



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

B.- DOCUMENTACIÓN A ADJUNTAR

1.	Comprobante de pago de arancel	18
2.	Copia del certificado de habilitación del laboratorio propio, para la elaboración y control de calidad en la actividad declarada para elaboradores Argentinos	19-21
3.	Copia del certificado de habilitación del laboratorio contratado/s para la actividad declarada.	-
4.	Copia del documento de habilitación como representante de empresa extranjera, de corresponder.	-
5.	Copia del/los contrato/s con laboratorio/s contratado/s para la elaboración y control de calidad, en la actividad declarada de acuerdo a las BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL de la OMS/1992 o la modificatoria vigente	-
6.	CERTIFICADO DE GMP tipo OMS emitido por Autoridad Sanitaria de Elaborador para la planta de elaboración y/o terceristas intervinientes	31-68
7.	Disposición habilitante de Inspección INAME para países de Anexo II y no Anexo I o II	-
8.	Copia del certificado en el país de origen para el caso de vacunas que ya cuenten con la autorización de comercialización en el mundo.	69-82
9.	Nomina de países donde la vacuna esta registrada y comercializada para el caso de vacunas ya comercializándose en el mundo	83-84
10.	INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO	
10.1.	Proceso de producción	
10.1.1.	Fórmula Maestra	87
10.1.2.	Materiales de partida	79-91/160-161/255-257 323-327
10.1.3.	Método de elaboración de cada uno de los antígenos componentes	92-95/169-179/258-260/ 328-331
10.1.4.	Método de elaboración del producto final	426-428
10.1.4.1.	Identificación de pasos críticos	428
10.1.4.2.	Criterios de aceptación o rechazo de reprocesos para cada etapa	429
10.1.5.	Controles en proceso	43-49/262-264/302-303/ 322-323/428-430
10.1.6.	Procedimientos de acondicionamiento	429
10.1.7.	Procedimientos de cadena de frío	709-818
10.1.8.	Validación de procesos	49-101/182-184/205-207/ 340-345/430
10.2.	Control de Calidad	
10.2.1.	Control de Materias Primas	102-114/195-208/263-264/ 346-354
10.2.2.	Control de Productos Intermedios	427-432
10.2.3.	Control de Producto Terminado	431-409/440-458
10.2.4.	Materiales de Referencia	154-155/213-244/301-302/ 392-393/492-493
10.2.5.	Certificados analíticos	314-319/353-358
10.2.6.	Validación de métodos analíticos	114-149/112-135/220-221/ 379-375/404-406
10.3.	Estudios de Estabilidad	157-165/216-254/322-323/ 375-419/478-510
10.4.	Consistencia de Producción	150-153/339-342/377-380/ 376-391/489-491
10.5.	Listado de Procedimientos Operativos Estándar	402-444

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

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11622



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

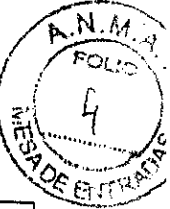
10.6	Proyecto de Rótulos	518-523
10.7	Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.	524-556
10.8	Proyecto de Protocolo resumido de fabricación y control del lote	559-600
11	INFORMACIÓN SOBRE EL ESTABLECIMIENTO ELABORADOR	
11.1	Localización de los edificios de producción y control	601-623
11.2	Circulación de personal y materiales	625-681
11.3	Instalaciones para animales	682-728
11.4	Sistemas de agua, aire y vapor	601-623/729-761
11.5	Sistemas de drenaje y evacuación de efluentes	769-788
11.6	Personal	819-823
11.6.1	Organigrama	822-832/834-835
11.6.2	Planes de capacitación	819-821
12	INFORMACIÓN PRECLÍNICA Y CLÍNICA	836-974
13	PLAN DE FARMACOVIGILANCIA	975-982


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


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

2

3



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

1. DATOS DEL SOLICITANTE

Carácter

Laboratorio de especialidades medicinales:

Representante de empresa extranjera:

1.2. Nombre o Razón Social: **NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

1.3. N° de legajo: **7209**

1.4. Domicilio Legal:

Calle y número: **RAMALLO 1851**
Localidad: **CAPITAL FEDERAL**
Código postal: **C1429DUC**
Provincia: **BUENOS AIRES**
Teléfono: **4703-7432**
Fax: **4703-7564**

1.5. Dirección Técnica:
Director Técnico o Codirector Técnico, firmante de la solicitud:
Apellido y Nombre: **Lucio Jeroncic**
DNI N°: **10.195.179**
N° de Matrícula: **14840**

1.6. Representante Legal o Apoderado, firmante de la solicitud
Apellido y Nombre: **Sergio Imirtzian**
DNI N°: **17.605.803**

2. DATOS DEL TITULAR PROPUESTO DEL CERTIFICADO.

2.1. Apellido y Nombre o Razón Social: **NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

2.2. Calle y número: **RAMALLO 1851**
Localidad: **CAPITAL FEDERAL**
Código postal: **C1429DUC**
Provincia: **BUENOS AIRES**
Teléfono: **4703-7432**
Fax: **4703-7564**

3. DATOS DEL PRODUCTO.

3.1. Nombre comercial: **BXSERO®**
3.2. Forma/s farmacéutica/s: **SUSPENSIÓN INYECTABLE**
3.3. Códigos ATC (Aplicación/es terapéutica/s): **J07AH09**

3.4. Concentración/es
BXSERO®
Una dosis (0.5 ml) contiene:

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

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



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	1.2.VAC
	REGISTRO DE VACUNAS	

Proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* del grupo B^{1,2,3}
 50 µg
 Proteína recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* del grupo B^{1,2,3}
 50 µg
 Proteína recombinante de fusión fHbp de *Neisseria meningitidis* del grupo B^{1,2,3}
 50 µg
 Vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B cepa
 NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4²
 25 µg

¹ producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante

² adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina), NadA (adhesina A de *Neisseria*), fHbp (proteína de unión al factor H).

3.5 Fórmula completa por gr., ml, por unidad de dosis:

BEXSERO®

Una dosis (0.5 ml) contiene:

Proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* del grupo B^{1,2,3}

50 µg

Proteína recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* del grupo B^{1,2,3}

50 µg

Proteína recombinante de fusión fHbp de *Neisseria meningitidis* del grupo B^{1,2,3}

50 µg

Vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B cepa
 NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4²

25 µg

¹ producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante

² adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina), NadA (adhesina A de *Neisseria*), fHbp (proteína de unión al factor H).

Excipientes: Cloruro de sodio 3,125 mg, histidina 0,776 mg, sacarosa 10 mg y agua para inyectables hasta 0,5 ml.

Adyuvante:

Adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺)

3.6 Origen de la materia prima:

Biológico:

Biotecnológico:

Otro:

3.7 Descripción sucinta de fuente de obtención de la/s materia/s prima/s:

- **Proteína recombinante de fusión NHBA**

Procedimiento de elaboración de las semillas

Semilla Maestra

El proceso se lleva a cabo mediante los siguientes pasos:

- Semilla Original
- Expandir el Cultivo
- Distribuir en Viales Estériles
- Congelar y Almacenar los Viales

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imintzian
 Ger. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11627
 Apoderado

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



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

Semilla de Trabajo

El proceso se lleva a cabo mediante los siguientes pasos:

- Semilla Maestra
- Expandir el Cultivo
- Distribuir en Viales Estériles
- Congelar y Almacenar los Viales

Descripción de procesos de fabricación y controles de procesos

Proceso de Fermentación

La producción se basa en un sistema de lote de semillas. Se utilizan semillas de trabajo de *Escherichia coli* (*E. coli*) 287-953K (que contienen el plásmido codificante para la proteína recombinante de fusión NHBA) para preparar un inóculo. Durante el paso de fermentación, se expande el cultivo de *E. coli*, la proteína recombinante se expresa intracelularmente (luego de la inducción), y se cosecha. Se hace notar que durante la inoculación y las etapas tempranas de expansión del cultivo, se agrega kanamicina a 25 µg/ml y 30 µg/ml, respectivamente. El lote de fermentación se define como el producto de una operación de fermentación simple hasta la cosecha.

Proceso de Aislamiento

Una vez cosechado el caldo, las bacterias se separan del sobrenadante vía centrifugación. El sobrenadante se descarga y con el fin de asilar la proteína recombinante la pasta celular resultante se homogeneiza. Luego de la solubilización de urea y el ajuste del pH, el material se centrifuga y se aplica sobrenadante a una columna de cromatografía.

Proceso de Purificación

Las últimas series de pasos en la elaboración a granel son los pasos de purificación donde la proteína recombinante se pasa a través de una serie de columnas de cromatografía y se filtra. Un lote de aislamiento/purificación se define como el producto de una operación de aislamiento/purificación simple consecutiva a partir de caldo de cultivo (HB) hasta el granel concentrado (CB).

Llenado, Almacenamiento y Transporte (Traslado)

El granel concentrado de proteína recombinante de fusión NHBA se distribuye en botellas PETG de 1 l. El material de proteína recombinante de fusión NHBA se congela y almacena a $\leq -15^{\circ}\text{C}$ como granel concentrado con poca biocarga. El granel concentrado de la proteína recombinante de fusión NHBA se despacha del sitio Kundl, Austria al sitio Rosia, Italia a $\leq -15^{\circ}\text{C}$. Una vez recibido, el granel concentrado se almacena a $\leq -15^{\circ}\text{C}$ en un área de cuarentena a baja temperatura hasta ser liberada por Aseguramiento de la Calidad antes de su uso en una formulación de vacuna.

- **Proteína recombinante de fusión fHbp**

Procedimiento de elaboración de las semillas

Semilla Maestra

El proceso se lleva a cabo mediante los siguientes pasos:

- Semilla Parental (2 viales)
- Inoculación de 2 Botellas x 1 l conteniendo medio LB-PTK (200 ml) y solución de kanamicina 1% (0,6 ml) (cada botella inoculada con 0,5 ml de suspensión bacteriana). Parámetros controlados: Temp. de Incubación: 35-37°C. Agitación: 250 rpm. Control en proceso: Coloración de Gram (Pureza de Cultivo confirmada), Densidad Óptica (1,0-1,5). Las botellas que fallan en pureza se descartan.
- Inoculación de 2 Botellas x 5 l conteniendo medio LB-PTK (1500 ml) y solución de kanamicina 1% (4,5 ml) (cada botella inoculada con 50 ml de suspensión bacteriana). Parámetros controlados: Temp. de Incubación: 35-37°C. Agitación: 250 rpm. Controles en proceso: Coloración de Gram (Pureza de Cultivo confirmada), Densidad Óptica (2,0-2,5), Recuento de Colonias (Resultado de Registro). Las botellas que fallan en pureza se descartan.
- Seleccionar una botella de 5 l. Agregar glicerol estéril (150 ml). Parámetros controlados: Agitación. Controles en proceso: Las botellas se eligen en base a su densidad óptica más alta.

Novartis Argentina S.A.
Sergio Jerónimo
Director Técnico
MN 14840

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





ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

El granel concentrado de proteína recombinante de fusión fHbp se despacha del sitio Kundl, Austria al sitio Rosia, Italia a $\leq -15^{\circ}\text{C}$. Una vez recibido, el granel concentrado se almacena a $\leq -15^{\circ}\text{C}$ en un área de cuarentena a baja temperatura hasta ser liberada por Garantía de Calidad antes de su uso en una formulación de vacuna.

- **Proteína recombinante NadA**

Procedimiento de elaboración de las semillas

Semilla Maestra

El proceso se lleva a cabo mediante los siguientes pasos:

- Semilla Original
- Expandir el Cultivo
- Distribuir en Viales Estériles
- Congelar y Almacenar los Viales

Semilla de Trabajo

El proceso se lleva a cabo mediante los siguientes pasos:

- Semilla Maestra
- Expandir el Cultivo
- Distribuir en Viales Estériles
- Congelar y Almacenar los Viales

Descripción de procesos de fabricación y controles de procesos

Proceso de Fermentación

La producción se basa en un sistema de lote de semillas. Se utilizan semillas de trabajo de E. coli 961cL-K (que contienen el plásmido codificante para la proteína recombinante NadA) para preparar un inóculo. Durante el paso de fermentación, se expande el cultivo de E. coli, la proteína recombinante se expresa y secreta en el sobrenadante intracelularmente (luego de la inducción), y se cosecha. Se hace notar que durante la inoculación y las etapas tempranas de expansión del cultivo, se agrega kanamicina a 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El lote de fermentación se define como el producto de una operación de fermentación simple hasta la cosecha.

Proceso de Aislamiento

Una vez cosechado el caldo, la proteína recombinante se separa (aisla) de las bacterias vía centrifugación y pasos de filtración. Un lote de aislamiento se define como el producto de una operación de aislamiento simple a partir de la cosecha a Diaretentato 1.

Proceso de Purificación

Las últimas series de pasos en la elaboración a granel son los pasos de purificación donde la proteína recombinante se pasa a través de una serie de columnas de cromatografía y se filtra. Un lote de purificación se define como el producto de una operación de purificación simple a partir de Diareteato 1 al granel concentrado (CB).

Llenado, Almacenamiento y Transporte (Traslado)

El material de granel concentrado de la proteína recombinante NadA se distribuye en botellas PETG de 1 l. El material proteína recombinante NadA se congela y almacena a $\leq -15^{\circ}\text{C}$ como granel concentrado con poca biocarga. El granel concentrado de proteína recombinante NadA se despacha del sitio Kundl, Austria al sitio Rosia, Italia a $\leq -15^{\circ}\text{C}$. Una vez recibida, el granel concentrado se almacena a $\leq -15^{\circ}\text{C}$ en un área de cuarentena a baja temperatura hasta ser liberada por Aseguramiento de la Calidad antes de su uso en una formulación de vacuna.

- **Vesículas de la membrana externa (OMV)**


Procedimiento de elaboración de las semillas

Semilla Maestra

El proceso se lleva a cabo mediante los siguientes pasos:

- Semilla Original
- Expandir el Cultivo
- Cosechar
- Distribuir en Viales Estériles
- Congelar y Almacenar los Viales


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


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



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

Semilla de Trabajo

El proceso se lleva a cabo mediante los siguientes pasos:

- Semilla Maestra
- Expandir el Cultivo
- Cosechar
- Distribuir en Viales Estériles
- Congelar y Almacenar los Viales

Descripción de procesos de fabricación y controles de procesos

Proceso de Fermentación y Cosecha

La producción se basa en un sistema de lote de semillas. Se utilizan semillas de trabajo de del serogrupo B (cepa NZ 98/254) de *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) para preparar un inóculo. Durante el paso de fermentación, se expande el cultivo de *N. meningitidis* y se cosecha por centrifugación. Los sólidos celulares, que contienen las vesículas de la membrana externa (OMV), se inactivan por la adición de desoxicolato de sodio y se lavan. Luego, el cultivo se centrifuga y se recupera el sobrenadante. El lote de fermentación se define como el producto de una operación de fermentación simple a través de la recuperación del sobrenadante.

Proceso de Purificación

Una vez recuperado el sobrenadante, las OMV se purifican y se reducen sus tamaños por una serie de operaciones de concentración, diafiltración, filtración, y sonicación. Un lote de purificación es el producto de purificación de un lote de recuperación de sobrenadante.

Filtración Estéril

El pre granel concentrado de OMV se filtra en forma estéril y se distribuye en botellas de vidrio de 10l.

Almacenamiento

El granel concentrado de OMV puede almacenarse en botellas de vidrio a 2-8°C durante hasta 36 meses.

Transporte

El pre granel concentrado de OMV elaborado en Siena se transporta a 2-8°C a Rosia para el paso de filtración estéril final en camiones refrigerados, equipados con monitores de temperatura.

3.8 Envases/s primario/s: Presentaciones: **JERINGA PRELLENADA**

3.9 Contenido por unidad de venta:
1 JERINGA PRELLENADA MONODOSIS
10 JERINGAS PRELLENADAS MONODOSIS

3.10 Período de vida útil: **24 MESES**

3.11 Forma de conservación (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz):

Almacenar en refrigerador (2°C - 8°C). No congelar. Proteger de la luz.

3.11.1 Forma de conservación de la forma farmacéutica reconstituida (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz):

N/A

3.12 Condición de expendio propuesta: **VENTA BAJO RECETA**

3.13 Restricciones de uso: **N/A**

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

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

