

Especificaciones para Semillas Maestra y de Trabajo

Las especificaciones para Semillas Maestra y de Trabajo cumplen con la Ph.Eur. La identidad de hemaglutinina se determina por inhibición de la hemaglutinación. La identidad de neuraminidasa se determina por ELISA. Estos métodos están validados. La prueba de esterilidad de Ph.Eur. se ha calificado. La prueba de ausencia de micoplasmas de Ph.Eur. es realizada por un laboratorio contratado, Microsafe BV, de conformidad con las GLP. El método de ensayo se controla adecuadamente.

Tabla 5: Especificaciones para la Semilla Maestra

| ENSAYO | MÉTODO | ESPECIFICACIÓN |
|---------------------------|-----------------|---------------------|
| Título de hemaglutinación | Hemaglutinación | Informar resultados |
| Esterilidad | Ph.Eur. | Cumple |

Tabla 6: Especificaciones para la Semilla de Trabajo

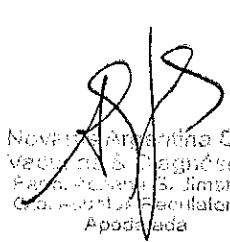
| ENSAYO | MÉTODO | ESPECIFICACIÓN |
|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Identidad de hemaglutinina | serológico | positiva |
| Identidad de neuraminidasa | ELISA | positivo |
| Ausencia de micoplasmas | Ph.Eur. | cumple |
| Esterilidad | Ph.Eur. | cumple |
| Infectividad | hemaglutinación, titulación en huevos | $\geq 10^6$ EID ₅₀ /ml |

2.5 Validación y evaluación de los procesos

Se realiza rutinariamente una cinética de inactivación de acuerdo con la monografía de Ph.Eur. en tres lotes de producción de cada nueva cepa de influenza introducida como consecuencia de las recomendaciones anuales de la OMS.

No se lleva a cabo ningún reprocesamiento de forma rutinaria. Si se considera necesario el reprocesamiento, este es controlado por el sistema de informe de desviaciones (DR) de la empresa.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada


 Novartis Argentina S.A.
 Vector de Virus Magnético
 Para el Virus B. Jiménez
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



3) CONTROL DE CALIDAD-METODOS CONTROL PRINCIPIO ACTIVO

Los métodos de control y las especificaciones para Cosechas Monovalentes Agrupadas (MPH) cumplen con los requerimientos de la Ph.Eur.

3.1 Especificaciones

Tabla 7: Resumen de especificaciones y pruebas de rutina - Características

| Cosechas Monovalentes Agrupadas (Especificaciones de liberación) | | |
|--|--------------------------|---|
| Ensayo | Método | Especificación* |
| Identidad de Hemaglutinina | SRID | positivo |
| Contenido de Hemaglutinina | SRID | informar resultados |
| Identidad de Neuraminidasa | ELISA | positivo |
| Inactivación viral | Ph. Eur. | ausencia de virus vivos |
| Pureza | SDS-PAGE | cumple |
| Esterilidad | Ph. Eur. | Cumple ensayo |
| Bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) | espectrofotométrico | $\leq 12 \mu\text{g} / 60 \mu\text{g HA}$ |
| Polisorbato 80 | HPTLC | $\leq 300 \mu\text{g} / \text{ml}$ |
| Bario | absorción atómica | $\leq 1 \mu\text{g} / \text{ml}$ |
| Citratos | HPLC | $\leq 1 \text{mg} / 60 \mu\text{g HA}$ |
| Endotoxina | LAL cromogénico cinético | $< 100 \text{IU} / 60 \mu\text{g HA}$ |
| Formaldehído/HA | espectrofotométrico | $\leq 1 \mu\text{g} / 60 \mu\text{g HA}$ |
| Contenido de Ovoalbúmina | ELISA | informar resultados ($\mu\text{g} / 60 \mu\text{g HA}$) |

*La prueba para Inactivación viral se realiza en las Cosechas Monovalentes Agrupadas en lugar de en los Lotes Finales. Esto está, no obstante, en conformidad con los requerimientos de Ph. Eur.

Las pruebas para formaldehído y ovoalbúmina aseguran que la Vacuna a Granel Final y el Lote Final cumplan con la monografía de la Ph.Eur. para *Vacuna contra la Influenza (Antígeno de Superficie, Inactivada)*.

Los controles durante el proceso se realizan a lo largo de las diferentes etapas del proceso de producción de la Cosecha Monovalente Agrupada. Se han añadido dos controles adicionales durante el proceso para un mejor seguimiento de la fase de inactivación, es decir, pH y formaldehído libre.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15,576
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.
 Vendedor Agrupador
 Farm. Asunción Jiménez
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Tabla 8: Pruebas adicionales que se llevan a cabo como controles durante el proceso

| Ensayo | Método | Criterios de Aceptación |
|--------------------|---------|-------------------------|
| pH | Ph.Eur. | Informar resultados |
| Formaldehido libre | Ph.Eur. | Informar resultados |

3.2 Procedimientos Analíticos

Los métodos de prueba han sido validados o calificados. Los métodos analíticos utilizados para la liberación de cosechas monovalentes agrupadas son los siguientes:

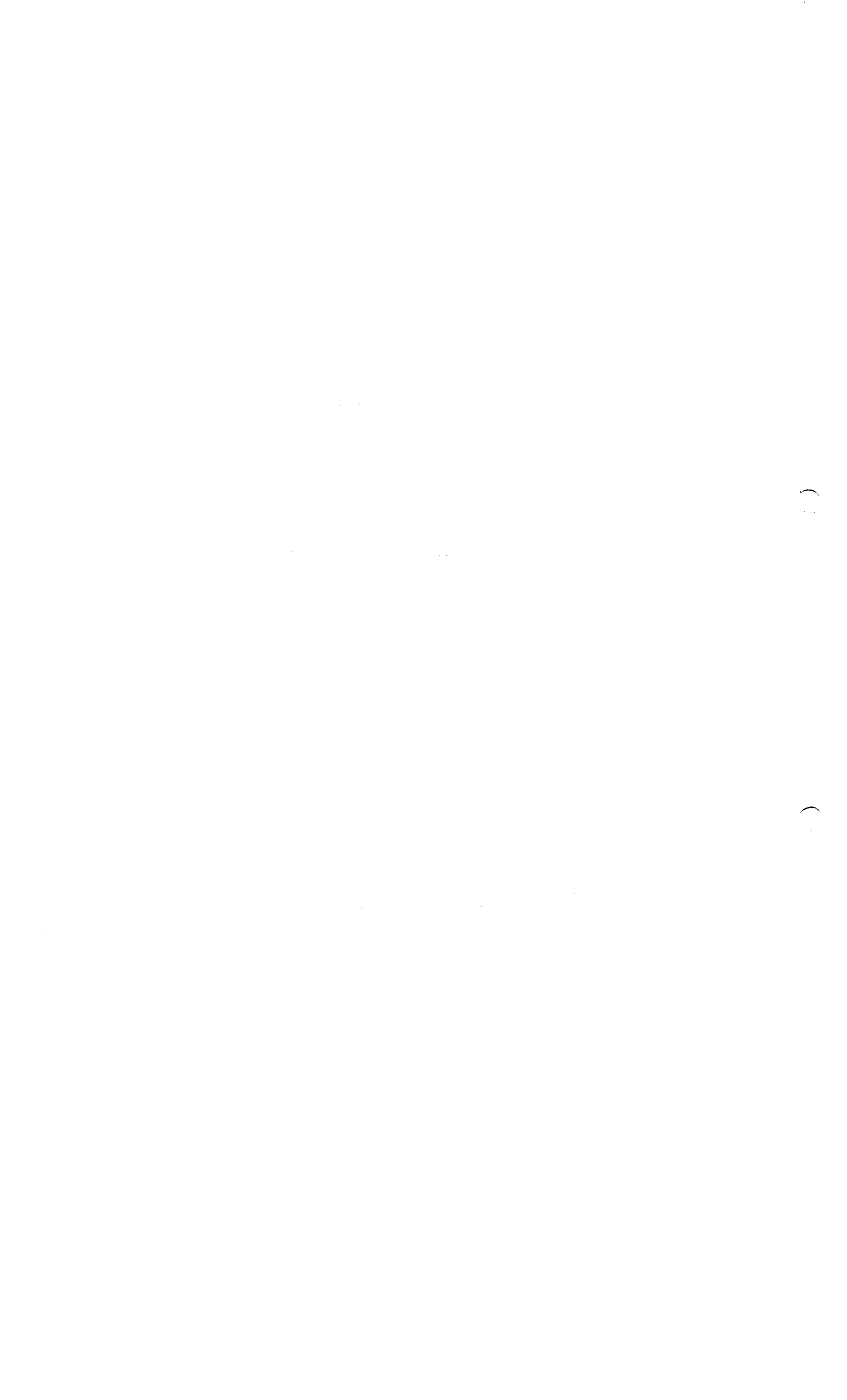
- SRID (identidad y contenido de hemaglutinina),
- ELISA (identidad de neuraminidasa),
- Inactivación viral según Ph.Eur, SDS-PAGE (pureza),
- Esterilidad según Ph.Eur,
- Espectrofotometría (CTAB y contenido de formaldehido),
- HPTLC (contenido de polisorbato 80),
- Absorción atómica (contenido de sulfato de bario),
- HPLC (contenido de citrato de sodio),
- Péptido cromogénico cinético (endotoxina),
- ELISA (ovoalbúmina).

3.2.1 Identidad y contenido de antígeno Hemaglutinina

La prueba es realizada por SRID (Inmunodifusión Radial Simple) con el estándar de antisuero y antígeno suministrado por NIBSC, Londres. Se prepara la agarosa y se añade la cantidad de antisuero sugerida por NIBSC. Junto con la mezcla se preparan las placas de vidrio. Después de enfriar, se cortan pocillos en la superficie de la agarosa. Se preparan diluciones del estándar de antígeno y diluciones de las muestras y se distribuyen alícuotas en cada pocillo. Las placas se incuban, lavan, secan y finalmente se tiñen con Azul Coomassie. La comparación de los diámetros de los anillos de difusión obtenidos para la muestra y para el estándar permite la determinación del contenido de HA en la muestra.

3.2.2 Identidad del antígeno Neuraminidasa

El ensayo se basa en la eliminación enzimática del residuo terminal de ácido siálico de la fetuina, que cubre los pocillos de placas de microtitulación, por la neuraminidasa presente en la muestra, y en el reconocimiento de los residuos de galactosa libres mediante aglutinina de maní conjugada con peroxidasa. La cantidad de aglutinina unida depende directamente de la concentración de neuraminidasa presente en la muestra. El ensayo se compone de dos etapas: (1) titulación directa de la actividad de la neuraminidasa (0,5 del título de NA), donde se determina el título enzimático; la



muestra se diluye a continuación para usar en la etapa siguiente, (2) inhibición específica de la actividad de neuraminidasa (50% del título de NI), mediante la pre-incubación de la muestra con diferentes diluciones de antisuero específico para la cepa a fin de permitir el cálculo del 50% del título de inhibición de cada uno de los tres serotipos de neuroaminidasa utilizando antisueros homólogos y heterólogos.

3.2.3 Inactivación viral

Según Ph. Eur.

3.2.4 Pureza

La pureza es determinada por electroforesis en gel de poliacrilamida - dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE), con un gel de poliacrilamida aproximadamente al 10% a pH 8,9, en condiciones reductoras.

3.2.5 Esterilidad

Según Ph. Eur.

3.2.6 Esterilidad

El bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) se extrae a una fase orgánica. El material extraído se cuantifica mediante un espectrofotómetro a 542 nm. Las muestras se comparan con una curva estándar a partir de la cual se calcula la concentración en la muestra.

3.2.7 Polisorbato 80

Este método consiste en la concentración de la muestra por secado al vacío y posterior extracción del polisorbato 80 con metanol. La muestra se siembra en una placa de cromatografía en capa fina, se desarrolla y visualiza con solución de Dragendorff.

3.2.8 Bario

Este método se basa en la cuantificación de bario por espectrofotometría de absorción atómica. Los átomos de bario se obtienen por atomización de muestras en un horno de grafito. Los átomos de bario absorben en forma proporcional a su concentración a 553 nm (es decir, la radiación monocromática emitida por una lámpara de cátodo de bario). Si la concentración de la muestra informada por el espectrofotómetro es inferior a la concentración del estándar, la concentración de bario en la muestra se expresa como menos de 1 ppm (ensayo límite).

3.2.9 Citrato

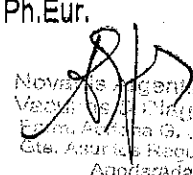
El citrato se separa de los otros componentes de la muestra mediante un intercambiador iónico o una columna de HPLC y se detecta por UV a 210 nm. El contenido de la muestra se determina mediante comparación con una curva estándar.

3.2.10 Endotoxina

Se realiza el método de LAL cromogénico de acuerdo con la Ph.Eur.

3.2.11 Formaldehído

La concentración de formaldehído se determina por espectrofotometría después de la reacción con acetilacetona. El principio del ensayo es el mismo que el descrito en la Ph.Eur.



Novartis Argentina S.A.
Veedor de Farmacéutico
Eduardo G. Jimenez
Cte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



3.2.12 Ovoalbúmina

La ovoalbúmina se determina mediante un Inmunoensayo enzimático directo (ELISA). Este utiliza anticuerpos policlonales anti-ovoalbúmina inmovilizados y un conjugado anti-ovoalbúmina-HPR como sistema de detección.

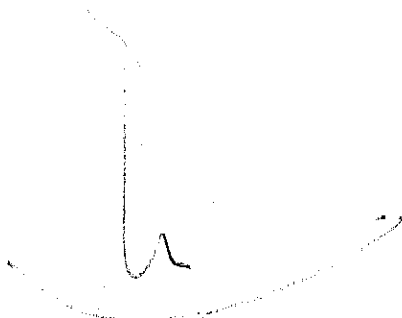
3.2.13 pH

De acuerdo con la Ph.Eur.

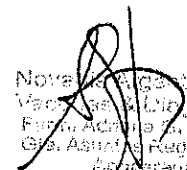
3.2.14 Proteínas totales

Este control se lleva a cabo después de la diálisis a través de una membrana con un peso molecular de corte de 10.000 que permite la eliminación de moléculas de bajo peso molecular. El método se basa en la transformación de nitrógeno en sulfato de amonio a través de la mineralización con ácido sulfúrico concentrado y posterior destilación del amoniaco en un medio alcalino (método Kjeldahl). El método de Kjeldahl se describe en la Ph.Eur.; el método utilizado sigue básicamente la Ph.Eur. con las modificaciones siguientes:.

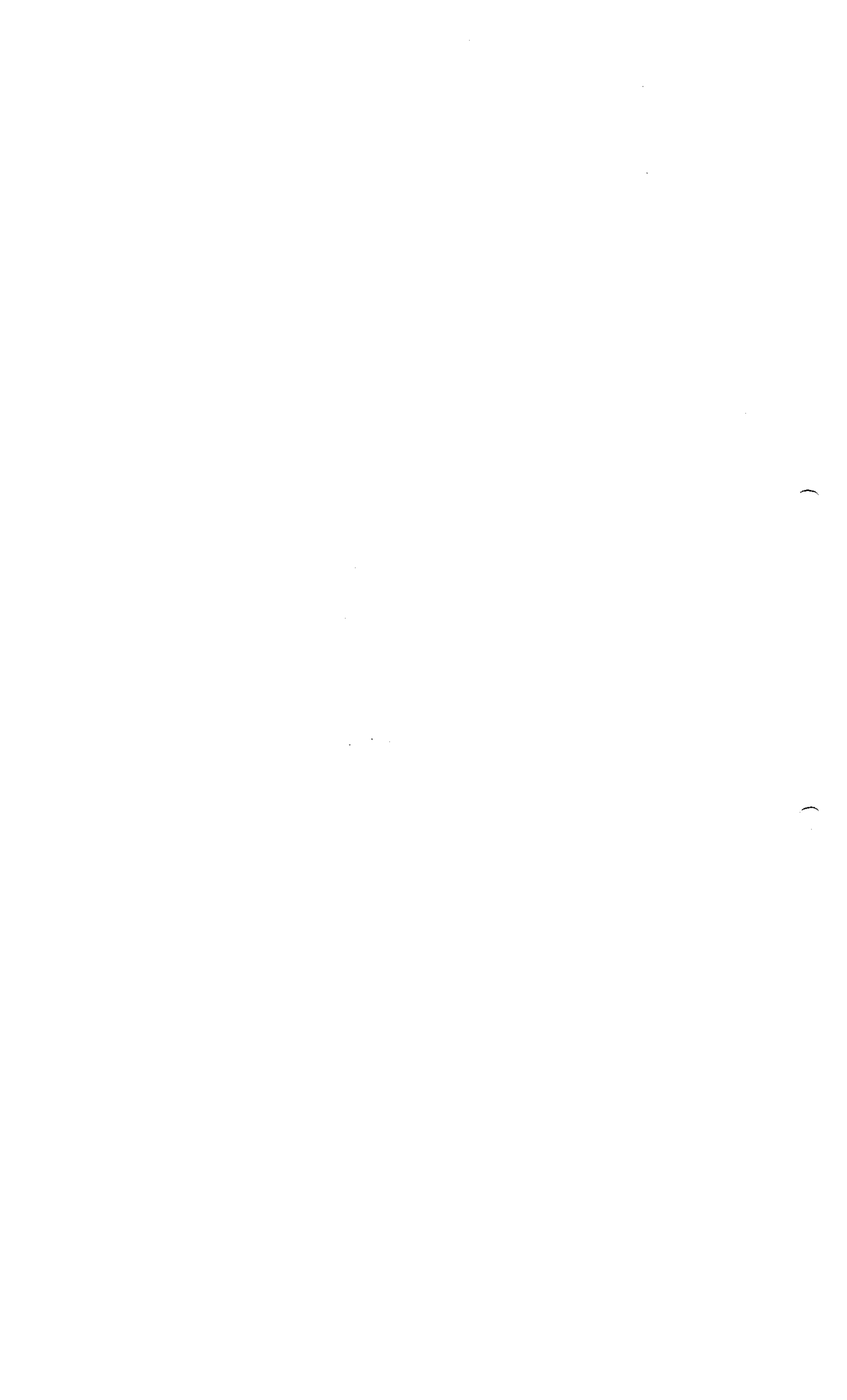
- a) el producto se dializa antes del análisis;
- b) la solución de digestión (mineralización), contiene los mismos reactivos utilizados en la Ph.Eur. pero en diferentes proporciones, y se prepara utilizando un procedimiento diferente;
- c) el amoniaco desarrollado por destilación es adsorbido en H_2SO_4/KIO_3 en lugar de en HCl;
- d) la titulación final se realiza utilizando un método yodométrico en lugar de un método ácido/base.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Novartis Argentina S.A.
Vicepresidente Médico
Farm. Adolfo G. Martínez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



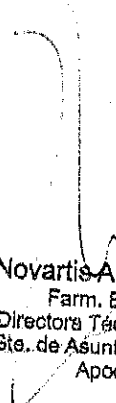
4) VALIDACIÓN PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

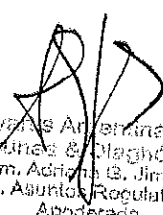
Validación de procedimientos analíticos

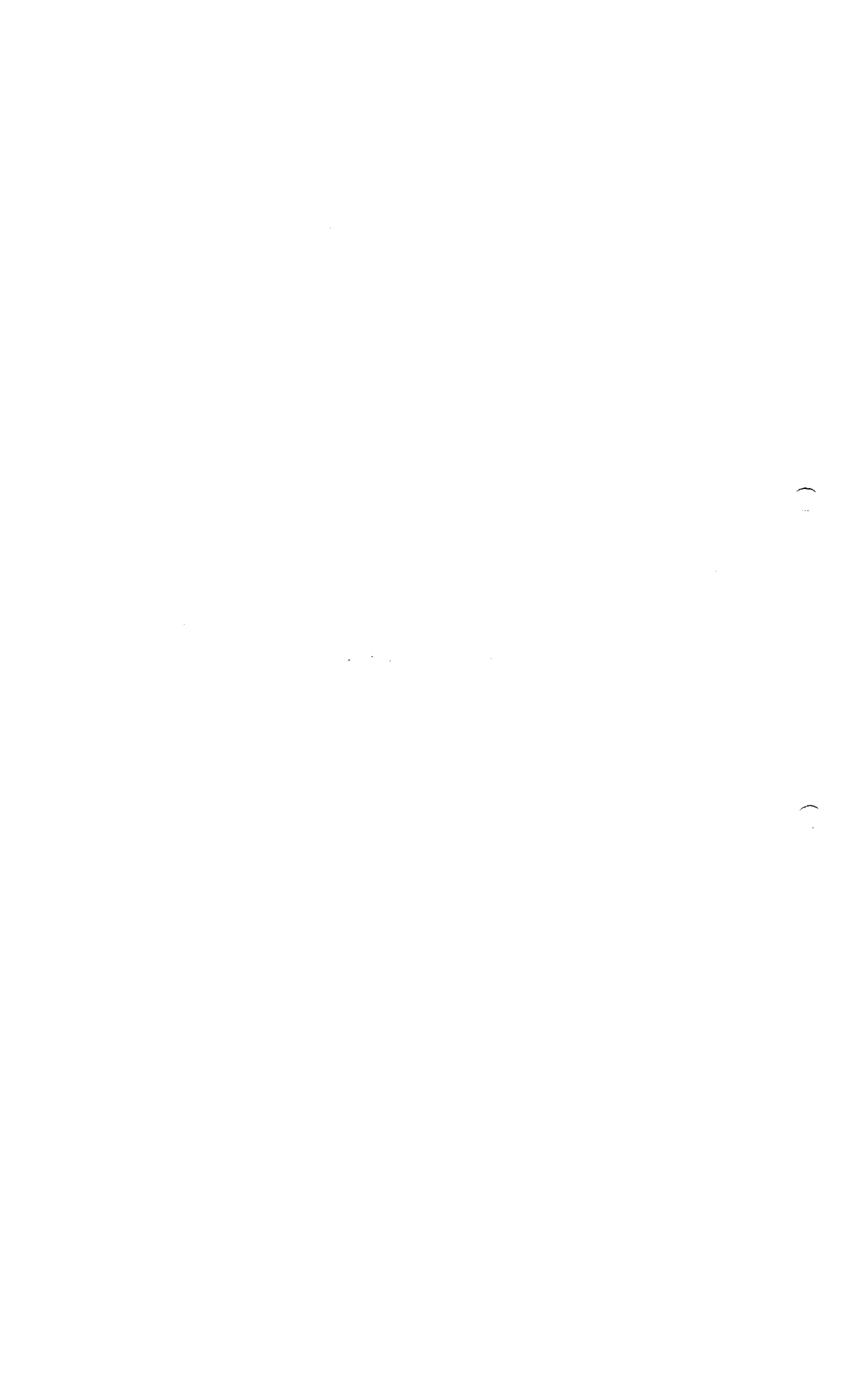
El método de identidad de neuraminidasa por ELISA utilizado para la Semilla de Trabajo ha sido validado y se calificó la prueba de esterilidad. La prueba de micoplasma es realizada por MicroSafe B.V. según los requerimientos de la Ph.Eur.

Se han realizado estudios específicos de validación en los métodos utilizados para la liberación y el monitoreo de la producción de las cosechas monovalentes agrupadas. Los ensayos críticos como endotoxina, esterilidad y SRID han sido recalificados o revalidados para el proceso sin tiomersal.

| MÉTODOS DE PRUEBA DE LIBERACIÓN PARA COSECHAS MONOVALENSTES AGRUPADAS | | |
|---|---------------------|------------|
| Parámetro de prueba | Método | Estado |
| Identidad y contenido de Hemaglutinina | SRID | Validado |
| Identidad de Neuraminidasa | ELISA | Validado |
| Inactivación viral | Ph. Eur. | Calificado |
| Pureza | SDS-PAGE | Validado |
| Esterilidad | Ph. Eur. | Calificado |
| CTAB | Espectrofotométrico | Validado |
| Polisorbato 80 | HPTLC | Validado |
| Sulfato de bario | Absorción atómica | Validado |
| Citrato de sodio | HPLC | Validado |
| Contenido de endotoxina | Ph.Eur. Método D | Validado |
| Contenido de formaldehído | Espectrofotométrico | Validado |
| Contenido de ovoalbúmina | ELISA | Validado |
| CONTROLES DURANTE EL PROCESO APLICADOS A COSECHAS MONOVALENSTES AGRUPADAS | | |
| Contenido de proteína total | Kjeldahl | Validado |


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orsola
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada


 Novartis Argentina S.A.
 Farmacia & Diagnóstico
 Farm. Adrián B. Jimenez
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada



5) CONSISTENCIA DE LA PRODUCCION

Table 3.2.S.4.4.1-1: Analytical results of 2010/2011 Working Seeds for strain H1N1

| | | Batch No. |
|--------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Tests | Specifications | 5WS-H1N1B-01(10-7)10-6 |
| Strain | | X-181 |
| Identity HA | Positive | Positive |
| Identity NA | Positive | Positive |
| Mycoplasmas | Sterile | Sterile |
| Infectivity | $\geq 10^5$ EID ₅₀ /ml | 5x10 Exp 8,7 |
| Sterility | Sterile | Sterile |

Table 3.2.S.4.4.1-2: Analytical results of 2010/2011 Working Seeds for strain H3N2

| | | Batch No. |
|--------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Tests | Specifications | WS-084-01 (10-7)10-7 |
| Strain | | X-187 |
| Identity HA | Positive | Positive |
| Identity NA | Positive | Positive |
| Mycoplasmas | Sterile | Sterile |
| Infectivity | $\geq 10^5$ EID ₅₀ /ml | 5x10 Exp 7,5 |
| Sterility | Sterile | Sterile |


Novartis Argentina S.A.
 Färm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gts. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

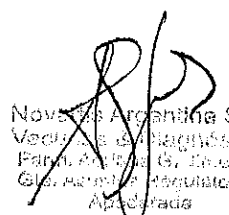

 Novartis Argentina S.A.
 Vecinos de Magüés 100
 Färm. Elsa Orosa
 Gts. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



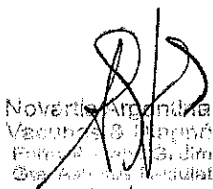
Table 3.2.S.4.4.1-3: Analytical results of 2010/2011 Working Seeds for strain B

| | | Batch No. |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Tests | Specifications | WS-075A-01 (10-7)10-7 |
| Strain | | B/Brisbane/60/2008 |
| Identity HA | Positive | Positive |
| Identity NA | Positive | Positive |
| Mycoplastmas | Sterile | Sterile |
| Infectivity | $\geq 10^5$ EID ₅₀ /ml | 5x10 Exp 8,5 |
| Sterility | Sterile | Sterile |

| | | Batch No. |
|---------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Tests | Specifications | WS-075-01 (10-6)10-6 |
| Strain | | B/Brisbane/60/2008 |
| Identity HA | Positive | Positive |
| Identity NA | Positive | Positive |
| Mycoplastmas | Sterile | Sterile |
| Infectivity | $\geq 10^5$ EID ₅₀ /ml | 5x10 Exp 9,0 |
| Sterility | Sterile | Sterile |



Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gle. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



Novartis Argentina S.A.
 Veedor A.B. Inorgánico
 Farm. Elsa Orosa
 Gle. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada







6) MATERIALES DE REFERENCIA

6.1 Materiales o Estándares de Referencia

El antígeno y el antisuero son suministrados por NIBSC.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Novartis Argentina S.A.
Vaccines & Biotechnology
Farm. Marina G. Martínez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



7) SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE

7.1 Descripción y especificaciones de los recipientes

Las mezclas monovalentes se almacenan en tanques

Bolsas de plástico flexible para el Granel Formulado Final

El material a granel material trivalente formulado puede ser fraccionado en alícuotas en bolsas de plástico flexible o tanques de acero inoxidable para el almacenamiento y transporte en la línea de llenado.

Información/Composición General

La secuencia desde la capa externa a la capa en contacto con el líquido es EVA/unión/EVOH/unión/EVA/EVAM®.

- Etil Vinil Acetato (EVA)
- Alcohol etil-vinílico (EVOH)
- Unión – Une la capa externa
- Etil Vinil Acetato Mono-material (EVAM) - capa de contacto con el líquido

La capa de EVAM se extrude utilizando resina EVA (Copolímero de Etil Vinil Acetato) en Stedim y se lamina con la estructura de alta barrera a los gases co-extrudida sin ningún tipo de adhesivos.

Las bolsas están equipadas con conectores asépticos.

El envase bolsa de plástico flexible es suministrado por Stedim o un proveedor calificado equivalente.

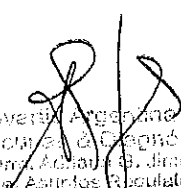
Especificaciones

La capa en contacto con el producto de las bolsas de plástico flexibles cumple con la monografía de la Farmacopea Europea para Poli (etilén vinil acetato) para envases y tuberías para preparaciones para nutrición parenteral.

Las bolsas de plástico flexibles están certificadas como libres de EET/EEB. Cumplen con los lineamientos de EMEA y la monografía de la Farmacopea Europea con respecto a minimizar el riesgo de transmisión de agentes de encefalopatía esponjiforme a través de productos medicinales.

La liberación de las bolsas de plástico flexibles por Novartis se basa en una revisión de la documentación del proveedor. Las especificaciones del proveedor incluyen esterilidad, endotoxinas e integridad.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Vocera y Representante
Farm. Elsa Orosa
Gta. Asuntos Regulatorios
Apoderada



8) ESTABILIDAD

8.1 Resumen de estabilidades y conclusiones

El período de validez propuesto para las cosechas monovalentes agrupadas (MPH) es de 12 meses a 2-8°C, con el apoyo de todos los datos presentados hasta este momento.

Los métodos de análisis utilizados y las especificaciones de los estudios de estabilidad son los mismos que los utilizados para la liberación. Estos métodos han sido validados.

Los resultados de estabilidad se presentan a continuación y contiene los resultados de un estudio de estabilidad diseñado para comparar los resultados obtenidos en MPH almacenada en tubos de polipropileno con los obtenidos cuando se almacena en un tanque pequeño de acero inoxidable. Se decidió la introducción de este recipiente para muestras de estabilidad debido a que es representativo de los utilizados para almacenar MHP durante toda su vida útil.

Los datos presentados en el informe antes mencionado demuestran la idoneidad del nuevo tanque como contenedor de muestras para estabilidad en lugar de los tubos de polipropileno.

8.2 Plan de estabilidad

Tabla 9: Lotes anuales de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en tubos de polipropileno.

| Test | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 |
|------------------------|---------|---|-------------|---|----|----|
| Haemagglutinin content | X | X | X | X | X | X |
| Purity | X | - | X | - | X | X |
| X | planned | - | not planned | | | |

Tabla 10: Lotes anuales de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en tanques pequeños de acero inoxidable.

| Test | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 |
|------------------------|---------|---|-------------|---|----|----|
| Haemagglutinin content | X | X | X | X | X | X |
| Purity | X | - | X | - | X | X |
| Endotoxin | X | - | X | - | X | - |
| Sterility | X | - | X | - | X | - |
| X | planned | - | not planned | | | |

Novartis Argentina S.A.
 Fáb. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.
 Verificación & Diagnóstico
 Fáb. Adriana G. Jitaroz
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Tabla 14: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en tubos de polipropileno - PURITY (SDS-PAGE)

| Lot N. | Strain | Time in months | | | | | |
|---------|-----------|----------------|----|------|----|------|----|
| | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 |
| 1006/08 | B/Florida | Pass | NR | Pass | NR | Pass | NR |
| 1007/08 | B/Florida | Pass | NR | Pass | NR | Pass | NR |
| 1008/08 | B/Florida | Pass | NR | Pass | NR | Pass | NR |
| 1024/08 | IVR-148 | Pass | NR | Pass | NR | Pass | NR |
| 1025/08 | IVR-148 | Pass | NR | Pass | NR | Pass | NR |
| 1026/08 | IVR-148 | Pass | NR | Pass | NR | Pass | NR |
| 1029/08 | X-175C | Pass | NR | Pass | NR | Pass | NR |
| 1031/08 | X-175C | Pass | NR | Pass | NR | Pass | NR |
| 1032/08 | X-175C | Pass | NR | Pass | NR | Pass | NR |

NR: not required

Tabla 15: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en tanques de acero inoxidable - Haemagglutinin Content (SRID)

| Lot N. | Strain | Time in months (results in mcgHA/ml) | | | | | |
|---------|-----------|--------------------------------------|-------|-------|-----|-----|-----|
| | | 0 | 3 (*) | 6 | 9 | 12 | 18 |
| 1006/08 | B/Florida | 468 | ND | 458 | 437 | 431 | 404 |
| 1007/08 | B/Florida | 455 | ND | 450** | 430 | 402 | 391 |
| 1008/08 | B/Florida | 457 | ND | 467 | 460 | 448 | 413 |
| 1024/08 | IVR-148 | 354 | 346 | 351 | 321 | 322 | 315 |
| 1025/08 | IVR-148 | 350 | 339 | 346 | 323 | 305 | 294 |
| 1026/08 | IVR-148 | 322 | 312 | 311 | 307 | 295 | 282 |
| 1029/08 | X-175C | 259 | 251 | 244 | 235 | 226 | 218 |
| 1031/08 | X-175C | 272 | 285 | 260 | 256 | 245 | 238 |
| 1032/08 | X-175C | 272 | 270 | 266 | 259 | 238 | 228 |

ND: not done.

(*): A DR (No 25434) was opened. The 3 months timepoint was not performed (for B strain), or was performed late (for H1N1 and H3N2 strains). The bulk concentrate was stored in the large scale stainless steel production container before the transfer of the product to small tanks. The reason for this deviation was the non-availability of small tanks on time (in the former case, the transfer was performed at around 5 months) and logistics problems in the transportation of the containers from production area to QC stability room (in the latter case, the transfer was performed around 3 months) due to insufficient details in the SOP and lack of authorization to access the production area. There is no impact on stability results. This problem does not affect the validity of the study, see also chapter 3.1 in Summary and Conclusion section.

** A DR (No 27050) was opened. A transfer delay for 6 months timepoint samples of lot 1007/08 (B/Florida) occurred. This was due to a mistake made by one of the operators. The operator did not print the form for the analyses. The analyses were performed a few days after the testing window. All the results were in specifications. This deviation is not impacting on the final outcome of the study, see also chapter 3.1 in Summary and Conclusion section.

Tabla 16: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en tanques de acero inoxidable - Haemagglutinin Content (SRID)

| Lot N. | Strain | Time in months (% Titre of last timepoints vs. T0) | | | | | |
|---------|-----------|--|-------|------|-----|----|----|
| | | 0 | 3 (*) | 6 | 9 | 12 | 18 |
| 1006/08 | B/Florida | 100 | ND | 98 | 93 | 92 | 86 |
| 1007/08 | B/Florida | 100 | ND | 99** | 95 | 88 | 86 |
| 1008/08 | B/Florida | 100 | ND | 102 | 101 | 98 | 90 |
| 1024/08 | IVR-148 | 100 | 98 | 99 | 91 | 91 | 89 |
| 1025/08 | IVR-148 | 100 | 97 | 99 | 92 | 87 | 84 |
| 1026/08 | IVR-148 | 100 | 97 | 97 | 95 | 92 | 88 |
| 1029/08 | X-175C | 100 | 97 | 94 | 91 | 87 | 84 |
| 1031/08 | X-175C | 100 | 105 | 96 | 94 | 90 | 88 |
| 1032/08 | X-175C | 100 | 99 | 98 | 95 | 88 | 84 |

ND: not done.

(*) A DR (No 25434) was opened. The 3 months timepoint was not performed (for B strain), or was performed late (for H1N1 and H3N2 strains). The bulk concentrate was stored in the large scale stainless steel production container before the transfer of the product to small tanks. The reason for this deviation was the non-availability of small tanks on time (in the former case, the transfer was performed at around 5 months) and logistics problems in the transportation of the containers from production area to QC stability room (in the latter case, the transfer was performed around 3 months) due to insufficient details in the SOP and lack of authorization to access the production area. There is no impact on stability results. This problem does not affect the validity of the study, see also chapter 3.1 in Summary and Conclusion section.

** A DR (No 27050) was opened. A transfer delay for 6 months timepoint samples of lot 1007/08 (B/Florida) occurred. This was due to a mistake of one of the operators that did not print the form for the analyses. The analyses were performed few days after the testing window. All the results were in specifications. This deviation is not impacting on the final outcome of the study, see also chapter 3.1 in Summary and Conclusion section.

Tabla 17: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en tanques de acero inoxidable - PURITY (SDS-PAGE)

| Lot N. | Strain | Time in months | | | | | |
|---------|-----------|----------------|----|------|----|------|------|
| | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 |
| 1006/08 | B/Florida | Pass | NR | Pass | NR | Pass | Pass |
| 1007/08 | B/Florida | Pass | NR | Pass | NR | Pass | Pass |
| 1008/08 | B/Florida | Pass | NR | Pass | NR | Pass | Pass |
| 1024/08 | IVR-148 | Pass | NR | Pass | NR | Pass | Pass |
| 1025/08 | IVR-148 | Pass | NR | Pass | NR | Pass | Pass |
| 1026/08 | IVR-148 | Pass | NR | Pass | NR | Pass | Pass |
| 1029/08 | X-175C | Pass | NR | Pass | NR | Pass | Pass |
| 1031/08 | X-175C | Pass | NR | Pass | NR | Pass | Pass |
| 1032/08 | X-175C | Pass | NR | Pass | NR | Pass | Pass |

NR: not required

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.
 Vendedor de Diagnóstico
 Farm. Argentina G. Sánchez
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Tabla 18: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en tanques de acero inoxidable - Endotoxinas

| Lot N. | Strain | Time in months | | | | | |
|---------|-----------|----------------|----|-------|----|--------|----|
| | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 |
| 1006/08 | B/Florida | 6.17 | NR | <2.32 | NR | <1.800 | NR |
| 1007/08 | B/Florida | <2.00 | NR | <2.04 | NR | <2.000 | NR |
| 1008/08 | B/Florida | <2.00 | NR | <2.00 | NR | <2.000 | NR |
| 1024/08 | IVR-148 | <2.13 | NR | <2.00 | NR | <2.000 | NR |
| 1025/08 | IVR-148 | <2.00 | NR | <2.00 | NR | <2.000 | NR |
| 1026/08 | IVR-148 | <2.00 | NR | <2.00 | NR | <2.000 | NR |
| 1029/08 | X-175C | <2.00 | NR | <2.00 | NR | <2.000 | NR |
| 1031/08 | X-175C | <2.00 | NR | <2.00 | NR | <2.000 | NR |
| 1032/08 | X-175C | <2.00 | NR | <2.00 | NR | <2.000 | NR |

NR: not required

Tabla 19: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en tanques de acero inoxidable -Esterilidad

| Lot N. | Strain | Time in months | | | | | |
|---------|-----------|----------------|----|---------|----|---------|----|
| | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 |
| 1006/08 | B/Florida | Sterile | NR | Sterile | NR | Sterile | NR |
| 1007/08 | B/Florida | Sterile | NR | Sterile | NR | Sterile | NR |
| 1008/08 | B/Florida | Sterile | NR | Sterile | NR | Sterile | NR |
| 1024/08 | IVR-148 | Sterile | NR | Sterile | NR | Sterile | NR |
| 1025/08 | IVR-148 | Sterile | NR | Sterile | NR | Sterile | NR |
| 1026/08 | IVR-148 | Sterile | NR | Sterile | NR | Sterile | NR |
| 1029/08 | X-175C | Sterile | NR | Sterile | NR | Sterile | NR |
| 1031/08 | X-175C | Sterile | NR | Sterile | NR | Sterile | NR |
| 1032/08 | X-175C | Sterile | NR | Sterile | NR | Sterile | NR |

NR: not required

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.
 Ventas y Diagnóstico
 Farm. Elsa Orosa
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada



Tabla 20: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas a 23°-27°C and 35°-39°C, en tubos de polipropileno – Haemagglutinin titre by SRID (resultados en mcgHA/ml)

| Lot N. | Strain | 25°±2°C | | | 37°±2°C | | |
|---------|-----------|---------|-----|-----|---------|-----|-----|
| | | 0 | 7 | 14 | 3 | 7 | 14 |
| 1006/08 | B/Florida | 468 | 464 | 393 | 375 | 343 | 318 |
| 1007/08 | B/Florida | 455 | 470 | 409 | 374 | 340 | 314 |
| 1008/08 | B/Florida | 457 | 462 | 413 | 409 | 341 | 336 |
| 1024/08 | IVR-148 | 354 | 337 | 329 | 317 | 299 | 266 |
| 1025/08 | IVR-148 | 350 | 330 | 322 | 307 | 296 | 261 |
| 1026/08 | IVR-148 | 322 | 324 | 294 | 295 | 298 | 295 |
| 1029/08 | X-175C | 259 | 241 | 233 | 223 | 201 | 197 |
| 1031/08 | X-175C | 272 | 269 | 273 | 256 | 232 | 223 |
| 1032/08 | X-175C | 272 | 257 | 262 | 249 | 226 | 213 |

Tabla 21: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas a 23°-27°C and 35°-39°C, en tubos de polipropileno – Haemagglutinin titre by SRID (resultados en % del título)

| Lot N. | Strain | 25°±2°C | | | 37°±2°C | | |
|---------|-----------|---------|-----|-----|---------|---------|---------|
| | | 0 | 7 | 14 | 3 | 7 | 14 |
| 1006/08 | B/Florida | 100 | 99 | 84 | 80 | 73(OOS) | 68(OOS) |
| 1007/08 | B/Florida | 100 | 103 | 90 | 82 | 75(OOS) | 69(OOS) |
| 1008/08 | B/Florida | 100 | 101 | 90 | 89 | 75(OOS) | 74(OOS) |
| 1024/08 | IVR-148 | 100 | 93 | 93 | 90 | 84 | 75(OOS) |
| 1025/08 | IVR-148 | 100 | 94 | 93 | 88 | 83 | 75(OOS) |
| 1026/08 | IVR-148 | 100 | 101 | 91 | 92 | 92 | 82 |
| 1029/08 | X-175C | 100 | 92 | 90 | 86 | 78(OOS) | 76(OOS) |
| 1031/08 | X-175C | 100 | 99 | 100 | 94 | 83 | 82 |
| 1032/08 | X-175C | 100 | 94 | 96 | 92 | 82 | 78(OOS) |

OOS: out of specification. For accelerated studies a DR is not opened according to SOP 201198 because the temperatures used (25°C and 37°C) are different from the real storage condition (2°-8°C).

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Grossa
 Co-Directora Técnica - M.N. 16.675
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Grossa
 Farm. Ana María G. Jiménez
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada



Tabla 22: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas a 23°-27°C and 35°-39°C, en tanque de acero inoxidable – Haemagglutinin titre by SRID (resultados en mcgHA/ml)

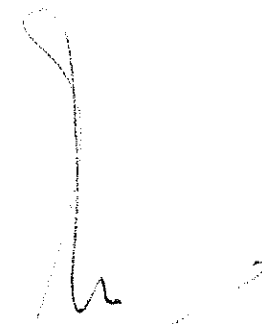
| Lot N. | Strain | 25±2°C | | | 37±2°C | | |
|---------|-----------|--------|-----|-----|--------|-----|-----|
| | | 0 | 7 | 14 | 3 | 7* | 14* |
| 1006/08 | B-Florida | 468 | 454 | 410 | 385 | 353 | 327 |
| 1007/08 | B-Florida | 455 | 462 | 405 | 376 | 365 | 334 |
| 1008/08 | B-Florida | 457 | 469 | 414 | 386 | 353 | 339 |
| 1024/08 | IVR-148 | 354 | 319 | 317 | 311 | 297 | 261 |
| 1025/08 | IVR-148 | 350 | 317 | 311 | 299 | 296 | 259 |
| 1026/08 | IVR-148 | 322 | 317 | 290 | 290 | 294 | 281 |
| 1029/08 | X-175C | 359 | 231 | 228 | 225 | 203 | 177 |
| 1031/08 | X-175C | 272 | 259 | 249 | 238 | 217 | 200 |
| 1032/08 | X-175C | 272 | 252 | 241 | 230 | 225 | 199 |

(*) A DR (No 25704) was opened. The samples of the accelerated study at 37°C were transferred from incubator DN-3510 to incubator DN-K1538 that was still under validation (PQ was on-going) for lack of space. The validation was then completed successfully and the study is not considered affected by this transfer, see paragraph 3.1 section summary and conclusion.

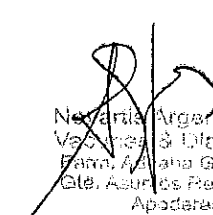
Tabla 23: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas a 23°-27°C and 35°-39°C, en tanque de acero inoxidable – Haemagglutinin titre by SRID (resultados en % del título)

| Lot N. | Strain | 25±2°C | | | 37±2°C | | |
|---------|-----------|--------|-----|----|--------|---------|---------|
| | | 0 | 7 | 14 | 3 | 7 | 14 |
| 1006/08 | B-Florida | 109 | 97 | 83 | 82 | 73(OOS) | 70(OOS) |
| 1007/08 | B-Florida | 109 | 102 | 89 | 83 | 86 | 73(OOS) |
| 1008/08 | B-Florida | 109 | 103 | 91 | 84 | 77(OOS) | 74(OOS) |
| 1024/08 | IVR-148 | 109 | 96 | 90 | 88 | 84 | 74(OOS) |
| 1025/08 | IVR-148 | 109 | 91 | 89 | 85 | 83 | 74(OOS) |
| 1026/08 | IVR-148 | 109 | 96 | 90 | 90 | 91 | 87 |
| 1029/08 | X-175C | 109 | 89 | 83 | 87 | 78(OOS) | 68(OOS) |
| 1031/08 | X-175C | 109 | 93 | 82 | 88 | 89 | 74(OOS) |
| 1032/08 | X-175C | 109 | 93 | 89 | 85 | 83 | 73(OOS) |

OOS: out of specification. For accelerated studies a DR is not opened according to SOP 201198 because the temperatures used (25°C and 37°C) are different from the real storage condition (2°-8°C).



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Novartis Argentina S.A.
V. Anes, S. Olegoradino
Farm. Mariana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



PRODUCTO TERMINADO

1) INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y Composición del producto terminado

Virafly® / Virafly® Pediátrica es una vacuna contra la influenza, de antígeno de superficie, inactivada, que contiene principalmente antígenos de superficie hemaglutinina y neuraminidasa purificados de cepas de influenza tipo A y B cultivadas individualmente en huevos; estas cepas son las recomendadas para la vacunación anual por la OMS. La vacuna cumple con la monografía de la Farmacopea Europea de Vacuna contra la Influenza (de Antígeno de Superficie, Inactivada). Es fabricada y controlada de modo de cumplir con las especificaciones actuales de la OMS, Ph.Eur. y UE de conformidad con las exigencias de GMP.

Las Cosechas Monovalentes Agrupadas se fabrican en Siena y Rosia, Italia.

La formulación de la vacuna a granel final se lleva a cabo cerca de Siena en una localidad denominada Rosia. El llenado y el envasado se realizan en el centro de Rosia.

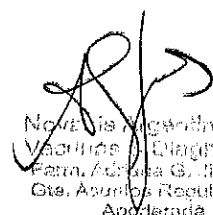
Virafly® / Virafly® Pediátrica tiene una vida útil de 12 meses cuando se almacena a 2-8°C, protegido de la luz. **Virafly® / Virafly® Pediátrica** es una vacuna contra la influenza segura y efectiva fabricada según las normativas de buenas prácticas de fabricación, que satisface una necesidad de salud pública importante.

Virafly® / Virafly® Pediátrica es una vacuna antigripal trivalente, de antígeno de superficie, inactivada. Es una suspensión estéril para inyección en una jeringa prellenada de 0,25 mL o 0,5 ml. Una sola dosis de 0,5 ml de **Virafly®** está indicada para la prevención activa de la influenza en adultos y niños de 36 meses de edad y mayores. En niños de 6-35 meses de edad que no han sido previamente vacunados, se administra una dosis de 0,25 ml de **Virafly® Pediátrica**, seguida de una segunda dosis después de un intervalo de al menos cuatro semanas.

Virafly® / Virafly® Pediátrica contiene antígenos de superficie hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) de las tres cepas de virus de la influenza, tipo A y tipo B, recomendadas anualmente para la inmunización por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las cepas de virus de influenza son cultivadas en forma individual en huevos de gallina embrionados libres de patógenos específicos (SPF) e inactivadas por tratamiento con formaldehído antes de la purificación de los antígenos de superficie y la formulación final.

La composición de la vacuna se muestra en la tabla 1 a continuación.

Novartis Argentina S.A.
Paraná, Elea Orsá
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Novartis Argentina S.A.
Vacunas / Diagnóstico
Paraná / Elea Orsá
Gta. Asuntos Regulatorios
Apoderada

Tabla 1: Composición de las Vacunas por dosis de 0,5 ml (Virafly®) y 0,25 ml (Virafly® Pediátrica)

| Componentes de la vacuna | Cantidad Virafly® | Cantidad Virafly® Pediátrica | Propósito |
|---|-------------------|------------------------------|--------------------------|
| Antígenos de superficie del virus de la influenza | | | |
| HA de Influenza Tipo A (símil H1N1) | ≥ 15 µg | ≥ 7,5 µg | principio activo |
| HA de Influenza Tipo A (símil H3N2) | ≥ 15 µg | ≥ 7,5 µg | principio activo |
| HA de Influenza Tipo B | ≥ 15 µg | ≥ 7,5 µg | principio activo |
| Cloruro de sodio | 4,00 mg | 2,00 mg | auxiliar de isotonicidad |
| Cloruro de potasio | 0,10 mg | 0,05 mg | buffer |
| Fosfato diácido de potasio | 0,10 mg | 0,05 mg | buffer |
| Fosfato disódico dihidrato | 0,66 mg | 0,33 mg | buffer |
| Cloruro de magnesio | 0,05 mg | 0,025 mg | estabilizador |
| Cloruro de calcio | 0,06 mg | 0,03 mg | estabilizador |
| Agua para inyección | hasta 0,5 ml | hasta 0,25 ml | diluyente |

La composición de las vacunas (Virafly® / Virafly® Pediátrica) cambia cada año con respecto a los principios activos (de acuerdo con recomendaciones de la OMS).

2) PROCESO DE PRODUCCIÓN – PRODUCTO TERMINADO

2.1 Elaborador (es)

Granel:

| Nombre y dirección | Responsabilidad |
|--|--|
| Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Via Fiorentina 1 53100 Siena Italia | Fabricación de Semilla Maestra, Semilla de Trabajo, Mezcla Monovalente. Pruebas de Control de Calidad. |
| Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Loc. Bellaria 53018 Rosia Italia | Suministro alternativo de Agua para Inyección, centro alternativo de preparación de soluciones, Filtración estéril/Preparación de Cosechas Monovalentes Agrupadas. Pruebas de Control de Calidad. |

Empaque 1° y 2°:

| Nombre y dirección | Responsabilidad |
|--|--|
| Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Loc. Bellaria 53.018 Rosia Italia | Formulación, llenado, inspección y envasado. Ensayos de Control de Calidad. Llenado, inspección y envasado |

2.2 Fórmula del batch

Fórmula de fabricación

La siguiente descripción aplica tanto para la vacuna VIRAFLU® (0,5 ml) como para la vacuna VIRAFLU® PEDIÁTRICA (0,25 mL)

Después de definir el tamaño del lote, puede calcularse el volumen (peso) de cada componente. La potencia requerida de la vacuna a granel final en términos del contenido de HA se define como 15 µg/dosis por cepa del virus con un máximo de 15% de excedente

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elisa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vaccines and Diagnostics
Farm. Adolfo G. Bioniaz
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

para permitir la variabilidad inherente en el método de prueba de potencia. Para lograr el contenido requerido de HA en el producto final debe efectuarse un cálculo para cada lote de formulación de granel final comenzado con la cantidad de cada antígeno a añadir. El contenido de HA de cada lote de antígeno es variable, por lo tanto el cálculo de volumen para cada antígeno se basa en la potencia en la liberación de la cosecha monovalente agrupada. Como la dosis es de 0,5 ml, la potencia de la vacuna a granel final en contenido de HA para cada cepa del virus debe ser de 34,5 µg/ml, en caso de añadirse un exceso del 15%. La concentración de HA de cada cosecha monovalente agrupada individual determina el volumen a añadir. El volumen restante de la vacuna a granel final consta de buffer A y solución B. Las cantidades exactas de los otros componentes se calculan según una fórmula definida. La fórmula presentada supone una concentración de HA de 575 µg HA/ml para cosechas monovalentes agrupadas de Tipo A y de 287,5 µg HA/ml para cosechas monovalentes agrupadas de tipo B.

Tamaño de lote: aproximadamente 650 litros

Fórmula:

| | |
|---|---------|
| Buffer A | 489,1 l |
| Cosecha(s) monovalente(s) agrupada(s) (Tipo A - H1N1) | 39 l |
| Cosecha(s) monovalente(s) agrupada(s) (Tipo A - H3N2) | 39 l |
| Cosecha(s) monovalente(s) agrupada(s) (Tipo B) | 78 l |
| Solución B | 4,9 l |

Las fórmulas de lote de los componentes inactivos del granel final se presentan a continuación por litro y tamaño e lote teórico de 650 litros:

| BUFFER A | Cantidad por litro | Cantidad por lote teórico |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Cloruro de sodio | 8,0 g | 3912,8 g |
| Cloruro de potasio | 0,2 g | 97,8 g |
| Fosfato diácido de potasio | 0,2 g | 97,8 g |
| Fosfato disódico, dihidrato | 1,34 g | 655,4 g |
| Agua para inyecciones, c.s.p. | 1,0 l | 489,1 l |
| SOLUCIÓN B | Cantidad por litro | Cantidad por lote teórico |
| Cloruro de magnesio | 10,0 g | 49,0 g |
| Cloruro de calcio | 13,3 g | 65,2 g |
| Agua para inyecciones, c.s.p. | 1,0 l | 4,9 l |

Se añaden cantidades exactas de cada componente al tanque de mezcla de granel final. A excepción de los antígenos, cualquier exceso de los componentes utilizados en la fabricación de la vacuna a granel final es descartado.

Novartis Argentina S.A.
 Fam. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Cta. de Asuntos Regulatorios
 Apodórada

Novartis Argentina S.A.
 Virología y Diagnóstico
 Dr. Carlos G. Jimenez
 Cta. de Asuntos Regulatorios
 Apodórada



2.3 Descripción de los procesos de fabricación y controles de los procesos

Descripción de los procesos

El tamaño de lote máximo definido para la vacuna a granel final es de 650 litros. Este volumen se subdivide luego en alícuotas para el llenado y la terminación. Cada lote de llenado representa una única corrida en la línea de llenado. La fabricación del producto final es un montaje aséptico de la vacuna a granel final seguido por el llenado y la terminación asépticos.

El equipo utilizado en la fabricación y la clase de las áreas de llenado están definidos. El Proceso de Fabricación incluye los pasos críticos siguientes:

Recepción de agrupamientos monovalente de Siena y filtración estéril en Rosía

Preparación del Buffer A

Preparación de la Solución B

Esterilización del tanque de mezclado

Adición de la Solución B a un Buffer A para formar el buffer final

Esterilización del buffer final

Adición de Cosechas Agrupadas Monovalentes al buffer final

Mezclado para producir la vacuna a granel final

Fraccionamiento en alícuotas de la vacuna a granel final en lotes de llenado.

El procedimiento de fabricación describe los pasos de filtración estéril de los diversos componentes. La vacuna a granel final no es esterilizada terminalmente, ya que esto podría resultar en la pérdida del antígeno durante la filtración. El Buffer A y la Solución B se preparan por separado y luego se mezclan para producir el buffer final, que se esteriliza por filtración en un tanque de mezclado estéril. Este filtro sólo se analiza en cuanto a integridad después de su uso. Si el filtro falla, se descartan las soluciones y el tanque se limpia y vuelve a esterilizar.

Preparación del granel final

El Granel Final se prepara mediante la adición secuencial de Buffer Final (Buffer A y Solución B) y Cosechas Monovalentes Agrupadas al tanque de granel final estéril. El tanque de granel final se coloca en una balanza que se tara a cero antes de comenzar la adición de componentes. De esta manera, puede calcularse la cantidad exacta de cada uno de los componentes añadidos al tanque. El Buffer Final se añade a través de una línea de llenado que contiene un filtro estéril de 0,2 μ m. Se realiza una prueba de integridad de la membrana después de la filtración y la solución se descarta en caso que la prueba falle. Las cantidades necesarias de cada Cosecha Agrupada Monovalente esterilizadas por filtración son transferidas asépticamente desde sus recipientes respectivos al tanque de mezclado usando una bomba peristáltica a través de tubos estériles. Cada adición es verificada por el aumento de peso del tanque. Las Cosechas Monovalente Agrupadas se



agregan como soluciones estériles. Después de completada la adición, el granel se agita durante no menos de 30 minutos para permitir una mezcla adecuada. Se controla el pH del Granel Final obtenido. Se toman muestras para el ensayo de control de liberación del Granel Final. El Granel Final es fraccionado en alícuotas a continuación por transferencia aséptica a envases estériles.

Preparación de la Solución B

Las cantidades pesadas de las sales se transfieren a un recipiente de vidrio esterilizado que contiene una alícuota del agua para inyecciones requerida (aproximadamente 70%). La solución obtenida se agita hasta lograr la disolución completa de las sales y se añade agua para inyección para obtener el volumen final; la solución final se agita durante aproximadamente 5 minutos

Preparación del Buffer A y del Buffer Final

Se añade una alícuota de agua para inyección (aproximadamente 50%) al tanque esterilizado y se comienza a agitar. Las cantidades pesadas de las sales se transfieren al tanque. Se añade agua para inyecciones hasta el peso requerido y la solución resultante se agita durante aproximadamente 10 minutos.

En el mismo día de la preparación del Granel Final, se añade el volumen requerido de Solución B (medida con una probeta de vidrio esterilizada) al tanque que contiene Buffer A y se registra el peso obtenido. Después de la adición la solución se agita durante aproximadamente 15 minutos.

Procedimiento de mezclado

El proceso de fabricación del granel es una operación de mezclado simple.

Adición de componentes

La adición de cada componente es verificada por controles de peso. La secuencia correcta y la integridad de estas adiciones se documentan en el Registro de Producción.

Llenado

Llenado aséptico en envases previamente esterilizados.

Las jeringas se llenan bajo Flujo Laminar de Aire (LAF) en una sala aséptica de Clase B. Las jeringas y los émbolos estériles se introducen en la sala de llenado utilizando una máquina desempacadora de jeringas en una sala Clase C adyacente. El tanque de granel final es transferido a una sala Clase C (o superior) para su conexión a la máquina de llenado. El tubo de salida del contenedor del granel es conectado asépticamente a la tubería de entrada de las bombas de llenado. Se ceban las bombas de llenado, se verifica la ausencia de burbujas de aire en línea de llenado y se controlan los volúmenes de entrega y ajustan si es necesario; cuando todos los controles han terminado, se comienza con el llenado. Las bombas de llenado llenan cinco o diez jeringas al mismo tiempo (dependiendo de la máquina de llenado que se está utilizando). Los tapones de los émbolos se insertan

automáticamente en las jeringas, y las jeringas llenadas y cerradas se vuelven a colocar en sus bandejas originales. Las bandejas se regresan a la sala de desempacado de jeringas en una cinta transportadora a través de una abertura en la pared. Luego las bandejas de llenado de las jeringas puede ser inspeccionadas inmediatamente o pueden ser separadas, identificadas adecuadamente y almacenadas entre +2 y +8°C a la espera de la inspección.

Inspección

Cuando la inspección se realiza directamente después del llenado, las bandejas de jeringas se transfieren de forma automática desde la sala de llenado a la sala de inspección a través de una abertura en la pared, y luego pasan a la máquina de inspección utilizando un cargador automático.

Cuando la inspección no se realiza directamente después del llenado los pallets que contienen las jeringas llenadas y cerradas se almacenan entre +2 y +8°C. Después de la inspección, las jeringas inspeccionadas continúan a la etapa siguiente o son almacenadas entre +2 y +8°C a la espera de continuar con el proceso de etiquetado.

Envasado

El envasado se lleva a cabo en las líneas de envasado, compuestas por una etiquetadora, una máquina termoformadora, una encajadora y una estuchadora.

Las jeringas llenas y cerradas se retiran de las bandejas y se colocan la etiquetadora usando un cargador automático.

En esta etapa, la etiquetadora atornilla el cilindro del émbolo a la jeringa.

El etiquetado se realiza mediante una máquina que coloca en una etiqueta autoadhesiva con los datos del lote en proceso y la une al cuerpo de la jeringa.

Las jeringas etiquetadas pasan a continuación a una máquina de montaje que termoforma una cinta de PVC o PET en blisters o alternativamente a una máquina que encartona las jeringas. Las jeringas junto con el émbolo insertado en las mismas se colocan en los blisters/cuna de cartón. Los blisters se cubren con papel despegable.

Los blisters / cunas de cartón con las jeringas posicionadas son empacados junto con el prospecto por otra máquina en cajas de cartón, en las que están impresos el número de lote y la fecha de caducidad del mismo.

Se realiza una prueba de identidad de HA para cada cepa en una muestra del producto terminado y envasado. El producto envasado se almacena a 2-8°C hasta su liberación.

Tipo de envase y cierre utilizados

La vacuna se suministra en una jeringa prellenada lista para usar.

Tamaño del lote:

Aproximadamente 650 litros.

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Fam. Adriana A. Imenez
Gta. Asuntos Regulatorios
Apoderada

2.4. Controles de los pasos críticos e intermedios

Controles durante el proceso

Preparación del Granel Final

Después de cada adición al tanque de mezclado, el peso de solución añadida. El filtro estéril utilizado para el buffer final se analiza después de su uso en cuanto a su integridad. Después de mezclar, se controla el pH de la vacuna a granel final.

Preparación de Buffer A y Buffer Final

pH: determinado potenciométricamente. Vida útil: 24 horas a temperatura ambiente.

Los controles durante el proceso descritos no incluyen ningún tipo de control del contenido del buffer final.

Preparación de Solución B

pH: determinado potenciométricamente. Vida útil: 24 horas a temperatura ambiente.

Llenado - Controles durante el proceso

Volumen de llenado: se calcula pesando cinco jeringas llenas, se elimina el contenido y se vuelven a pesar las jeringas vacías. Se realiza cada hora durante el proceso de llenado.

Verificación del Indicador de Esterilidad (ETO) de los cuerpos de las jeringas: la tira del indicador de esterilidad del cuerpo de las jeringas debe ser del color apropiado.

Verificación del Indicador de Esterilidad (rayos γ) del tapón del émbolo: la tira del indicador de esterilidad del tapón del émbolo de las jeringas debe ser del color apropiado.

2.5 Validación y evaluación de los procesos

2.5.1 Resumen

Validación del proceso de Formulación

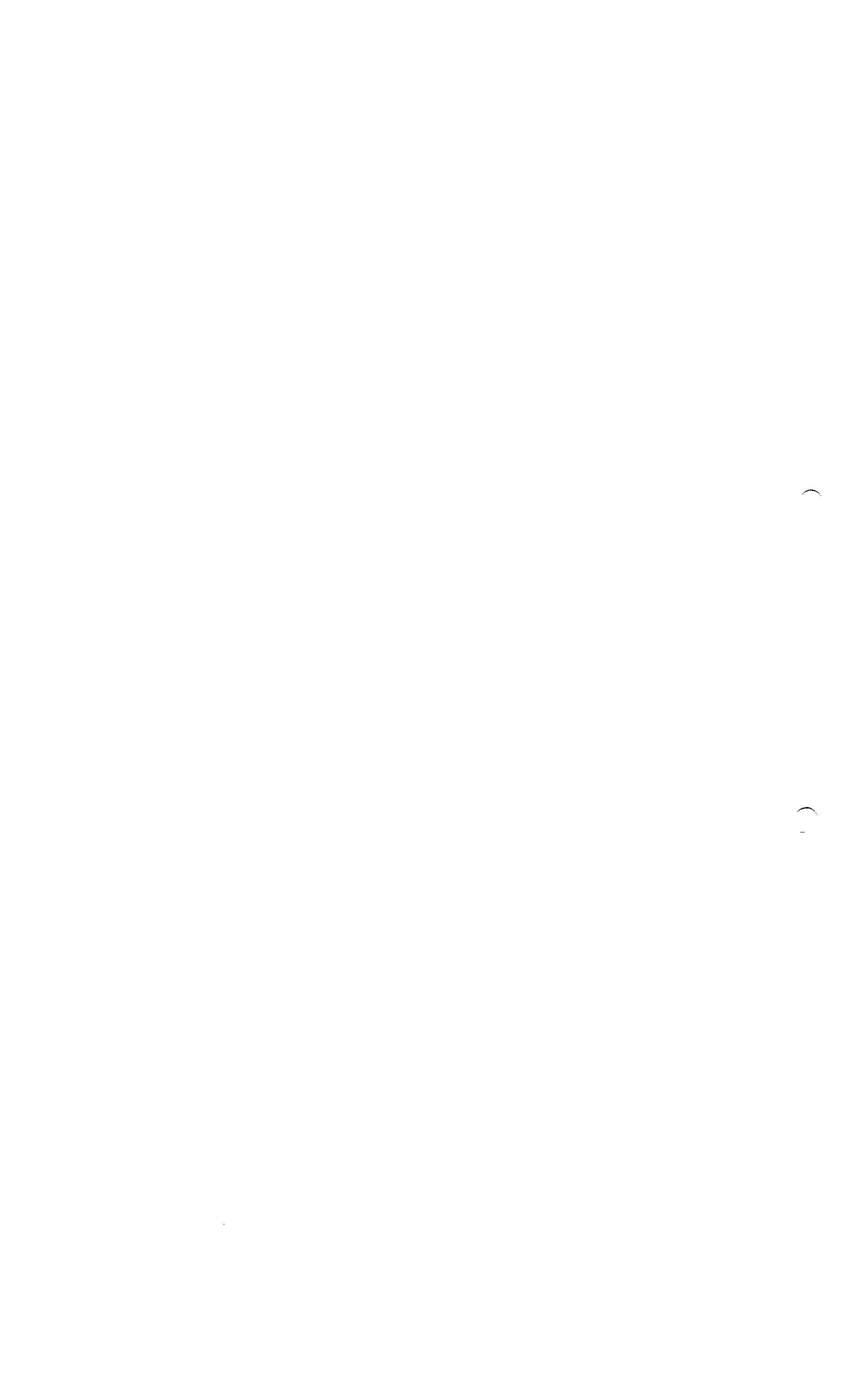
El proceso de fabricación a granel es una operación de mezclado simple. Se ha realizado la validación del procedimiento de mezclado y el informe de validación se encuentra disponible

Validación del Proceso de Llenado (con medios de cultivo o media fill)

Asimismo el proceso de llenado ha sido validado y el informe de validación se encuentra disponible.

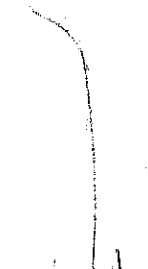
Cada seis meses se realiza una corrida de llenado con medios en la que los envases finales se llenan con medios microbiológicos en lugar del producto. Esta prueba se utiliza para validar la configuración del equipo de llenado, los cambios y el proceso de llenado, y se realiza de acuerdo con las exigencias internacionales de GMP actuales.

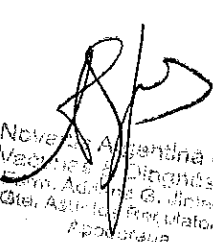
Considerando que durante la operación de llenado con un volumen medio de 1 mL, el tiempo de exposición del producto es mayor comparado con las operaciones de llenado con



volúmenes menores (worst case), un mediafill satisfactorio realizado con un volumen de 1 mL se considera representativo de las operaciones de llenado a volúmenes inferiores como los de las presentaciones propuestas (0,5 mL y 0,25 ml)

Una tasa de contaminación de menos de 0,1% con un límite de confianza del 95% se considera aceptable. Se investiga toda contaminación.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Gross
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Vice-Directora Técnica
Farm. Adriana G. Martínez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

