ESCRIBANA
Mo. 13



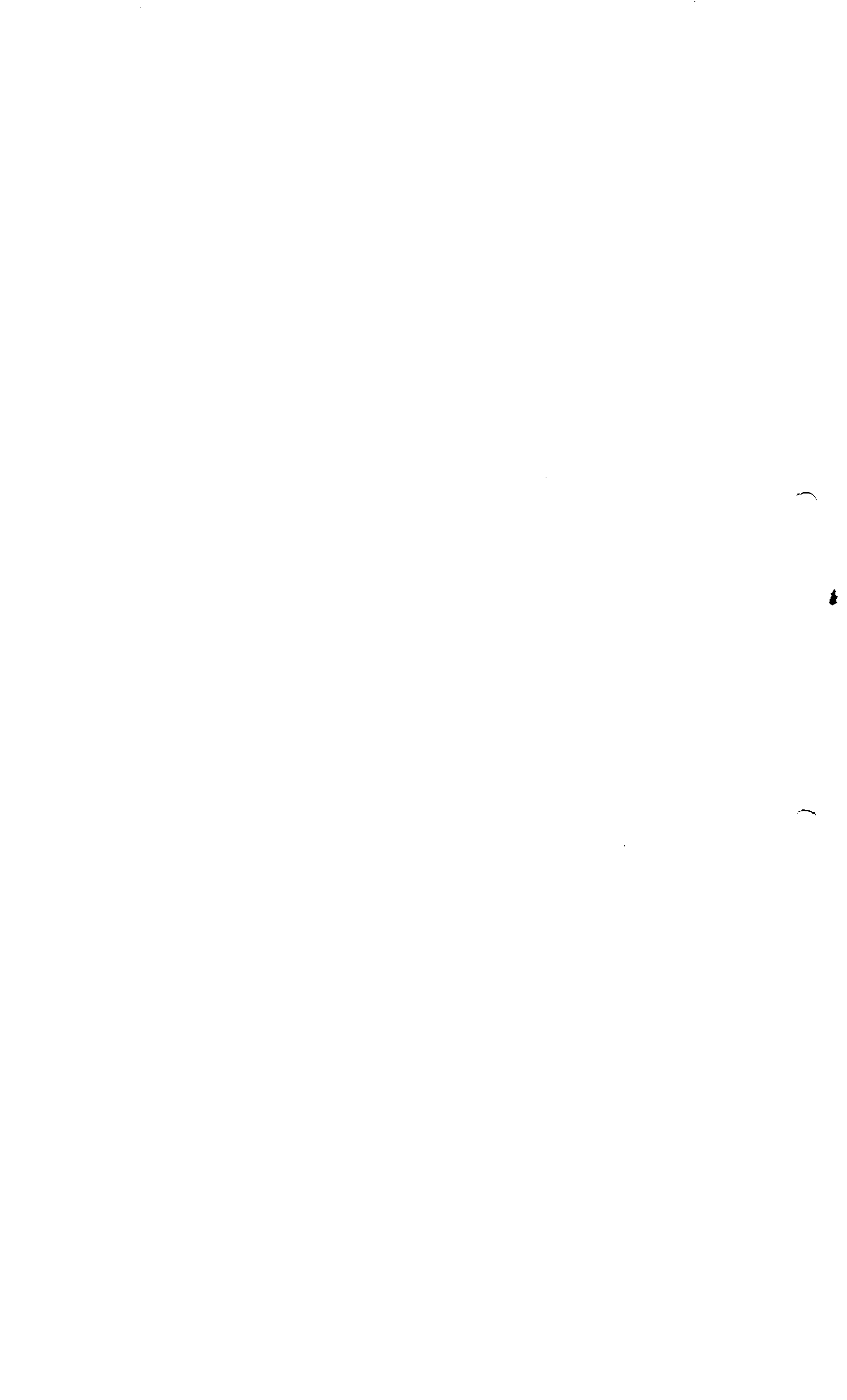


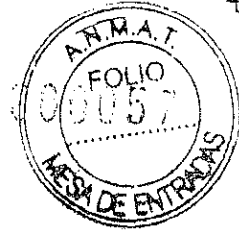
*Nomina de países donde la vacuna esta registrada y
comercializada para el caso de vacunas ya
comercializándose en el mundo*

HOLANDA

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 16.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. ~~María Bernarda Belay~~
Apoderada
DNI 29378925

CAIF
COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.





INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO

10.1 Proceso de producción

 **CAIF SA**
Dra. **Bernarda Belay**
Co-Directora Técnica
COMPANIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A. M.N. 15.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. **Bernarda Belay**
Apoderada
DNI 29378925




10.1.2 Materiales de Partida



Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925





	<p>Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12 Página 1 de 1</p>
<p>3.2.S.1.1. Nomenclatura</p>		

Nomenclatura

El principio activo de la vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) consiste en tres subtipos del poliovirus, conocidos como poliovirus tipo 1, tipo 2 y tipo 3.

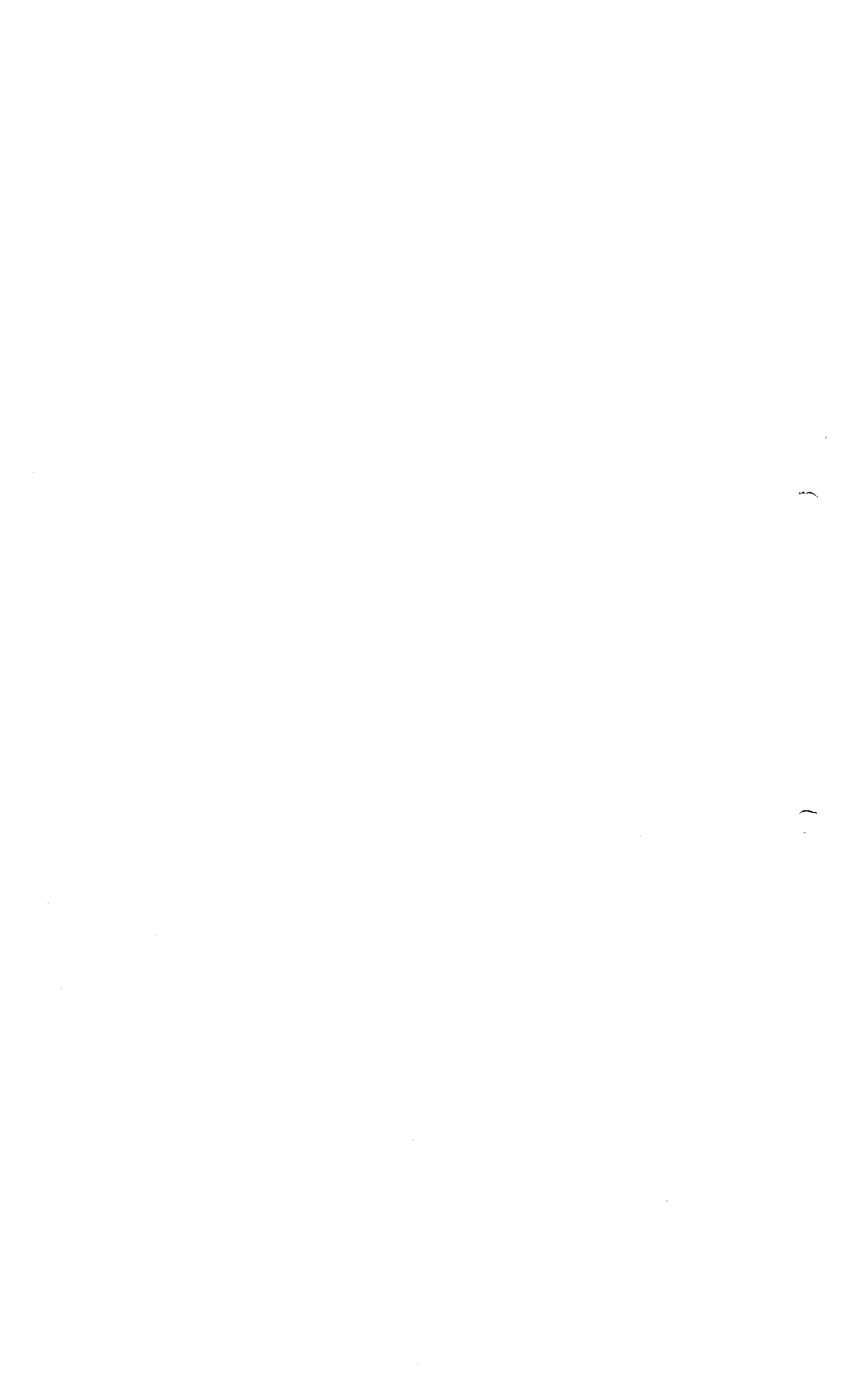
El virus poliomielítico tipo 1 tiene su origen en el Dr. J. Salk (cepa Mahoney). La denominación común internacional es virus poliomielítico tipo 1. En la monografía sobre la vacuna antipoliomielítica (inactivada) de la Farmacopea Europea, el virus se describe como poliovirus tipo 1.


El virus poliomielítico tipo 2 tiene su origen en el Statens Serum Institute en Copenhague (cepa MEF1). La denominación común internacional es virus poliomielítico tipo 2. En la monografía sobre la vacuna antipoliomielítica (inactivada) de la Farmacopea Europea, el virus se describe como poliovirus tipo 2.

El virus poliomielítico tipo 3 tiene su origen en el Statens Serum Institute en Copenhague (cepa Saukett). La denominación común internacional es virus poliomielítico tipo 3. En la monografía sobre la vacuna antipoliomielítica (inactivada) de la Farmacopea Europea, el virus se describe como poliovirus tipo 3.

El código de laboratorio para las mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada incluye el nombre, año de producción, tipo de virus y número de lote; por ejemplo, PVU03-105 o PV03-105.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Inscrita
DNI 29378925

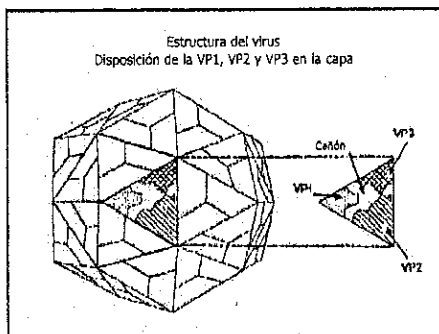


	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 1 de 1
3.2.S.1.2. Estructura		

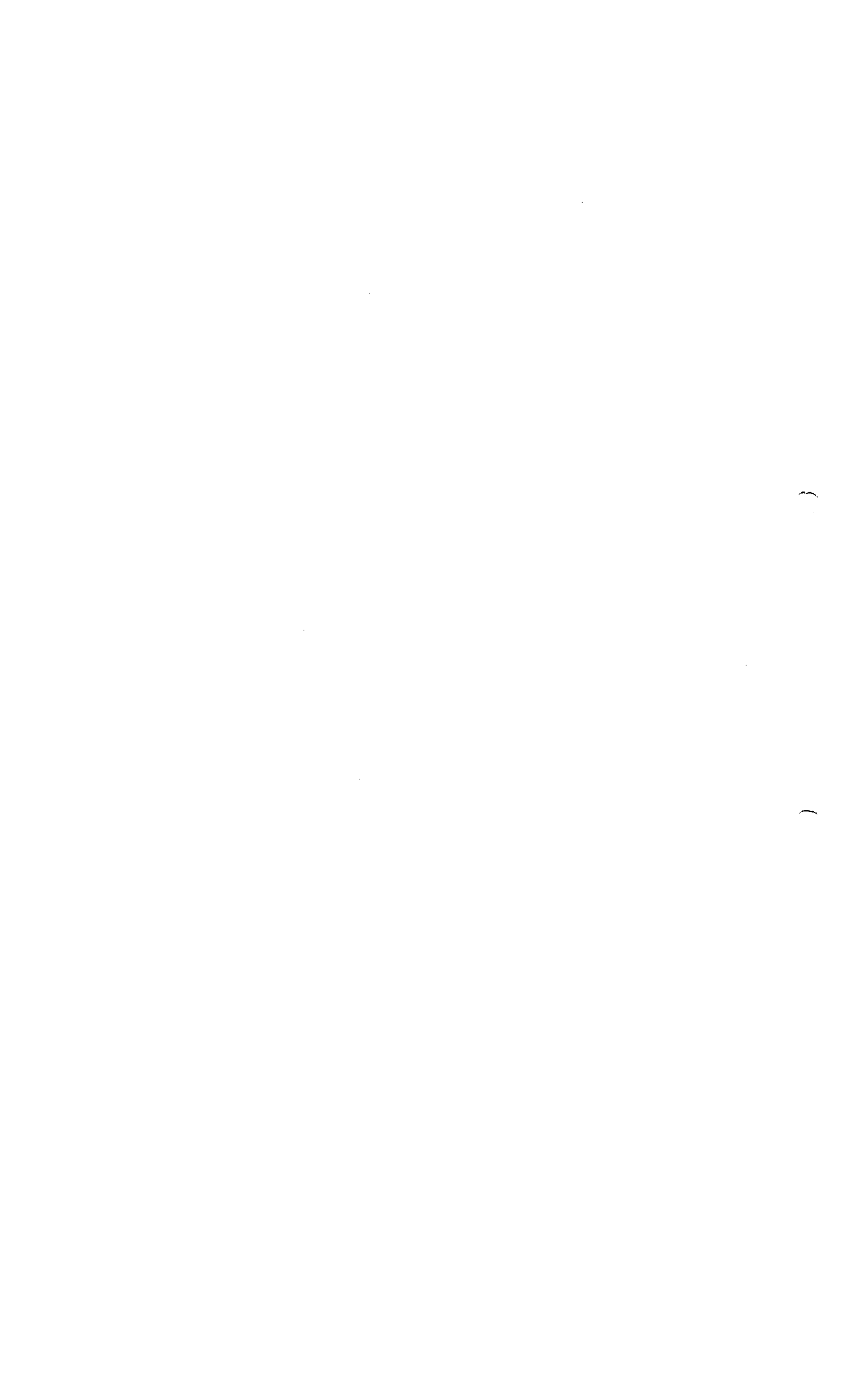
1 Estructura

La cápsida del poliovirus consiste en cuatro proteínas del virus: VP1, VP2, VP3 y VP4. Las VP1, VP2 y VP3 están expuestas al mundo exterior y contienen los epítopos responsables de la respuesta inmunológica protectora después de la vacunación.


La presencia de estos epítopos se determina de manera inmunoquímica por el método ELISA con anticuerpos monoclonales, mediante la prueba del antígeno D. Consulte el Módulo 3.3: Referencias bibliográficas (Rueckert, 1996; Ferguson, 1993).



CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148
CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. ~~Maria Bernarda Belay~~
 Representada
 DNT-29378925





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 1 de 1
3.2.S.1.3. Propiedades generales		

1 Propiedades generales

Las mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) son suspensiones del virus poliomielítico en medio 199, transparentes y de color rojo anaranjado.

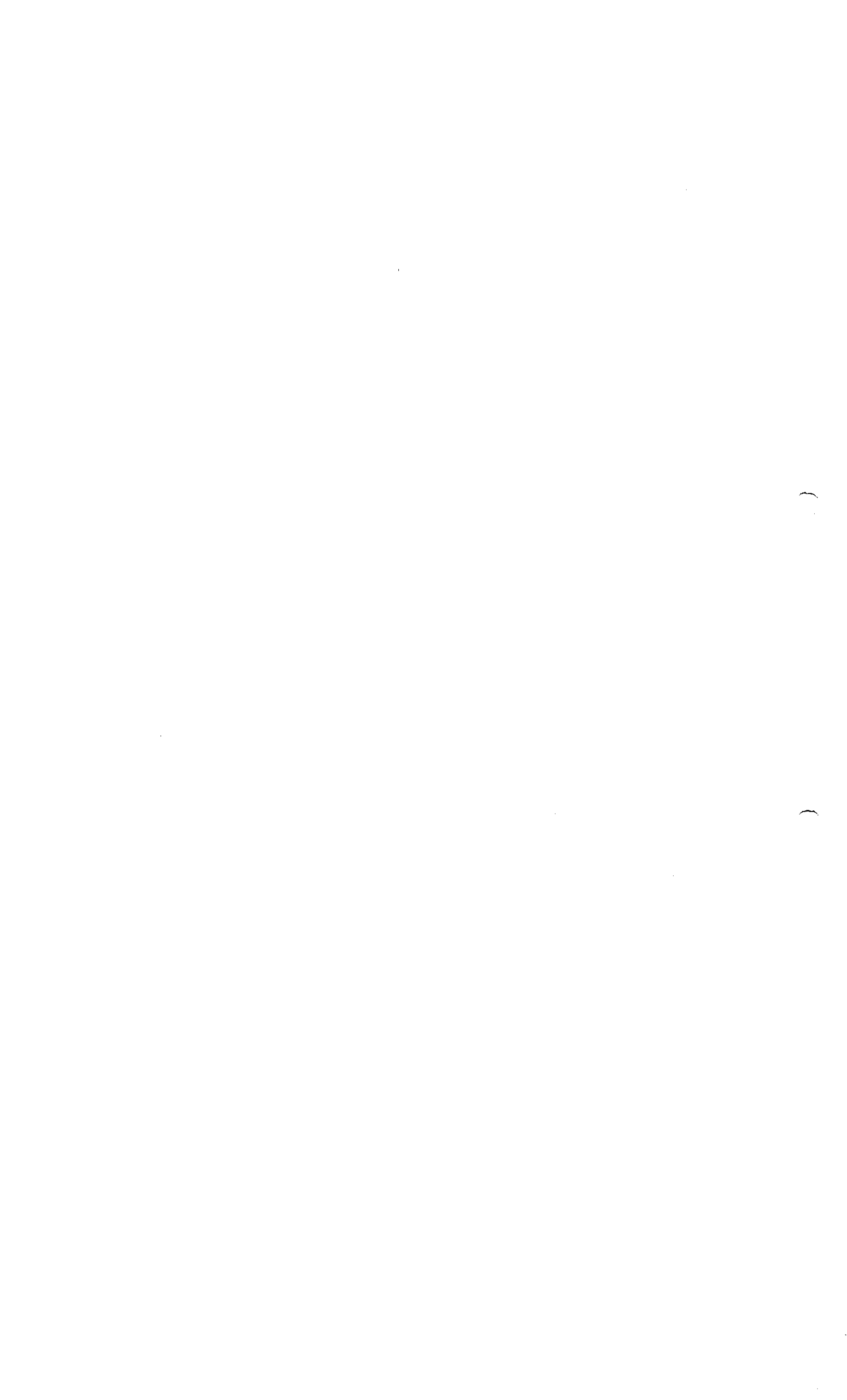
Los virus poliomielíticos inactivados tipo 1, 2 y 3 son inmunogénicos. Las cápsidas de los poliovirus consisten en cuatro proteínas del virus: VP1, VP2, VP3 y VP4. Las VP1, VP2 y VP3 están expuestas al mundo exterior y contienen los epítomos responsables de la respuesta inmunológica protectora después de la vacunación.

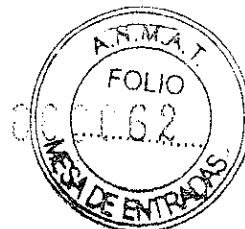
El efecto del producto farmacéutico depende de las cantidades respectivas de unidades de antígenos D de los virus poliomielíticos tipo 1, 2 y 3 en la vacuna. En la tabla a continuación, se incluyen los requisitos para la actividad biológica de cada una de las mezclas monovalentes.


Tabla 1: Requisitos de contenido de antígeno D de las mezclas monovalentes de virus poliomielítico tipo 1, 2 y 3

Mezcla monovalente	Contenido de antígeno D (UD/ml)
Tipo 1	1250-3140
Tipo 2	430-1480
Tipo 3	520-2220

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925





	<p>Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, NVI</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12 Página 1 de 1</p>
<p>3.2.S.2.1. Fabricante(s)</p>		

1 Fabricante

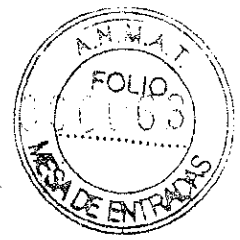
Las mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) son producidas por Bilthoven Biologicals B.V. La producción y el control de la vacuna antipoliomielítica se llevan a cabo en instalaciones especialmente equipadas y destinadas a ese fin. Se aplican los principios de las buenas prácticas de fabricación (BPF). Las instalaciones de producción son inspeccionadas con regularidad por la Unidad de Garantía de Calidad y por la Inspección Farmacéutica Holandesa.


El lugar de producción es el siguiente:

Bilthoven Biologicals B.V.

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9-13 3721 MA Bilthoven Países Bajos

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
MCAIF 148
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29379525



	<p>Módulo 3. Calidad</p> <p>3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p>Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12</p> <p>Página 1 de 1</p>
<p>3.2.S.3.1. Aclaración de la estructura y otras características</p>		

1 **Aclaración de la estructura y otras características**

El virus poliomielítico es un compuesto muy conocido y bien descrito. Los detalles sobre la secuencia de aminoácidos de la cápsida del poliovirus se incluyen en el apéndice 2 del Módulo 3.2.S.2.6; Desarrollo del proceso de fabricación. Los resultados de las pruebas de pureza de las mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) también se incluyen en ese mismo apéndice y en el apéndice 3.2.S.2.3: Comparación de LST con niveles de pasaje 4 y 5.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apostada
DNI 29378925


A.N.M.A.T.
FOLIO
64
CARRERA DE ENTRADA

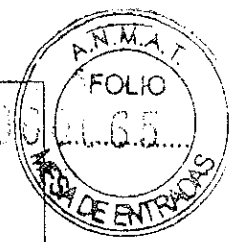
10.1.3 *Método de elaboración de cada uno de los antígenos componentes*

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 152149
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925





	<p align="center">Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p align="right">IPV/NC/AR/09-12 Página 1 de 13</p>
<p>3.2.S.2.2. Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso</p>		

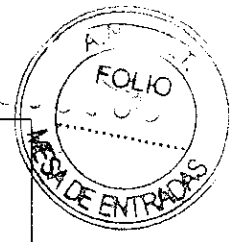



Índice

1 Descripción del proceso de fabricación	2
1.1 Organigrama del proceso general de fabricación	2
1.2 Descripción del proceso	6
1.2.1 Cultivo celular, fermentación y cosecha	6
1.2.2 Purificación e inactivación	9
2 Storage	13
2.1 Cultivo celular, fermentación y cosecha	13
2.2 Purificación e inactivación	13
2.3 Mezcla monovalente	13

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. ~~María Bernarda Belay~~
Apostada
DNI 29378925

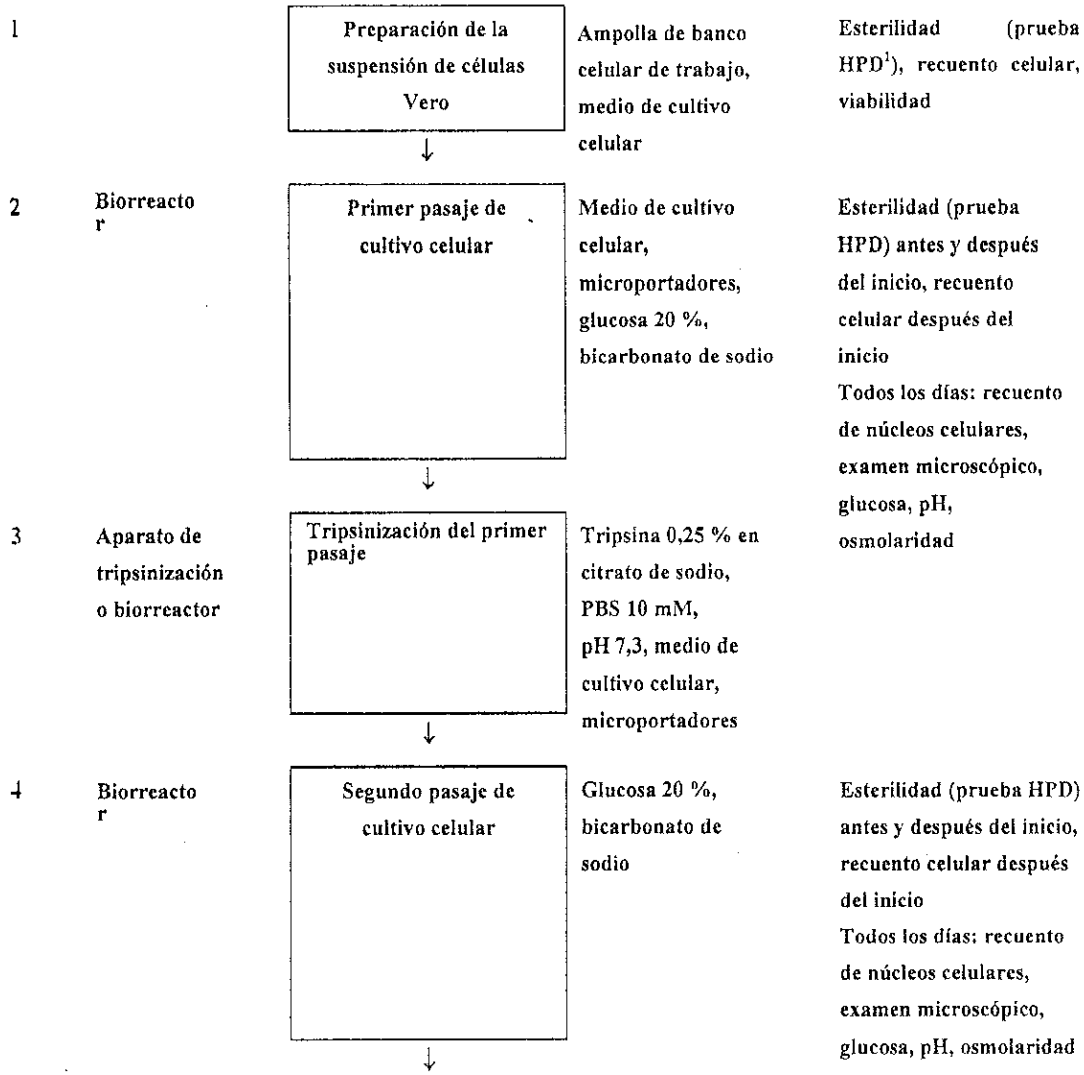




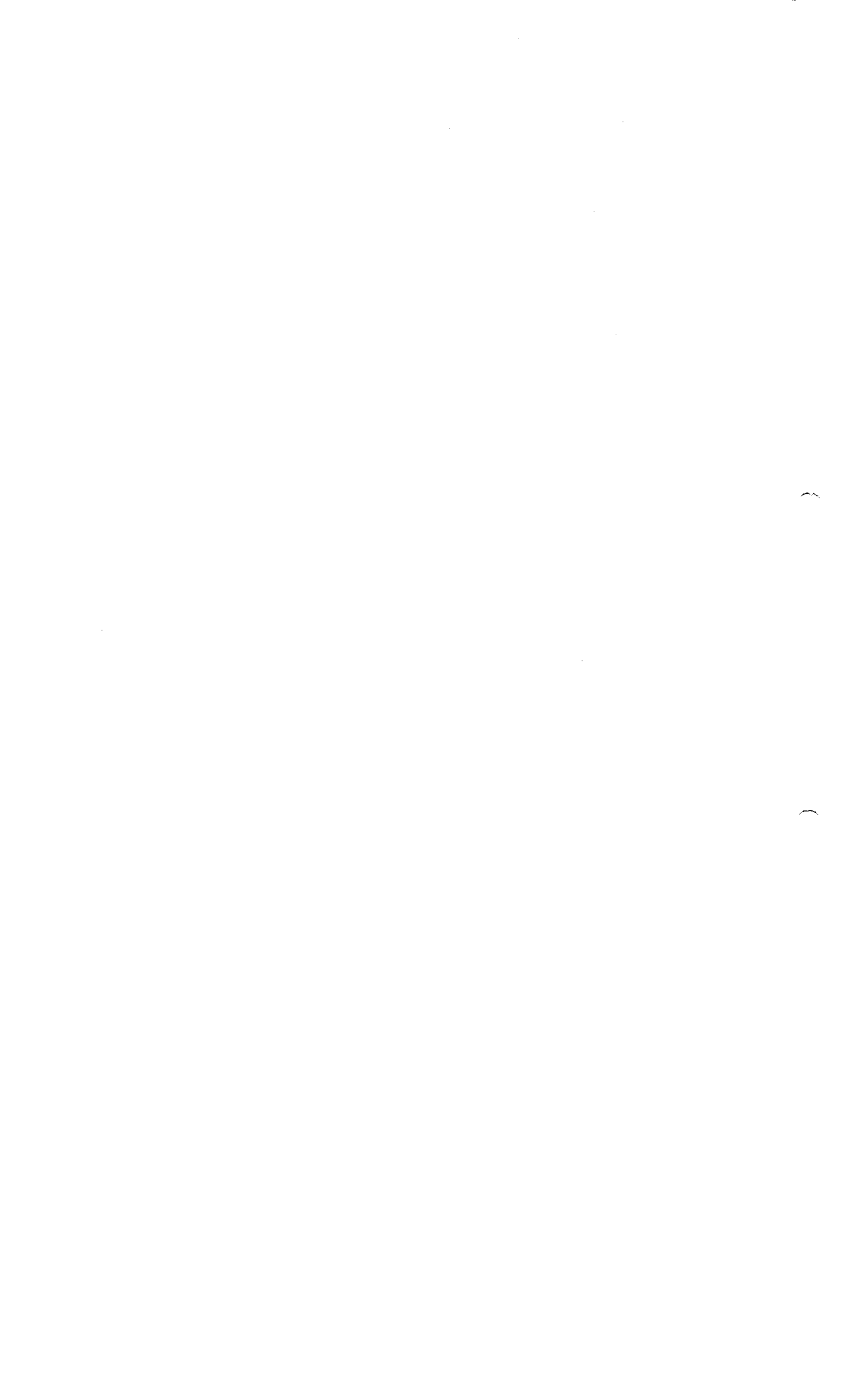
	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 2 de 13
3.2.S.2.2. Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso		

1 Descripción del proceso de fabricación

1.1 Organigrama del proceso general de fabricación



CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 N.N. 15.148
CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 DNI 29378925





Módulo 3. Calidad
3.2.S PRINCIPIO ACTIVO
 Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.

IPV/NC/AR/09-12

Página 3 de 13



3.2.S.2.2. Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso

Paso	Equipo técnico	Paso del proceso/producto	Agregado	Controles (*controles críticos durante el proceso)
5	Aparato de tripsinización o biorreactor	Tripsinización del segundo pasaje y recolección de células de control	Tripsina 0,25 % en citrato de sodio, medio de cultivo celular, microportadores, PBS 10 mM, pH 7,3	Micoplasmas*, agentes extraños*, identidad de células Vero*
6	Biorreactor	Tercer pasaje de cultivo celular	Microportadores, medio de cultivo celular, glucosa 20 %, bicarbonato de sodio	Esterilidad (prueba HPD) antes y después del inicio, recuento celular después del inicio Todos los días: recuento de núcleos celulares, examen microscópico, glucosa, pH, osmolaridad Al final: esterilidad*, recuento de núcleos celulares, cálculo de divisiones celulares*
7	Biorreactor	Lavado de microportadores y adición del medio de cultivo del virus	Medio de cultivo del virus	Recuento de núcleos celulares, osmolaridad, pH, esterilidad (prueba HPD)
			Descongele la cepa semilla adecuada del virus (LST) semilla del virus tipo 1, cepa Mahoney; o semilla del virus tipo 2, cepa MEF; o semilla del virus tipo 3, cepa Saukett	
8	Biorreactor	Inoculación del virus y cultivo		

CAIF SA
 Después del inicio:
 Dra. Bernarda Belay
 esterilidad (prueba HPD)
 Cc: Oficina Técnica
 NPDV. 15.148
 CAIF
 Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 ONI 29378925





Módulo 3. Calidad
3.2.S PRINCIPIO ACTIVO
 Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.

IPV/NC/AR/09-12

Página 4 de 13



3.2.S.2.2. Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso

Paso	Equipo técnico	Paso del proceso/producto	Agregado	Controles (*controles críticos durante el proceso)
		↓		Todos los días: pH
9		↓		
		↓		
		↓		
9		Cosecha única del virus		Esterilidad (prueba HPD), agentes extraños*, antígeno D, título viral
		↓		
10	Unidad de filtración	Filtración	Medio de cultivo del virus, ayudante de filtración	Carga bacteriana, antígeno D
		↓		
11	Unidad de concentración	Concentración	Medio de cultivo del virus	Carga bacteriana, antígeno D
		↓		
12a	Unidad de cromatografía	Filtración con gel	Material de columna, solución amortiguadora de fosfato 40 mM, pH 7,0	Carga bacteriana, nitrógeno proteico, antígeno D, E ₂₆₀ , E ₂₆₀ /E ₂₈₀
		↓		
12b	Unidad de cromatografía	Cromatografía de intercambio iónico	Material de columna, solución amortiguadora de fosfato 40 mM, pH 7,0	Carga bacteriana, actividad específica* (antígeno D y nitrógeno proteico), E ₂₆₀ , E ₂₆₀ /E ₂₈₀ *
		↓		
13		Dilución	Agua para inyectables, medio 199 sin bicarbonato de sodio y fosfato 10x, glicina 50 g/L.	
		↓		
14	Unidad de filtración estéril	Filtración estéril	Filtro de 0,22 µm, Millipak 200, o equivalente, medio 199	Esterilidad*, título viral*, actividad específica*, antígeno D, pH

CAIF SA
 Esterilidad*, título viral*, actividad específica*, antígeno D, pH
 Dra. Bernarda Belay
 M.N. 15.148
 Campaña Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29378925

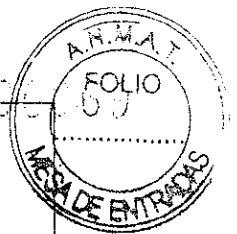




Módulo 3. Calidad
3.2.S PRINCIPIO ACTIVO
 Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.

IPV/NC/AR/09-12

Página 5 de 13



3.2.S.2.2. Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso

Paso	Equipo técnico	Paso del proceso/producto	Agregado	Controles (*controles críticos durante el proceso)
			Fosfato y bicarbonato de sodio con glicina, NaOH 1 M	
15a	Frasco/incubador	Inicio de la inactivación	Formaldehído	pH, curva de inactivación*
		Ajuste del pH	NaOH 1 M	
15b	Unidad de filtración	Filtración	Filtro de 0,22 µm, Millipak 200, equivalente	Antes y después: pH, o antígeno D
15cd	Frasco/incubador	Continuación de la inactivación		Inactivación* (día 10)
16		Verificación de mezclas monovalentes de vacunas antipoliomielíticas inactivadas Almacenamiento a 2-8 °C		Esterilidad*, antígeno D*, inactivación (día 13)*, formaldehído*, proteínas séricas, endotoxina bacteriana, pH, osmolaridad

1) Prueba HPD = prueba de rendimiento difásico Hemoline®

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N.F. 15.148
 CAIF
 Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Adoderada
 ONI 29378925

