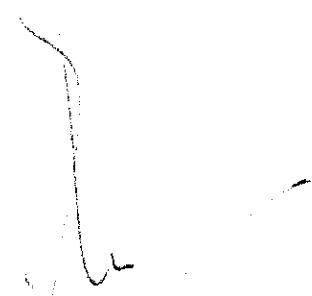


### 3) CONTROL DE CALIDAD-METODOS CONTROL EXCIPIENTES DEL PRODUCTO TERMINADO.

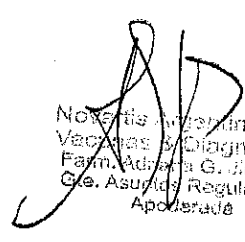
#### 3.1 Especificaciones

Los excipientes utilizados cumplen con las siguientes especificaciones:

Excipiente	Especificación
Cloruro de sodio	Cumple Farmacopea Europea
Cloruro de potasio	Cumple Farmacopea Europea
Fosfato diácido de potasio	Cumple Farmacopea Europea
Fosfato disódico dihidrato	Cumple Farmacopea Europea
Cloruro de magnesio	Cumple Farmacopea Europea
Cloruro de calcio	Cumple Farmacopea Europea
Agua para inyección (WFI)	Cumple Farmacopea Europea



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



Novartis Argentina S.A.  
Vacunas y Diagnóstico  
Farm. Adriana G. Jimenez  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



## 4) CONTROL DE CALIDAD-METODOS CONTROL PRODUCTO TERMINADO

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

### 4.1 Especificaciones

#### Granel Final (Especificaciones para la liberación)

Los parámetros de prueba listados para la especificación de liberación del granel final son los requeridos por la Farmacopea Europea.

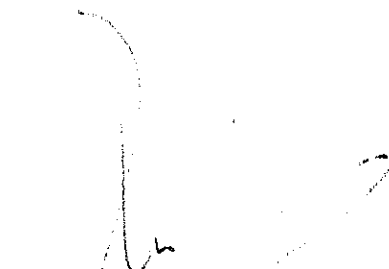
**Tabla 2: Granel Final (especificaciones de liberación)**

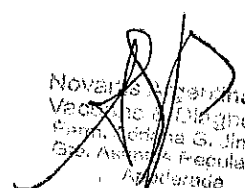
Ensayo	Método	Especificación
Esterilidad	Ph.Eur.	Cumple Ensayo
Endotoxinas	Ph.Eur.	<100 UI/0,5 ml
Ovoalbúmina	ELISA	≤ 0,4 µg/ml
Formaldehido	Espectrofotométrico	≤ 20 µg/ml

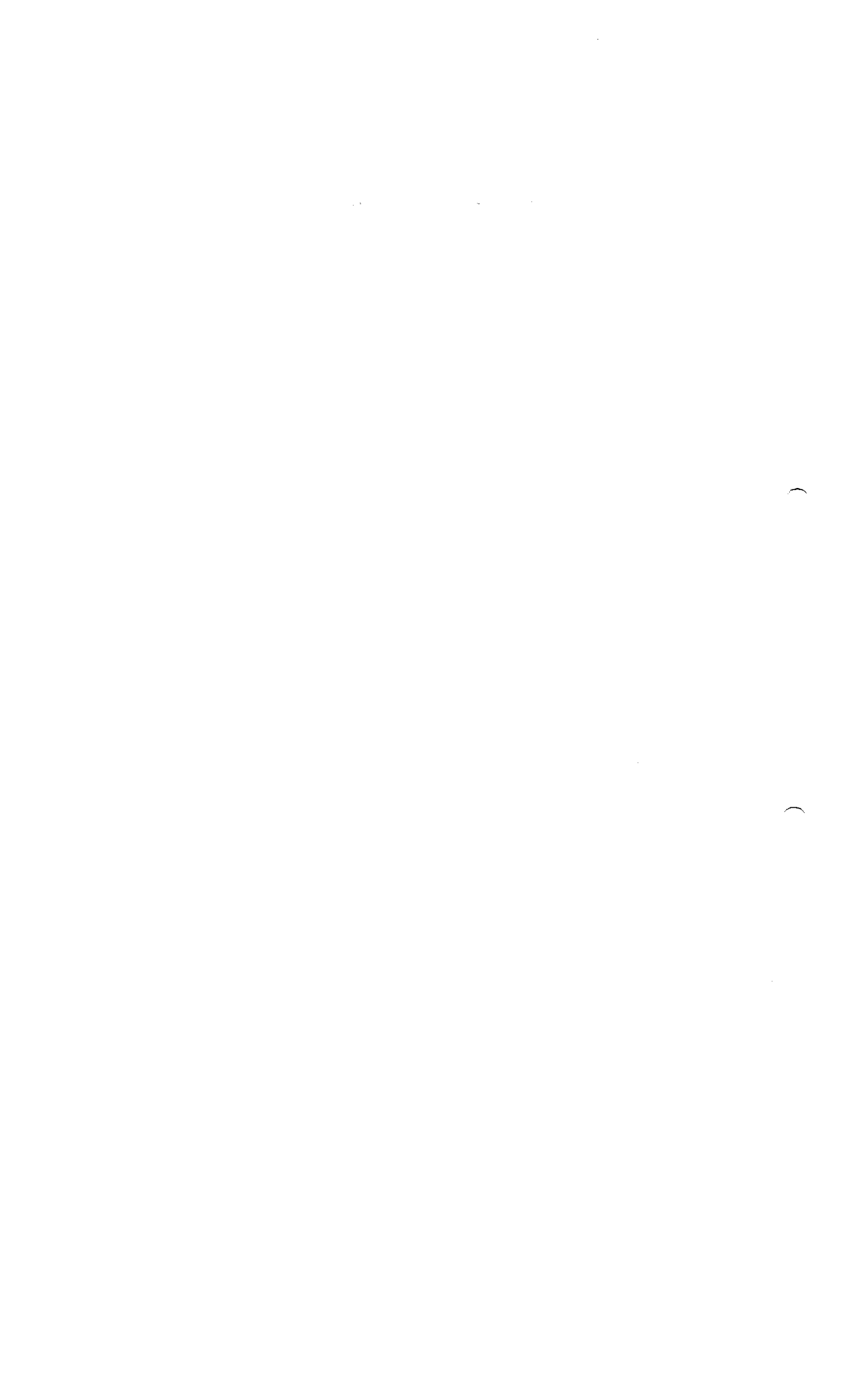
La prueba de pH se realiza solamente a título informativo, no como parte de la especificación de liberación:

**Tabla 3: Granel Final (pruebas realizadas solamente a título informativo)**

Ensayo	Método	Especificación
pH	Ph.Eur.	6,9 – 7,7

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Ferrn. Elsa Orosa  
 C/ Tecnología Técnica - M.N. 15.576  
 Eje. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Vaccines & Diagnostics  
 Ferrn. Orosa G. Jimenez  
 Eje. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



Producto Terminado (Especificaciones de liberación)

**Tabla 4: Producto terminado (Especificaciones de liberación)**

Ensayo	Método	Especificación VIRAFLU®	Especificación VIRAFLU® PEDIÁTRICA
Aspecto	visual	líquido claro	líquido claro
Identidad de hemaglutinina A (H3N2) A (H1N1) B	SRID	positivo positivo positivo	positivo positivo positivo
Contenido de hemaglutinina A (H3N2) A (H1N1) B	SRID (Intervalo de confianza del ensayo, P = 0,95: 80-125%)	límite de confianza inferior, P = 0,95: $\geq 12$ $\mu\text{g/dosis}$ ( $\geq 80\%$ de lo declarado en el rótulo)	límite de confianza inferior, P = 0,95: $\geq 6$ $\mu\text{g/dosis}$ ( $\geq 80\%$ de lo declarado en el rótulo)
Esterilidad	Ph.Eur.	Cumple Ensayo	Cumple Ensayo
Endotoxinas	Ph.Eur.	<100 UI/0,5 ml	<50 UI/0,25 ml
Proteínas	micro-Kjeldhal	$\leq 120$ $\mu\text{g}$ distintas de HA/0,5 ml	$\leq 60$ $\mu\text{g}$ distintas de HA/0,25 ml

Las pruebas siguientes no forman parte de la especificación de liberación del producto terminado a granel, pero se realizan sólo a título informativo.

**Tabla 5: Producto Terminado (pruebas realizadas solamente a título informativo)**

Ensayo	Método	Especificación VIRAFLU®	Especificación VIRAFLU® PEDIÁTRICA
pH	Ph.Eur.	6,9 – 7,7	6,9 – 7,7
Volumen extraíble	Ph.Eur.	$\geq 0,5$ ml	$\geq 0,25$ ml

Producto envasado (Especificaciones de liberación)

**Tabla 6: Producto envasado (Especificaciones de liberación)**

Ensayo	Método	Especificación
Identidad de hemaglutinina para cada cepa	SRID	positivo

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

Novartis Argentina S.A.  
Vacunología & Diagnóstico  
Farm. Elsa Orosa  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



## 4.2 Procedimientos analíticos

Los métodos de ensayo cumplen con los requerimientos de la Ph.Eur.

A continuación solo se describen los métodos no incluidos en Farmacopea.

### 4.2.1 Contenido de Hemaglutinina e Identidad de Hemaglutinina (SRID: Single radial Immunodiffusion Test)

El test de Inmunodifusión radial simple (SRID) es utilizado para determinar el título de hemaglutinina en la vacuna de influenza.

La muestra que se analiza se trata con un detergente zwitteriónico que permite la separación de los antígenos en un gel de agarosa que contiene un antisuero específico. De esta manera, los antígenos forman un anillo de precipitación con el antisuero. El anillo de precipitación se visualiza mediante tinción con azul de Coomassie. Los diámetros de los anillos de precipitación obtenidos para cada muestra, se comparan con los obtenidos con un estándar internacional suministrada por el NIBSC, Londres o instituto equivalente reconocido por la OMS.

#### a- Reactivos

La composición descrita mas abajo es dependiente del volumen y la misma debe ajustarse en función del volumen total requerido.

##### i- WHO Estandar de Referencia

Antisueros específicos y los antígenos distribuidos por el NIBSC, Londres o instituto equivalente reconocido por la OMS.

##### ii- Solución al 10% de azida de sodio

Disolver 10 g de azida de sodio en un matraz aforado de 100 ml conteniendo aproximadamente 80 ml de agua destilada. Llevar a volumen (100 ml) con agua destilada).

##### iii- Solución al 10% de Zwittergent

En un matraz aforado de 100 ml conteniendo aproximadamente 80 ml de agua destilada, disolver 10 g de zwittergent 3-14. Llevar a volumen (100 ml) con agua destilada.

##### iv- Buffer Dulbecco PBS-A pH 7,3

En un matraz aforado de 5000 ml conteniendo aproximadamente 4000 ml de agua destilada, disolver en el siguiente orden:

50,00g NaCl

1,25g KCl

7,20g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (14,50 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O)

1,25g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>

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

Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Diagnóstico  
Farm. Elsa Orosa  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



Agregar 25 ml de solución al 10% de azida de sodio, medir el pH y ajustarlo a  $7,3 \pm 0,1$  con solución de NaOH o HCl. Llevar a volumen (5000 ml) con agua destilada.

*v- Agarosa 1,5 %*

En un recipiente de 3000 ml conteniendo aproximadamente 1500 ml de la solución Buffer Dubelcco (PBS-A), suspender 30 g de Agarosa (Indubiosa A 37 o equivalente). Llevar a 2000 ml utilizando la solución Buffer Dubelcco (PBS-A). Colocar en baño de agua hasta que la agarosa se disuelva completamente. Distribuir la agarosa en viales, cerrar y etiquetar y almacenar a 2-8 °C.

*vi- Solución de decoloración*

En un matraz aforado de 2000 ml, que contenga aproximadamente 1000 ml de agua destilada, agregue 200 ml de ácido acético y 500 ml de metanol, agite. Complete a volumen con agua destilada.

*vii- Solución de coloración*

Agregue 1,5 g de Coomassie Brilliant Blue G 250 en un matraz aforado de 500 ml conteniendo 400 ml de la solución de decoloración.

*viii- Preparación de las placas para SRID*

La agarosa contenida en los viales se funde en baño de agua y luego se agrega el antisuero siguiendo las instrucciones del proveedor y los ensayos de optimización realizados. La agarosa luego es colocada en placas de vidrio limpias y enfriadas por aproximadamente 3-5 minutos y mantenidas a 55 – 57°C

Luego de enfriadas, realizar los pocillos de aproximadamente 4 mm de diámetro sobre la superficie de la agarosa con un instrumento metálico y remover la agarosa del interior del cada uno de los pocillos. En cada placa realizar aproximadamente 16 pocillos

**b- Procedimiento**

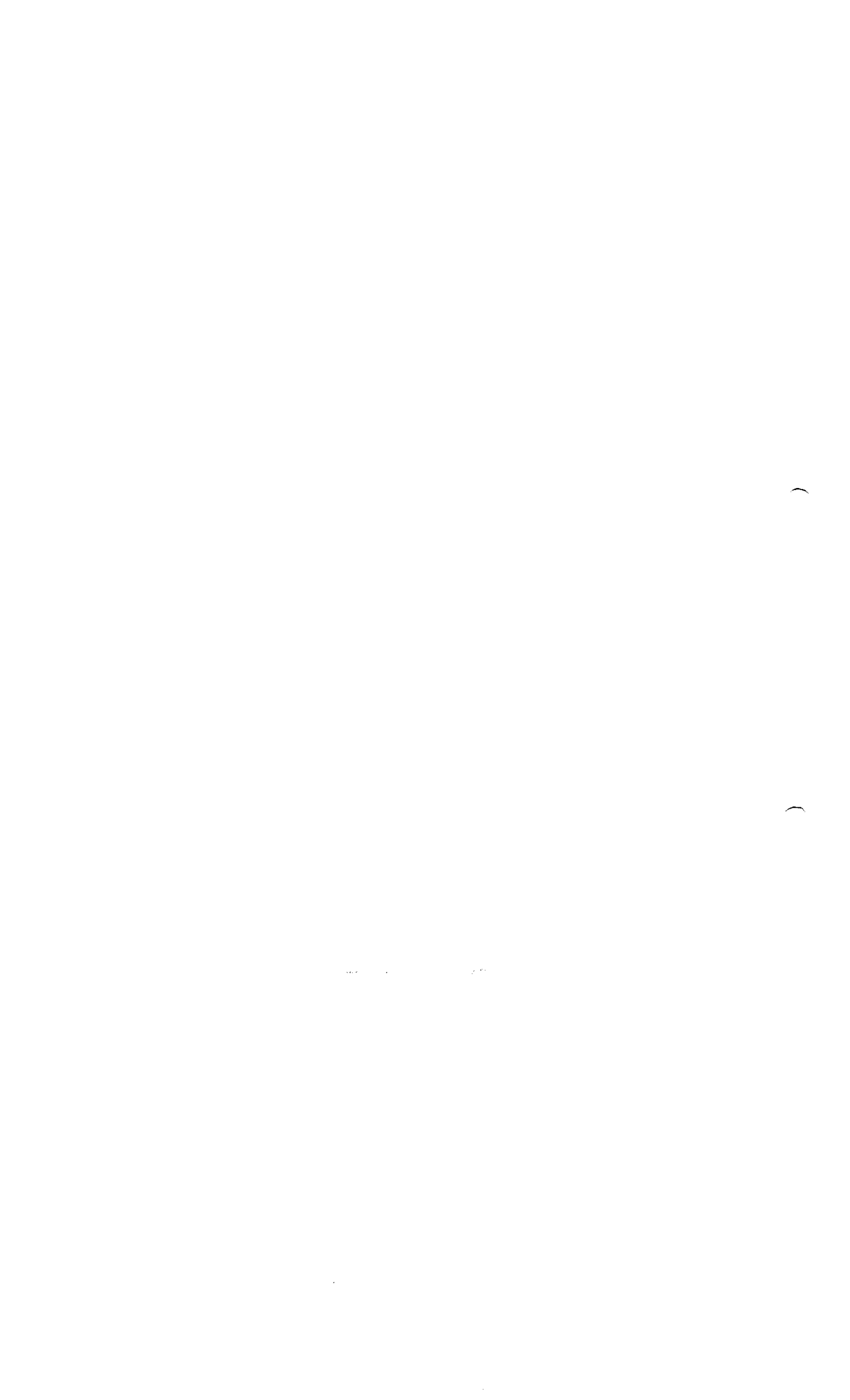
Agregar 50 µl de la solución de Zwittergent (10%) a 450 µl de la solución de mayor concentración del estándar y de la muestra. Incubar a temperatura ambiente durante media hora. Utilizando PBS-A como diluyente, preparar diluciones seriadas de cada uno de los antígenos tratados con el detergente.

Agregar al menos 4 diluciones del estándar y 4 diluciones de la muestra a ser examinada en cantidades de 20 µl por pocillo. Preparar una línea de estándares y una de muestras.

Permitir a las muestras (estándar y muestra) difundir por 20 a 24 horas en un cuarto humidificado y a temperatura de entre 20 a 25°C y luego colocar las placas en agua

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

Novartis Argentina S.A.  
Vaduz  
Farm. Elsa Orosa  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



purificada por aproximadamente 1 hora. El número de placas es diferente dependiendo del tipo de muestra.

Presionar las placas, colocando una hoja de papel de filtro entre la placa y el peso. Dejar por media hora. Secar las placas a 37°C y luego teñir por 15 minutos en la solución de coloración. Desteñir las placas utilizando la solución de decoloración hasta que los anillos de precipitación se hagan claramente visibles.

Medir el diámetro de los anillos de precipitación.

Los diámetros para las muestras y el estándar son calculados y se calcula la línea de regresión para ambas (estándar y muestras)

**c- Cálculos**

Calcular la pendiente de las dos líneas de regresión, el intercepto (ordenada al origen) y el coeficiente de correlación.

El contenido de hemaglutinina en la muestra se obtiene aplicando la siguiente fórmula:

$$\frac{\mu\text{gHA}}{\text{mL}} = \frac{SC * Dil.C * Conc STD}{SSTD * Dil.STD}$$

donde:

SC: es la pendiente de la curva de la muestra

SSTD: es la pendiente de la curva del estándar

Dil C: es la dilución inicial de la muestra

Dil STD: es la dilución inicial del estándar

**4.2.2 Proteínas**

Realizado mediante el método de micro-Kjeldhal, con la diferencia de que se toma una muestra de 20 ml. El contenido de Proteínas distintas de Hemaglutinina se obtiene restando el contenido total de HA del las Proteínas Totales.

**4.2.3 Ovoalbúmina**

El ensayo utilizado es un ELISA directo. Utilizando un anticuerpo policlonal antiovoalbúmina inmovilizado y un conjugado anti-ovoalbúmina-HPR-conjugado como sistema de detección. Conjugado y muestras se incuban simultáneamente y luego la placa de ELISA es lavada y se agrega el buffer con el sustrato. La placa se incuba y se realiza la lectura

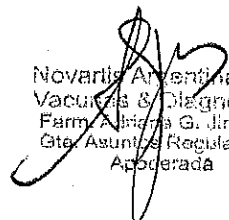
**a-Equipamiento**

Kit comercial Serazym Ovoalbumin ELISA (o equivalente)

Lector de placas

Lavadora de placas

Novartis Argentina S.A.  
 Vacunas & Diagnóstico  
 Farm. Argentina G. Jimenez  
 Gte. Asuntos Regulatorios  
 Appoderada





**b- Reactivos y Soluciones**

Sustrato TMB (3,3',5,5',tetramethylbenzidine and hydrogen peroxide)

Ácido Sulfúrico

**c- Procedimiento**

Colocar 100 µl de anti ovoalbúmina HRP conjugado en toda la placa. Agregar en triplicados 100 µl de la curva estandar (doble dilución desde 20 a 0,625 ng/ml) y del control positivo.

Agregar en cuadruplicado 100 µl de la correspondiente dilución de la muestra y de la misma muestra con un agregado de ovoalbúmina (muestra spikeada). Incubar la placa por 60 minutos a temperatura ambiente y luego lavar 5 veces en la lavadora de placas.

Agregar 100 µl/well de la solución del sustrato TMB, incubar la placa a temperatura ambiente por 15 minutos.

Al finalizar la incubación detener la reacción agregando 100 µl/well de solución de stop (ácido sulfúrico)

Leer la placa a una longitud de onda dual de 450 / 590-630 nm

**d- Cálculos**

Determinar la DO promedio de los estándares, controles positivos, muestras y muestras spikeadas

Crear la curva de referencia de los valores medios de DO del estándar y las concentraciones de ovoalbúmina correspondiente utilizando una curva polinómica de segundo grado

Control positivo, muestras y muestras spikeadas se interpolan en la curva estándar y se determina la concentración expresada en ng/ml

**4.2.4 Formaldehido**

La concentración de formaldehido se determina colorimétricamente luego de su reacción con acetilacetona. El principio del ensayo es el mismo que se describe en la Farmacopea Europea

**a-Equipamiento**

Espectrofotómetro Lambda 12 Perkin Elmer (o equivalente)

**b-Reactivos**

Acetato de amonio

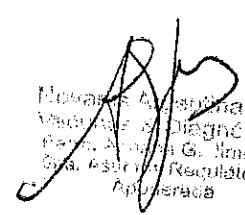
Acetilacetona

Ácido Acético Glacial

Estandar de referencia de formaldehido, solución con un título  $\geq 36,5\%$ p/v (certificado por el proveedor)

Agua ultrapura tipo Milli Q (o equivalente)

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica M.N. 15.575  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Buenos Aires

  
Novartis Argentina S.A.  
Vendedor y Diagnóstico  
Farm. Elsa Orosa  
Spa. Asuntos Regulatorios  
Buenos Aires



**c- Soluciones***i- Solución estándar de formaldehído de 20 µg/ml*

Diluir el estándar de referencia con agua para obtener una solución de concentración de 20 µg/ml

*ii- Solución de acetato de amonio al 15 %*

Disolver 15 g de acetato de amonio en 80 ml de agua, agregar 0,3 ml de ácido acético glacial y llevar con agua a 100 ml. Esta solución debe utilizarse en el transcurso de una semana luego de su preparación si se almacena a temperatura ambiente

*iii- Solución de acetilacetona*

Agregar 0,2 ml de acetilacetona a 100 ml de solución de acetato de amonio (punto ii anterior)

*iv- Curva de formaldehído estándar*

Preparar una serie de 5 diluciones por duplicado

En tubos de 15 ml, agregar 50, 100, 250, 500 y 1000 µl de la solución estándar de 20 µg/ml de formaldehído. Agregar agua hasta 1 ml. Los tubos contendrán 1, 2, 5, 10 y 20 µg respectivamente de formaldehído

**d- Procedimiento**

Un mililitro de muestra es ensayado. El blanco consiste en 1 ml de agua. A cada uno de los tubos (blanco, estándar y muestras), agregar 4 mL de agua y luego 5 ml de la solución de acetilacetona. Luego de mezclar, incubar en un baño de agua a 40°C por 40 minutos. Leer la absorbancia de la solución resultante a 415 nm.

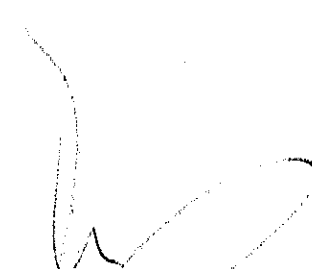
**e- Cálculos y expresión de los resultados**

Graficar la curva de calibración con los valores promedio de cada uno de las concentraciones de formaldehído expresadas en µg/ml

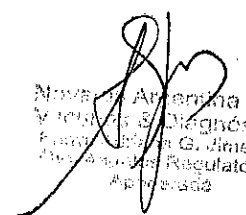
Comparar los valores de absorbancia de la muestra con la curva de calibración y obtener la cantidad de formaldehído de cada una de las muestras analizadas.

**4.2.5 Aspecto**

Al menos tres jeringas son examinadas visualmente sobre fondos de color negro y de color blanco.



Novartis Argentina S.A.  
Dra. Elsa Orosa  
Directora Técnica - M.N. 15.575  
Asociación de Abogados Regulatorios  
Buenos Aires



Novartis Argentina S.A.  
Laboratorio de Diagnóstico  
Dr. Juan G. Jimenez  
Asociación de Regulatorios  
Buenos Aires



## 5) VALIDACIÓN PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

Los métodos de SRID (identidad y contenido de hemaglutinina), micro-Kjeldahl (proteínas), LAL (endotoxina), inmunoelectroforesis (ovoalbúmina) y espectrofotometría (formaldehído) han sido revalidados con respecto a la eliminación de tiomersal. La prueba de esterilidad se ha calificado y cumple con los requisitos de la Ph.Eur. vigente. A partir de la temporada 2006/2007, a fin de cumplir con nuevos requisitos de la Ph.Eur., se ha introducido y validado un nuevo método analítico de ELISA para detectar el contenido de Ovoalbúmina según procedimiento descripto previamente.

### ***Determinación de endotoxina en la formulación trivalente***

Hasta 1998 el control de la endotoxina en MHP, granel trivalente final, producto llenado y en la etapa de proceso intermedio se realizó utilizando dos métodos, el método de gelificación (Método A de la Ph. Eur.) para los primeros pasos del proceso, y el método de punto final con péptido cromogénico (Método E de la Ph. Eur.) para los pasos posteriores del proceso. La razón de esto fue que las muestras de los primeros pasos del proceso son coloreadas y causaron interferencia cuando se utilizó el Método E.

A partir de 1998, se seleccionó un único método (método D, método cinético con péptido cromogénico de la Ph. Eur.) que puede ser aplicado a todas las etapas del proceso de purificación y al material llenado.

La validación y cualificación del método se ha realizado sobre el producto con tiomersal en trazas. El método ha sido revalidado después de la eliminación del tiomersal en el proceso de producción.

### ***Determinación de proteína en la formulación trivalente***

El método de Kjeldahl se describe en la Ph. Eur.; el método utilizado sigue básicamente la Ph. Eur. con las modificaciones siguientes:

El producto es dializado antes del análisis;

La solución de digestión (mineralización) contiene los mismos reactivos utilizados en la Ph. Eur. pero en diferentes proporciones y se prepara con un procedimiento diferente;

El amoníaco desarrollado por destilación es adsorbido en  $H_2SO_4/KIO_3$  en lugar de en HCl;

La titulación final se realiza utilizando un método yodométrico en lugar de un método ácido-básico.

La validación se ha realizado en dos etapas:

1. Validación del método consistente en diálisis/digestión/destilación y titulación, utilizando Albúmina Bovina Estándar (BSA) como proteína de referencia.

2. Validación del método anterior cuando se analiza la formulación trivalente.

i. Precisión dentro de la corrida

Novartis Argentina S.A.  
Carm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica M.N. 16.575  
Cm. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Vecinos de Diagnóstico  
Carm. Patricia G. Jiménez  
Cm. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



Seis determinaciones de la misma muestra de la formulación trivalente (lote 66) han sido llevadas a cabo por el mismo operador.

Los resultados fueron los siguientes: Media = 0,021 mgN/ml (SD = 0,0014 mgN/ml; CV = 6,67%).

ii. Precisión entre corridas

Un total de seis determinaciones en la formulación trivalente fueron realizadas por dos operadores (tres cada una). Los resultados son los siguientes:

El parámetro estudiado cuando se analiza la formulación trivalente fue Precisión, dentro de la corrida y entre corridas.

Operador 1: media = 0,022 mgN/ml, SD = 0,0006 y CV = 2,73%

Operador 2: media = 0,020 mgN/ml, SD = 0 y CV = 0%

Luego de la eliminación de tiomersal del proceso de producción, el método ha sido recalificado.

**Validación de identidad de hemaglutinina y determinación del contenido**

El ensayo utilizado para medir el Contenido y la Identidad de Hemaglutinina (HA) en las diferentes etapas del proceso de la vacuna contra la influenza es una Inmunodifusión Radial Simple (SRID).

Se realiza utilizando estándares de antisuero y antígeno suministrados por NIBSC, Londres (o un estándar equivalente). Se prepara la agarosa y se añade la cantidad de antisuero sugerida por NIBSC. Con la mezcla se preparan placas de vidrio. Después de enfriar, se forman los 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 tñen con Azul Coomassie. La comparación de los diámetros de los anillos de precipitación obtenidos para la muestra y para el estándar permite la determinación del contenido de HA en la muestra.

El ensayo se aplica a la liberación del granel monovalente, de la vacuna a granel final y del producto llenado.

El método ha sido revalidado para el proceso con trazas de tiomersal y recalificado luego de la eliminación del tiomersal.

**Calificación de esterilidad**

Luego de la eliminación del tiomersal en el proceso de producción, el método ha sido revalidado.

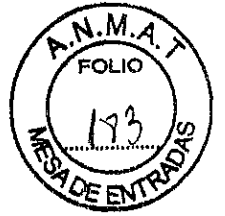
**Validación del formaldehído**

Se ha realizado una validación de este método en Cosechas Monovalentes Agrupadas y repetido en el Producto Terminado. Los resultados obtenidos muestran que el método es

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Dpto. Dirección Técnica - M.N. 15.576  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Aprobada

Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Biológico  
Farm. Elsa Orosa  
Cte. Asuntos Regulatorios  
Aprobada






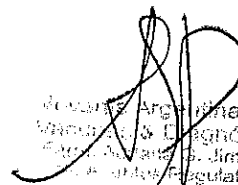
adecuado para determinar el contenido de formaldehído libre en muestras que contienen el producto terminado **Virafly® / Virafly® Pediátrica**.

Precisión entre corridas (granel final): Las seis pruebas proporcionaron los mismos resultados de formaldehído libre = menos de 200 µg/ml.

Resistencia (granel final): Las seis pruebas realizadas por los dos operadores proporcionaron el mismo resultado de formaldehído libre = menos de 200 µg/ml.

Luego de la eliminación de tiomersal del proceso de producción, el método ha sido revalidado.

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Dirección Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Avellaneda

  
Novartis Argentina S.A.  
Laboratorio Diagnóstico  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Avellaneda



## 6) CONSISTENCIA DE LA PRODUCCION

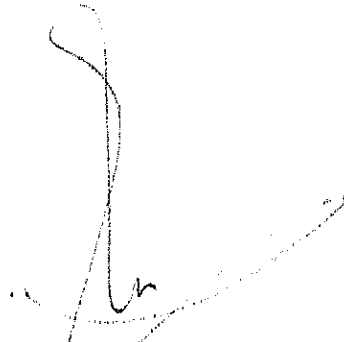
### Formulación Adultos

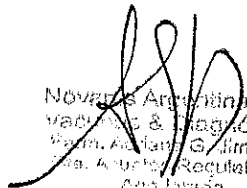
Test	Method	Specification	Lot 107101	Lot 107102	Lot 107201
Appearance	Visual	clear liquid	Colourless clear liquid	Colourless clear liquid	Colourless clear liquid
Haemagglutinin Identity	SRID				
A (H3N2)		positive	positive	positive	positive
A (H1N1)		positive	positive	positive	positive
B		positive	positive	positive	positive
Haemagglutinin Content	SRID				
A (H3N2)	(confidence interval of the assay, P=0.95: 80-125%)	lower confidence limit. P=0.95: $\geq 12 \mu\text{g/dose}$ ( $\geq 80\%$ of label claim)	18	17	18
A (H1N1)			17	17	17
B			17	17	18
Sterility	Ph.Eur.	sterile	sterile	sterile	sterile
Endotoxins	Ph.Eur.	$< 100 \text{ IU}/0.5 \text{ ml}$	$< 1 \text{ IU}/0.5 \text{ mL}$	$< 1 \text{ IU}/0.5 \text{ mL}$	$< 1 \text{ IU}/0.5 \text{ mL}$
Proteins	micro-Kjeldhal	$\leq 120 \mu\text{g}$ other than HA/0.5 ml	25 mcg/0.5mL	28 mcg/0.5mL	31 mcg/0.5mL
Abnormal Toxicity	Ph.Eur.	non toxic	non toxic	non toxic	non toxic
pH	Ph.Eur.	6.9-7.7	7.5	7.4	7.5
Extractable Volume	Ph.Eur.	$\geq 0.50 \text{ ml}$	0.53 mL	0.53 mL	0.53 mL

### Formulación Pediátrica

Test	Method	Specification	Lot 109201	Lot 109301	Lot 109921
Appearance	Visual	clear liquid	Colourless clear liquid	Colourless clear liquid	Colourless clear liquid
Haemagglutinin Identity	SRID				
A (H3N2)		positive	positive	positive	positive
A (H1N1)		positive	positive	positive	positive
B		positive	positive	positive	positive
Haemagglutinin Content	SRID				
A (H3N2)	(confidence interval of the assay, P=0.95: 80-125%)	lower confidence limit. P=0.95: $\geq 6 \mu\text{g/dose}$ ( $\geq 80\%$ of label claim)	8	7	8
A (H1N1)			8	7	8
B			8	7	8
Sterility	Ph.Eur.	sterile	sterile	sterile	sterile
Endotoxins	Ph.Eur.	$< 30 \text{ IU}/0.25 \text{ ml}$	$< 0.2 \text{ IU}/0.25 \text{ mL}$	$< 0.2 \text{ IU}/0.25 \text{ mL}$	$< 0.2 \text{ IU}/0.25 \text{ mL}$
Proteins	micro-Kjeldhal	$\leq 60 \mu\text{g}$ other than HA/0.25 ml	36 mcg/0.25mL	41 mcg/0.25mL	41 mcg/0.25mL
Abnormal Toxicity	Ph.Eur.	non toxic	non toxic	non toxic	non toxic
pH	Ph.Eur.	6.9-7.7	7.5	7.5	7.5
Extractable Volume	Ph.Eur.	$\geq 0.25 \text{ mL}$	0.30 mL	0.29 mL	0.30 mL

Datos correspondientes a Agrippal/ Agrippal Jr:

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orosa  
 Co-Operadora Técnica - M.N. 15.576  
 Cte. de Asuntos Regulatorios  
 Acooperada


  
 Novartis Argentina S.A.  
 Vaccines & Biotechnology  
 Farm. Elsa Orosa  
 Cte. de Asuntos Regulatorios  
 Acooperada

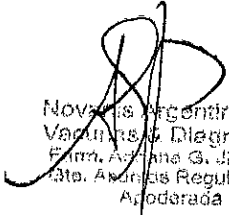


## 7) MATERIALES DE REFERENCIA

### Estándares o Materiales de Referencia

El ensayo de Hemaglutinina por SRID se lleva a cabo utilizando reactivos suministrados por NIBSC (o de una institución equivalente reconocida por la OMS).

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Comisión Técnica - M.N. 15.575  
Sistema de Asuntos Regulatorios  
Aprobada

  
Novartis Argentina S.A.  
Vacunas y Diagnóstico  
Farm. Argentina G. Jimenez  
Sistema de Asuntos Regulatorios  
Aprobada



## 8) SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE

### 8.1 Descripción y especificaciones de los empaques

#### Sistema de Envase-Cierre

##### Material de envasado (envase inmediato)

La jeringa prellenada es fabricada y suministrada por Becton Dickinson o por Bunderglass y está formada por los siguientes componentes hechos de los siguientes materiales:

- Cuerpo de la jeringa

Hecho de vidrio neutro de tipo I, transparente (Ph. Eur.).

El cuerpo tiene un volumen total de 1 ml y pueden tener una aguja preconectada.

El cuerpo puede tener o no una marca de dosis pediátrica pre-impresa.

Los cuerpos de las jeringas son esterilizados con óxido de etileno mediante un ciclo validado. Óxido de etileno.

- Aguja

La composición de la cánula está de acuerdo con AISI 304, acero inoxidable de tipo pasivado.

- Adhesivo

Adhesivo de curado al UV para unir la aguja al cuerpo.

- Tapón del émbolo

El tapón del émbolo está hecho de una formulación de caucho de bromobutilo libre de látex de tipo I (Ph. Eur.). Es fabricado por West Company. El mismo sella el extremo del reborde del cuerpo y funciona como un pistón para suministrar el fármaco y mantener la esterilidad.

- Lubricante

El lubricante cumple con la monografía de la USP de Dimeticona y con la monografía de la Farmacopea Europea de Aceite de Silicona. El aceite de silicona cubre la superficie interna del cuerpo para proporcionar un movimiento del tapón del émbolo fácil y suave, y la aguja para reducir la fuerza de penetración de la misma.

- Capuchón de la aguja (componente que no está en contacto con el producto)

El capuchón de la aguja está hecho con una formulación de caucho natural seco 100% que cumple con la Farmacopea Europea para cierres elastoméricos de tipo II. Su función es proteger la punta de la aguja, sellar la abertura de la cánula y mantener la esterilidad.

- Tapa de la punta (componente que no está en contacto con el producto)

Este componente es específico para la jeringa sin aguja.

La tapa de la punta está hecha de caucho estireno-butadieno, libre de látex, que cumple con la Ph.Eur. para cierres elastoméricos de tipo I.

Su función es proteger la punta de la aguja, sellar la abertura del cono Luer de la jeringa y mantener la esterilidad.



- Varilla del émbolo (componente que no está en contacto con el producto)

La varilla del émbolo está hecha de material plástico y su función es impartir movimiento al émbolo.

Las muestras de lotes de la jeringa, tapón del émbolo y varilla del émbolo son inspeccionadas visualmente en cuanto a su conformidad con las especificaciones y ausencia de defectos.

Envase secundario

La jeringa prellenada y la varilla del émbolo están contenidas en blísteres de plástico, sellados con papel despegable, o alternativamente en cunas de cartón.

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

Novartis Argentina S.A.  
Ventas y Diagnóstico  
Profa. Adriana G. Jiménez  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Buenos Aires



## 9) ESTABILIDAD

### Resumen y conclusiones sobre la estabilidad

Los datos de estabilidad disponibles en la actualidad de las vacunas muestran estabilidad completa para los antígenos de influenza. El material de envasado fue el mismo que se destina a los productos comercializados. Los datos de estabilidad en los lotes producidos con tiomersal en trazas y con un proceso libre de timerosal no muestran diferencias significativas con respecto a los lotes de años anteriores, que contienen tiomersal como conservante.

Por lo tanto, se propone para esta vacuna (formulación adultos y pediátrica) una vida útil de 12 meses a partir de la fecha de formulación cuando se almacena a 2-8°C, protegido de la luz.

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

### Plan de Estabilidad

Storage Conditions	2°-8°C						25°± 2°C and 37°± 2°C			
	0	3	6	9	12	18	0.25	0.5	1	1.5
Timepoints (months)	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-
Appearance	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-
pH	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-
Haemagglutinin Content	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Endotoxin Content	X	-	-	-	X	-	-	-	-	-
Sterility	X	-	-	-	X	-	-	-	-	-

X ensayo planificado

- ensayo no planificado

### Resultados, interpretación y discusión

#### Ensayos de Larga Duración (2-8°C)

Todos los lotes probados demuestran ser estables, con los datos dentro de los límites de especificación hasta el tiempo de muestreo de 18 meses. El contenido de hemaglutinina a esta temperatura presenta una disminución leve, pero dentro de las especificaciones. Por lo que se refiere a la variabilidad observada en los resultados de las pruebas SRID, analizando en detalle las tendencias, este sin duda podría ser asignado a la variabilidad intrínseca del método que se determina como el coeficiente de variación (CV) de precisión intermedia de no más de 15%. También todas las demás pruebas quedan dentro del límite



de especificación, sin diferencias relevantes. Se ha de mencionar una ligera variación en el valor de pH pero sin una tendencia visible.

**Ensayos Acelerados**

A temperatura de 25° ± 2° C los tres antígenos se mantiene dentro de los límites de las especificaciones hasta por 6 semanas de almacenamiento. El antígeno H1N1 no muestra ninguna variación relevante, mientras que B y H3N2 muestran claramente un mayor descenso durante el almacenamiento por 6 semanas, aunque los resultados se mantienen dentro de los límites de las especificaciones.

La indicación de las diferencias entre las tres cepas se manifiestan mas claramente a 37° ± 2° C, en esta condición de almacenamiento, la disminución de los títulos es más rápida para la cepa B y en una segunda instancia para H3N2. La cepa B/Florida permanece dentro de las especificaciones sólo hasta las 4 semanas en esta condición de estrés.

En cuanto a la estabilidad térmica de los tres antígenos, se muestran bastante estables y permanecen dentro de los límites de las especificaciones hasta por 4 semanas a 37° ± 2° C y hasta por 6 semanas a 25° ± 2° C.

La cepa B muestra ser la menos resistente y la H1N1 la más resistente.

**Resultados**


**Agrippal (VIRAFLU®)**

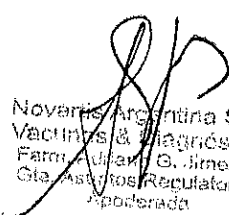
**Campaña 2008 – 2009**

Table 4-1 Agrippal vaccine 2008/2009. Lot 083404. Stress data at 25°±2°C and 37°±2°C

Storage temperature	Storage time (weeks)	Haemagglutinin Titre Mean titre: report results µg HA/dose					
		H1N1		H3N2		B	
		Mean	LCL	Mean	LCL	Mean	LCL
25°±2°C	0	17	15	18	17	18	16
	1	17	16	17	17	18	16
	2	17	16	17	16	16	15
	4	16	15	15	14	15	14
	6	15	15	15	14	14	14
37°±2°C	0	17	15	18	17	18	16
	1	18	15	18	15	14	13
	2	18	15	15	14	13	12
	4	14	14	13	13	12	12
	6	14	13	13	12	12	11(OOS)

OOS: out of specification. For accelerated studies a DR is not opened according to SOP 201398 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 Orsá  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Vacunas & Diagnóstico  
 Farm. Elsa Orsá  
 Gte. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada




**Table 4-2 Agrippal 2008/2009, Production lots, Stability Results at 2°-8°C**

Lot nr.	Storage time (months)	Haemagglutinin Content (Mean titre: report results µg/dose; LCL ≥ 12 µg/dose)						Appearance (clear colourless liquid)	pH (6.9-7.7)	Sterility (sterile)	Endotoxin Content (< 100 IU/dose)
		H1N1 (IVR-148)		H3N2 (X-178C)		B/Malaysia					
		mean	LCL	mean	LCL	mean	LCL				
082903	0	17	16	17	16	17	16	conform	7.5	sterile	<1
	3	17	16	17	16	17	17	conform	7.6	-	-
	6	17	17*	16	16*	17	16*	conform	7.6	-	-
	9	17	17	16	16	17	15	conform	7.6	-	-
	12	17	17	15	15	16	15	conform	7.6	sterile	<1
	18	16	15	15	14	15	14	conform	7.6	-	-
083404	0	17	15	18	17	18	16	conform	7.4	sterile	<1
	3	17	16	17	17	18	17	conform	7.3	-	-
	6	17	16*	17	16*	18	16*	conform	7.6	-	-
	9	16	15	16	15	16	14	conform	7.6	-	-
	12	16	15	15	14	15	15	conform	7.5	sterile	<1
	18	15	14	14	13	15	14	conform	7.5	-	-
083501	0	18	17	17	17	17	15	conform	7.5	sterile	<1
	3	17	17	16	16	18	17	conform	7.6	-	-
	6	17	16*	16	16*	16	16*	conform	7.6	-	-
	9	17	17	16	16	16	15	conform	7.6	-	-
	12	16	14	16	15	15	14	conform	7.7	sterile	<1
	18	15	15	15	14	15	14	conform	7.6	-	-

- test not planned

(\*) A DR (32824) was opened: NIBSC standard antigen reduction of titre of 0.5mcg HA/month. NIBSC communicated that in the standard antigen supplied to Novartis V&amp;D had a loss of titre of 0.5 per month when stored at recommended storage condition (-20°±5°C). See also chapter 3.1 in summary and conclusion section.

**Campaña 2009 – 2010**
**Table 4-1 Physical and chemical data for Agrippal Vaccine 2009/2010 campaign at 2°-8°C**

Lot nr.	Storage time (months)	Haemagglutinin Content (Mean titre: report results µg/dose; LCL ≥ 12 µg/dose)						Appearance (clear colourless liquid)	pH (6.9-7.7)	Sterility (sterile)	Endotoxin Content (< 100 IU/dose)
		H1N1 (IVR-148)		H3N2 (X-178C)		B (B-Brisbane)					
		mean	LCL	mean	LCL	mean	LCL				
095103	0	17	17	17	16	18	16	Conform	7.4	Sterile	<1
	3	17	17	17	17	18	18	Conform	7.5	-	-
	6	17	17	17	17	18	18	Conform	7.5	-	-
	9	17	18	16	16	16	16	Conform	7.5	-	-
	12	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
	18	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
095301	0	17	17	17	17	18	17	Conform	7.4	Sterile	<1
	3	17	16	17	16	18	17	Conform	7.5	-	-
	6	17	16	17	16	17	17	Conform	7.8	-	-
	9	16	16	16	16	17	16	Conform	7.8	-	-
	12	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
	18	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
095001	0	17	16	18	17	18	18	Conform	7.4	Sterile	<1
	3	17	16	17	16	18	18	Conform	7.5	-	-
	6	17	17	17	17	18	18	Conform	7.6	-	-
	9	17	18	17	16	18	17	Conform	7.5	-	-
	12	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
	18	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD

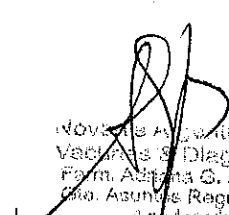
Note: - test not scheduled

TBD: to be done

**Table 4-2 Agrippal vaccine 2009/2010, Batch No 095001, Stress Stability Data at 25°±2°C and 37°±2°C.**

Storage temperature	Storage time (weeks)	Haemagglutinin Titre Mean titre: report results µg HA/dose Lower Confidence Limit: ≥ 12 µg HA/dose					
		H1N1 Mean	H1N1 LCL	H3N2 Mean	H3N2 LCL	B Mean	B LCL
25°±2°C	0	17	16	18	17	18	16
	1	17	16	17	16	17	16
	2	17	16	16	16	16	15
	4	16	15	16	15	17	15
	6	16	15	16	15	16	15
37°±2°C	0	17	16	18	17	18	16
	1	16	16	16	16	16	15
	2	16	14	16	15	16	15
	4	16	15	14	12	15	13
	6	15	14	13	13	15	14

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

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Vacinas y Diagnóstico  
 Farm. Adriana G. Jimenez  
 Cte. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



**Agrippal Junior (VIRAFLU® PEDIÁTRICA)**

**Table 4-1 Physical and chemical data at 25±2°C and 37±2°C**

Lot No	Storage temperature	Storage time (day's)	Haemagglutinin Titre (Mean titre: Report Result µgHA/dose, Lower Confidence Limit ≥ 6 µgHA/0.25ml)					
			H3N2 Mean	H3N2 LCL	H1N1 Mean	H1N1 LCL	B Mean	B LCL
084431	25±2°C	0	8	8	9	8	9	8
		1	9	9	8	8	9	9
		2	9	8	8	7	8	8
		4	8	7	8	7	8	7
		6	7	7	7	7	8	7
		6	8	8	9	8	9	8
	37±2°C	0	8	7	7	7	9	8
		1	8	7	7	7	7	6
		2	8	7	7	7	7	6
		4	7	6	7	7	6	5 (OOS)
		6	6	6	7	6	6	5 (OOS)
		6	6	6	7	6	6	5 (OOS)

Notes:  
OOS: out of specification results. For accelerated studies a DR is not opened according to SOP 201398 because the temperatures used (25°C and 37°C) are different from the real storage condition (2°-8°C).

**Table 4-2 Physical and chemical data at 2°-8°C.**

Lot No	Storage time (months)	Appearance (milky, white liquid)	Haemagglutinin Titre (mean: report result µgHA/dose, lower confidence limit: ≥ 6 µgHA/0.25ml)						pH (6.9-7.7)	Endotoxin content (< 50 IU/0.25ml)	Sterility (Sterile)
			H3N2 Mean	H3N2 LCL	H1N1 Mean	H1N1 LCL	B Mean	B LCL			
084431	0	Pass	8	8	9	8	9	8	7.5	<0.2	sterile
	1	Pass	8	8	8	8	9	8	7.5	-	-
	3	Pass	8	8	8	7	8	7	7.6	-	-
	6	Pass	8	7	8	7	8	7	7.6	-	-
	9	Pass	8	7	8	7	8	7	7.7	-	-
	12	Pass	7	7	7	7	8	7	7.7	<0.2	sterile
	18	Pass	7	7	7	7	8	7	7.6	-	-
084521	0	Pass	9	8	8	8	9	7	7.4	<0.2	sterile
	1	Pass	9	8	9	8	9	8	7.5	-	-
	3	Pass	9	8	9	8	9	8	7.6	-	-
	6	Pass	9	8	9	8	8	8	7.6	-	-
	9	Pass	9	8	9	8	8	7	7.7	-	-
	12	Pass	8	7	8	7	8	7	7.7	<0.2	sterile
	18	Pass	7	6	7	6	7	7	7.6	-	-
084621	0	Pass	8	7	9	8	8	8	7.4	<0.2	sterile
	1	Pass	9	7	8	8	9	8	7.5	-	-
	3	Pass	9	7	8	8	9	8	7.6	-	-
	6	Pass	8	8	8	8	8	7	7.6	-	-
	9	Pass	8	8	8	7	8	7	7.6	-	-
	12	Pass	8	7	8	7	8	7	7.6	<0.2	sterile
	18	Pass	7	6	7	6	7	6	7.6	-	-

**Conclusión:**

Se propone para Virafly® / Virafly® Pediátrica una vida útil de 12 meses a partir de la fecha de formulación cuando se almacena a 2-8°C, protegido de la luz.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 16.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Novartis Argentina S.A.  
Farm. y Diagnóstico  
Farm. Mariana G. Jimenez  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



## ANEXO

### 1 Instalaciones y equipos

#### Instalaciones y Equipos

##### Instalaciones y Equipos para el Principio Activo

Para la fabricación del producto se utilizan las siguientes Instalaciones de Siena Novartis.

Edificio 28 - Fabricación de Semilla Maestra y de Trabajo

Edificio 30 - Fabricación de Agrupamientos Monovalentes (excepto filtración esterilizante)

- Preparación de Agua para Inyección, buffers y soluciones\*

\* Tener en cuenta que estos también pueden ser preparados en el centro de fabricación de Novartis Rosla.

Novartis Siena está autorizado para realizar estas actividades de fabricación según las Buenas Prácticas de Fabricación corrientes (cGMP) europeas.

Esta sección incluye información sobre los centros relevante a las operaciones realizadas para el producto objeto de esta solicitud. La información de cada Instalación se presenta a continuación. Cualquier cambio en las instalaciones que no se refiera a áreas o equipos utilizados para el producto no será notificado.

#### Edificio 28 – Planta de preparación de semillas

La planta de preparación de semilla de Influenza es un área de producción exclusiva situada en la planta baja del Edificio 28. Hay vestuarios generales en la entrada al área y el trabajo con las semillas se realiza bajo una campana de clase A para peligro biológico colocada en cualquiera de las dos salas separadas provistas con aire filtrado por HEPA y sistemas de extracción de aire exclusivos. Las salas de preparación de semillas cuentan con un vestuario exclusivo y barreras de presión positiva con respecto a las salas adyacentes.

#### Diagramas de flujo

El flujo del producto, del personal, de los residuos y de los materiales en relación con las operaciones de fabricación realizadas en el Edificio 28 se proporciona en los documentos adjuntos a esta sección.

Los flujos y planos entran en el alcance de las cGMP. Por esta razón, los cambios en los anexos antes mencionados que no afecten negativamente a la calidad del producto no serán considerados como modificaciones a la autorización de comercialización.

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

Novartis Argentina S.A.  
Vacunas & Biogénico  
Farm. Adrián G. Jiménez  
Cte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



**Otros productos manufacturados**

No aplicable.

**Información sobre preparación, limpieza, esterilización y almacenamiento del equipo**

Todo el equipo para la preparación de las semillas es desechable, por lo cual esta sección no es aplicable.

**Procedimientos y características de diseño para evitar contaminación o contaminación cruzada**

Están implementados procedimientos de cambio, limpieza de equipos de y de despeje de salas a fin de evitar confusiones y contaminación cruzada.

Las clasificaciones ambientales para las áreas críticas/áreas controladas en el Edificio 28 (ver anexo I-Siena).

**Edificio 30 – Planta de preparación de Agrupamientos Monovalentes**

Las actividades de producción de antígenos hasta el nivel de Agrupamientos Monovalentes se llevan a cabo en el centro de fabricación de Novartis Siena en el Edificio 30 (una instalación exclusiva para la producción de vacunas virales). Los pasos realizados en cada piso del edificio se describen en la tabla a continuación.

**Tabla Lista de los pasos realizados en cada piso del Edificio 30**

Piso	Pasos
Sótano - áreas técnicas	Producción de agua purificada (PW), agua para Inyección (WFI) y vapor limpio
Sótano	Purificación viral
Planta Baja	Preparación de soluciones, lavado de material. Inoculación de huevos, recolección e inactivación de líquido alantoideo
Primer piso	No aplicable (dedicado a la producción de vacuna antipoliomielítica oral)
Segundo Piso	Preparación de soluciones, purificación viral, solubilización de HA y NA
Ático	Sistema HVAC

**Diagramas de flujo**

Parte del sótano está ocupado por una sala donde se generan agua purificada, agua para Inyección (WFI) y vapor limpio que aprovisiona al Edificio 30.

El flujo de producto, el flujo de personal, la clasificación ambiental de las áreas críticas/áreas controladas, el flujo de residuos y de materiales en lo que respecta a las operaciones de fabricación realizadas en el Edificio 28 y 30 (ver anexo I-Siena).



El acceso del personal a la planta de producción se realiza mediante una "Tarjeta de Acceso" para ingresar al "Área Gris" que conecta los cuatro pisos de producción de vacunas.

El acceso a las instalaciones de producción en cada piso es a través de una "Tarjeta de Acceso" de segundo nivel y un vestuario exclusivo. El ingreso a áreas de "virus vivos" requiere otro cambio de ropas en un vestuario exclusivo.

Los flujos y planos entran en el ámbito de las GMP.

**Otros productos manufacturados**

El primer piso del Edificio 30 se dedica a la producción de vacuna antipoliomielítica oral. La contención es efectiva para cada área de producción controlada y se logra a través de sistemas de aire exclusivos, diferenciales de presión y restricciones de acceso para el equipo y el personal. El equipo es también específico para cada vacuna.

En el Ático, en la terraza del edificio hay cinco sistemas de HVAC de "extracción total".

**Información sobre limpieza y características para evitar contaminación o contaminación cruzada**

La limpieza y sanitización de todos los equipos se realiza de acuerdo a procedimientos escritos.

**Procedimientos y características de diseño para evitar contaminación o contaminación cruzada**

Están implementados procedimientos para el cambio de productos, limpieza de equipos y despeje de líneas a fin de evitar confusiones y contaminación cruzada. Los equipos para purificación viral, inoculación y cosecha de huevos se lavan con agua purificada y se enjuagan con agua para inyección antes de la preparación. Las soluciones son esterilizadas en autoclave utilizando un ciclo validado o filtradas a través de 0,22 µm. Los filtros cápsula desechables se lavan con agua para inyecciones y a continuación se instalan directamente en el recipiente que recibe el producto limpio antes de la esterilización en autoclave o de la esterilización individual dependiendo del uso específico.

**Planta de Novartis Rosia**

El producto se fabrica en la planta de Novartis Rosia en los Edificios 22 y 42. Los pasos de fabricación se resumen en la tabla a continuación.

**Tabla Lista de pasos de fabricación en los Edificios 22 y 42**

Paso de fabricación	Edificio 22	Edificio 42
Filtración/esterilizante de los Agrupamientos Monovalentes	Sí	Sí

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

Novartis Argentina S.A.  
 Vacunas S. Diagnóstico  
 Fáb. Mariana G. Jimenez  
 Gte. Asuntos Regulatorios  
 Avellaneda

