

Graficar la curva de calibración con los valores promedio de cada uno de las concentraciones de formaldehído expresadas en $\mu\text{g/ml}$.

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.

4.2.7 Aspecto

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


4.2.8 pH

Se lleva a cabo según la Farmacopea Europea.

4.2.9 Volumen extraíble

Se lleva a cabo según la Farmacopea Europea.


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


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Adriana C. Jimenez
Cte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



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 calificación 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.

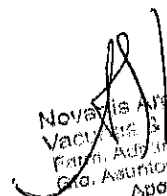
La validación se ha realizado en dos etapas:

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.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Vaccines & Diagnostic
Farm. Ady. y C. Biotecnol.
Div. 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 tiñen 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

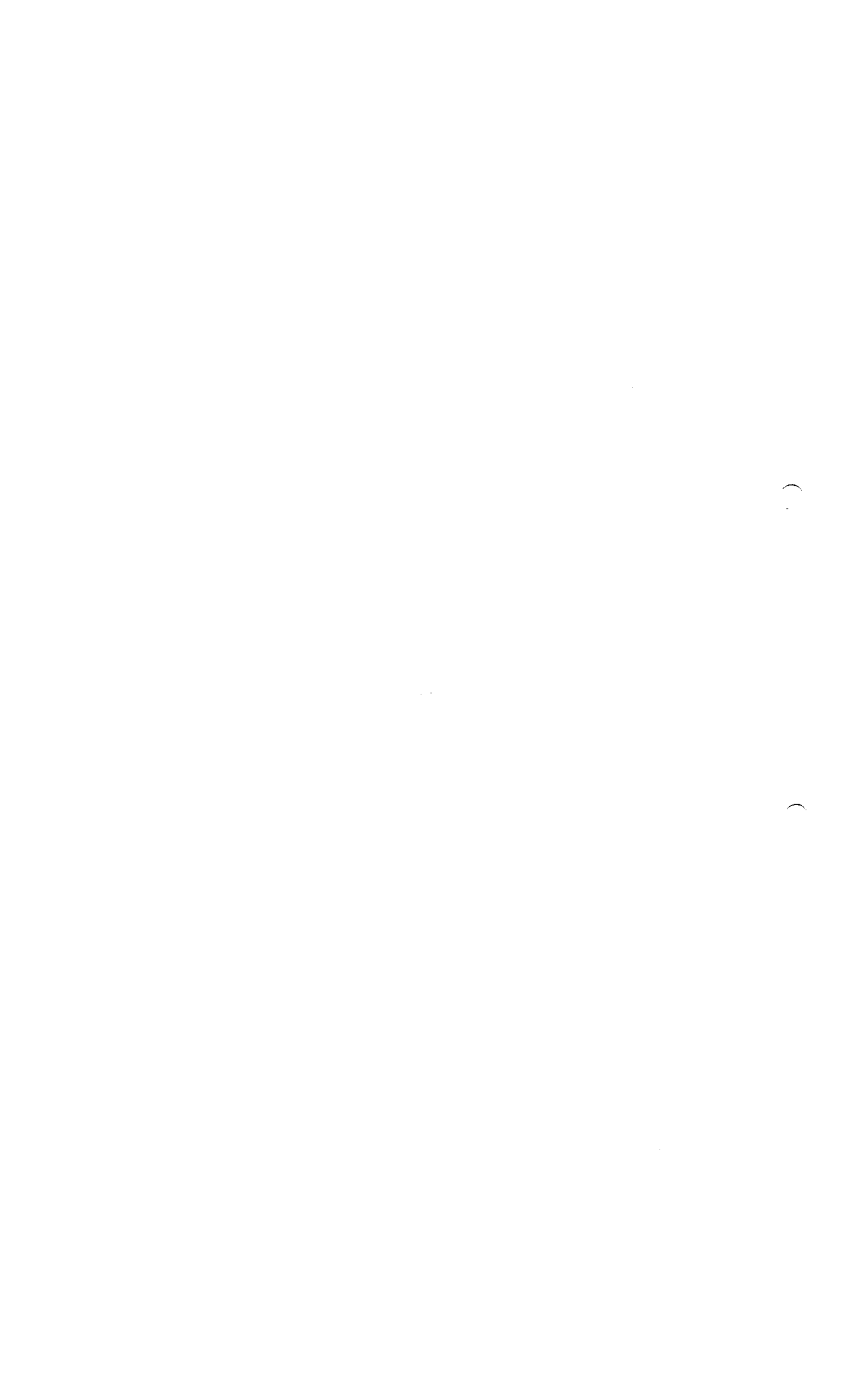
Luego de la eliminación del tiomersal en el proceso de producción, el método ha sido revalidado.

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.
Dr. Lucio Jeroncia
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Buenos Aires, Argentina
C.A. Asesoría Regulatoria
Aprobada



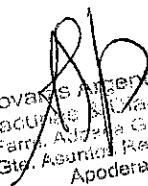
adecuado para determinar el contenido de formaldehído libre en muestras que contienen el producto terminado **Fluxvir®**.

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.
Dr. Lucio Jeroncz
Director Técnico
MN 14840


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



6) CONSISTENCIA DE LA PRODUCCION

Test	Specifications	Batch		
		056301	056401	056601
Appearance	milky-white emulsion	milky white emulsion	milky white emulsion	milky white emulsion
HA Identity				
H3N2	positive	positive	positive	positive
H1N1	positive	positive	positive	positive
B	positive	positive	positive	positive
Sterility	sterile	sterile	sterile	sterile
Endotoxin	< 100 I.U./0.5 ml	1	< 1	1
HA content (µg/dose)				
H3N2	lower conf.limit (P=0.95): ≥ 12 (≥ 80% of label claim)	15	15	15
H1N1	lower conf.limit (P=0.95): ≥ 12 (≥ 80% of label claim)	15	15	15
B	lower conf.limit (P=0.95): ≥ 12 (≥ 80% of label claim)	16	16	16
Squalene Identity	positive	positive	positive	positive
Particle Size Distribution: mean particle diameter	130-180 nm	141	137	135.1
number of particles > 1.2 µm/ml	≤ 1 x 10 ⁷ /ml	1.4 x 10 ⁷	1.6 x 10 ⁷	1.6 x 10 ⁷
Abnormal toxicity	non toxic	Non toxic	Non toxic	Non toxic

Datos correspondientes a Fluad.


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


Novartis Argentina S.A.
 Vacuna de Virus Inactivado
 Farm. Adm. y Control
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada



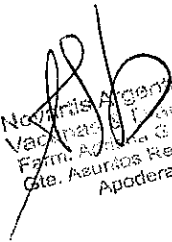


7) MATERIALES DE REFERENCIA

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.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Azules G. Simoes
Cte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



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. Los residuos de óxido de etileno cumplen con los requerimientos del CHMP.

- 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.

- 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.

- 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)

La tapa de la punta está hecha de goma butílica (10%) natural seca, que cumple con la Ph.Eur. para cierres elastoméricos de tipo I.

Su función es sellar la abertura del cono Luer de la jeringa y mantener la esterilidad.

- 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.

- 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.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Adriana C. Jiménez
Cta. Asuntos Regulatorios
Apoderada



BD Medical
Pharmaceutical Systems
11, rue Aristide Bergès - ZI des Iles
38800 Le Pont de Claix

**CERTIFICAT DE CONFORMITE
CONFORMITY CERTIFICATE**

Page: 1 of 2

Numéro de Catalogue : 47108810 HYPAK BSCF1-3ML 4023/50GR SI1000
Numéro de Lot : Date d'expiration :

BD HYPAK SCF PLUNGER STOPPERS

We hereby certify that the BD HYPAK SCF nested or bagged plunger stoppers conform to specifications in effect.

ELASTOMER CONFORMITY

The formulation meets the identification tests : density, ash, UV and IR spectra, according to ISO 8871 standard.

The formulation has been qualified according to chemical tests of the European Pharmacopoeia (3.2.9 Rubber closures, type I), and according to biological tests of the USP (381. Elastomeric closures for injection), current editions.

LUBRICANT CONFORMITY

Lubricant : DC360, silicone oil-dimethicone.

Viscosity at 25 °C according to product designation:

- SI 350 : 350 ± 10 mm²/s (cSt)
- SI 1000 : 1000 ± 10 mm²/s (cSt)

The lubricant is in compliance with applicable monographs of the European Pharmacopoeia and the USP/NF, current editions, and presents results which are in conformance with the USP, current edition, regarding toxicity.

PLUNGER STOPPER CONFORMITY

Plunger stoppers undergo various in process and final inspections :

- Visual,
- Dimensional,
- Functional,
- Particulate count.

Results are on file at the manufacturing site.

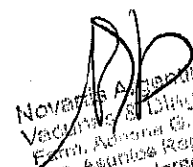
Plunger stoppers are non pyrogenic.

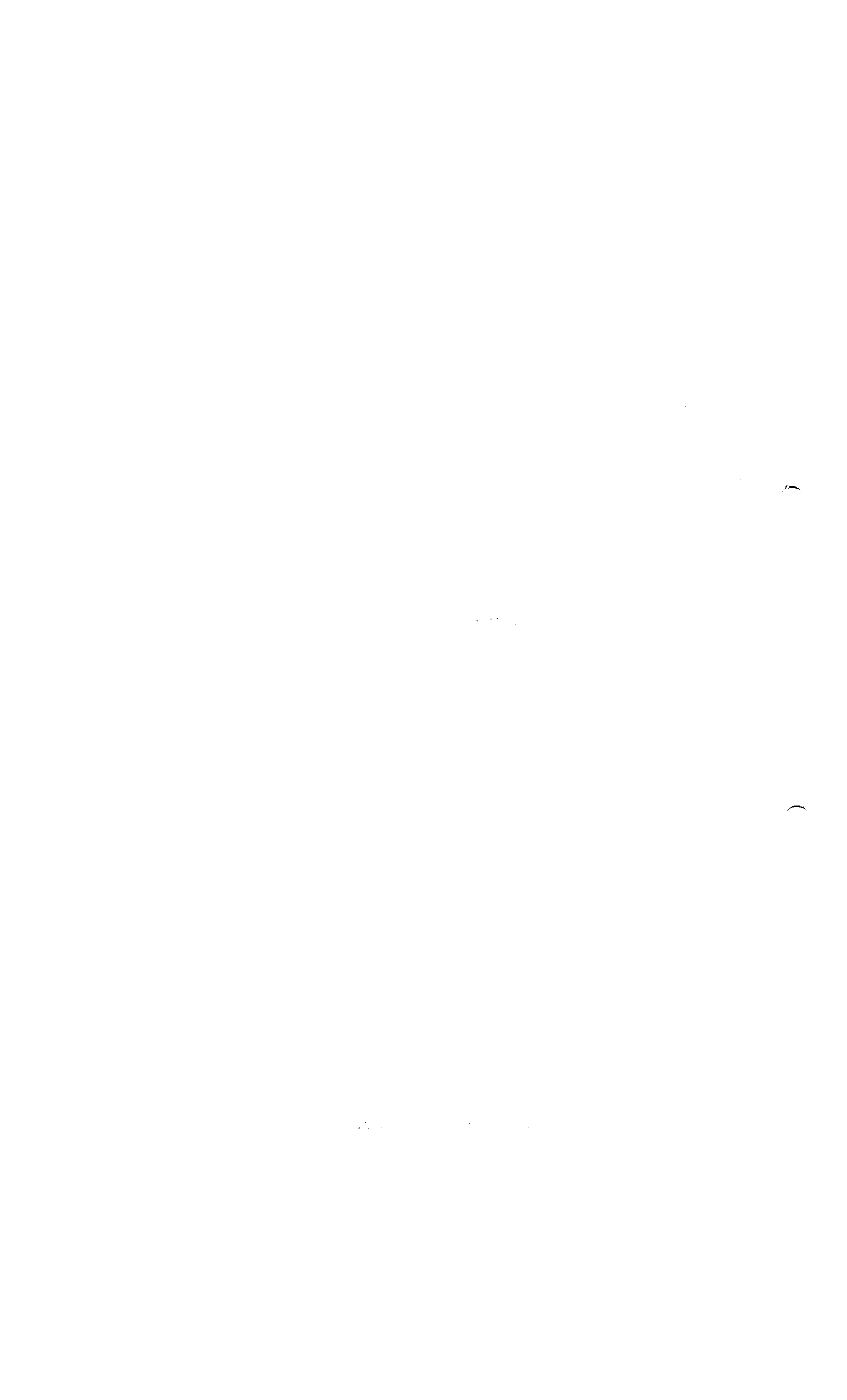
STERILITY

The referenced lot is certified sterile. The sterilization process by Gamma radiation has been validated following EN 552 and ISO 11137 to achieve a 10⁻⁶ SAL (Sterility Assurance Level).

Date de création: 25.07.2005 16:37:06


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


Novartis Argentina S.A.
Eva María G. Jiménez
Ej. Asesoría Regulatoria
Apoderada



9) ESTABILIDAD

Resumen y conclusiones sobre la estabilidad

Los datos de estabilidad sobre lotes de **FLUXVIR®** disponibles en la actualidad muestran estabilidad completa para los antígenos de virus de la gripe. El material de envasado era el mismo que el de los productos comercializados. Los datos de estabilidad sobre lotes producidos con proceso sin timerosal no presentaron diferencias significativas con respecto a los lotes de los años previos, que contenían timerosal como conservante.

Por lo tanto, se propone un período de validez de 12 meses desde la fecha de formulación para **FLUXVIR®**, cuando se la conserva a 2-8°C, protegida de la luz.

Los métodos de análisis usados en los estudios de estabilidad son los mismos que los aplicados para la liberación. Estos métodos fueron validados.

Los datos de estudios de estabilidad en progreso se presentan en ocasión de la actualización anual de las cepas de virus de la gripe

Los datos de estabilidad se presentan a continuación

Plan de Estabilidad

Storage Conditions	2-8°C						25°C and 37°C			
	Months						Days			
Time points (months)	0	3	6	9	12	18	3days	7	14	28
Appearance	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-
Haemagglutinin content (Titre and LCL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-
Particle Size (sub-micron)	X	-	X	-	X	-	-	-	-	-
Number of Large Particle (1.2-400 µm)	X	-	X	-	X	-	-	-	-	-
Squalene content	X	-	-	-	X	-	-	-	-	-
Endotoxin content	X	-	-	-	X	-	-	-	-	-
Sterility	X	-	-	-	X	-	-	-	-	-

X ensayo planificado

- ensayo no planificado

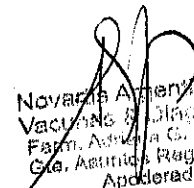
Resultados, interpretación y discusión

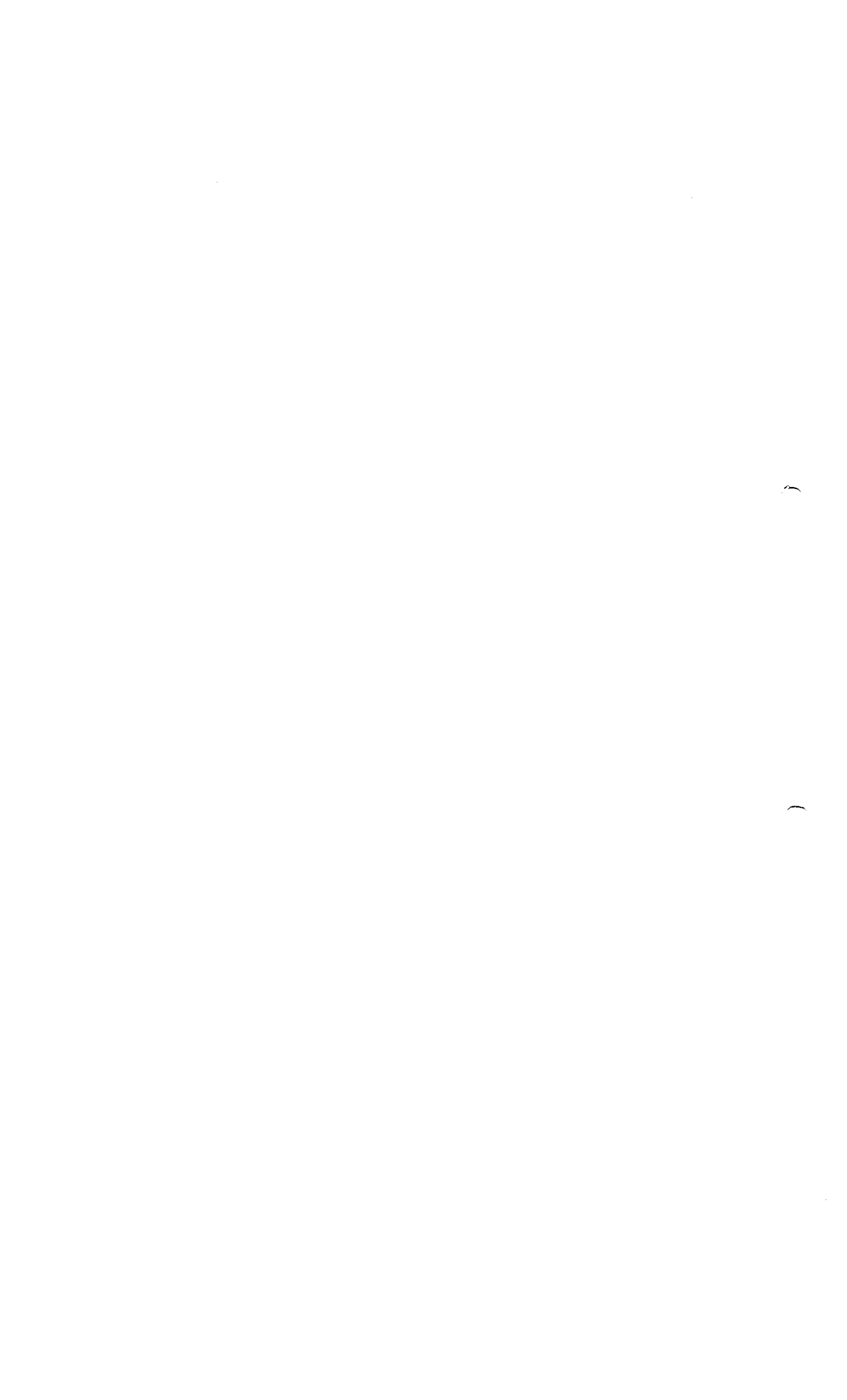
Ensayos de Larga Duración (2-8°C)

Todos los lotes ensayados demuestran ser estables, con los datos dentro de los límites de especificación de hasta 12 meses para el contenido de HA (todas las cepas) con una ligera tendencia a disminuir.

Todas las demás pruebas quedan dentro del límite de especificación, sin diferencias relevantes.


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


 Novartis Argentina S.A.
 Vaccines & Biologics
 Farm. Adolfo G. Biondini
 C.A. Asesoría Regulatoria
 Aplicada



La prueba de la cantidad de partículas de gran tamaño muestra una gran variabilidad en los resultados finales respecto a la época anterior punto, pero dentro de las especificaciones. El análisis para el tamaño de partícula para el tiempo de 12 meses ha sido realizado en Rosia, mientras que los análisis a tiempos anteriores se realizaron en Marburg.

El perfil de los datos no muestran una tendencia a la degradación del producto: lotes 092301 y 092601, de hecho, muestran una alta variabilidad debido a los valores son inferiores a cero el tiempo de 6 meses y mayor que cero, el tiempo de 12 meses. Por esta razón, el parámetro ha sido probado con un punto de tiempo adicional a los 18 meses. Los resultados obtenidos a los 18 meses punto de tiempo para los lotes 092301 y 092601 están en tendencia con los resultados anteriores (T0 y 6 meses) realizado por el sitio de Marburg, para el lote 092403 se encuentran en tendencia con el resultado anterior (12 meses) realizados por el sitio de Rosia. Están dentro de los límites de especificación que confirma la alta variabilidad de los resultados.

Ensayos Acelerados

Los datos obtenidos bajo condiciones de estrés demuestran una estabilidad térmica moderada para Fluad producido en 2009.

A 25° C, el lote en estudio se mantiene dentro de las especificaciones límite máximo de 7 días.

A 37° C, los resultados están dentro de los límites de especificación hasta por 3 días y a partir del día 7 los resultados obtenidos se encuentran fuera de especificación para las tres cepas.


Resultados

Fluad (FLUXVIR®)

Campaña 2009 – 2010



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



Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Farmacéutico
Fav. Acuña 25, Buenos Aires
Gub. Asuntos Regulatorios
Apoderada



Table 4-1 Physical and chemical data on FLUAD 2009-2010. Production lots, pre-filled syringes. Storage at 2-8°C

Lot n.	Storage time (months)	Appearance (milky, white liquid)	Haemagglutinin Titre (mean: report result mcgHA/dose, lower confidence limit: ≥ 12 mcgHA/dose)								pH (6.9-7.7)	Squalene content (1.55-2.35 %w/w)	Particle size (130-180 nm)	Nr. of Large Particles ($\leq 1 \times 10E+07$ No of part/ml)	Endotoxin content (< 100 IU/dose)	Sterility (Sterile)
			H3N2		H1N1		H1N1		B							
			Mean	LCL	Mean	LCL	Mean	LCL	Mean	LCL						
092301	0	Pass	17	16	17	17	17	17	17	16	16	1.81	152*	794,550*	<1	sterile
	3	Pass	16	15	16	15	15	17	17	15	15	-	-	-	-	-
	6	Pass	16	16	16	16	16	16	16	16	16	-	144*	261,230*	-	-
	9	Pass	16	15	16	15	15	16	16	15	15	-	-	-	-	-
	12	Pass	13	12	13	12	12	14	14	13	13	1.83	148**	3,031,009**	<1	sterile
	18	Pass	13	12	12	11(OOS)***	13	13	13	13	13	-	148**	477,840**	-	-
092403	0	Pass	18	17	18	16	17	17	17	16	16	1.81	145*	256,613*	<1	sterile
	3	Pass	18	18	18	18	17	17	17	17	-	-	-	-	-	-
	6	Pass	17	16	17	16	16	16	16	16	16	-	142*	508,810*	-	-
	9	Pass	17	16	16	16	16	16	16	16	-	-	-	-	-	-
	12	Pass	15	14	15	14	14	15	15	15	15	1.84	157**	3,060,637**	<1	sterile
	18	Pass	13	12	13	12	12	13	13	12	12	-	143**	2,983,425**	-	-
092601	0	Pass	17	16	18	17	17	17	17	17	17	1.78	143*	431,437*	<1	sterile
	3	Pass	17	17	17	17	17	17	17	17	-	-	-	-	-	-
	6	Pass	17	16	17	16	16	17	17	16	16	-	145*	196,970*	-	-
	9	Pass	16	16	17	16	16	17	17	16	16	-	-	-	-	-
	12	Pass	15	14	15	14	14	15	15	15	15	1.81	147**	1,641,614**	<1	sterile
	18	Pass	12	12	13	12	13	13	13	12	12	-	148**	790,485**	-	-


-: Test not planned

*: Test performed by Marburg laboratories.

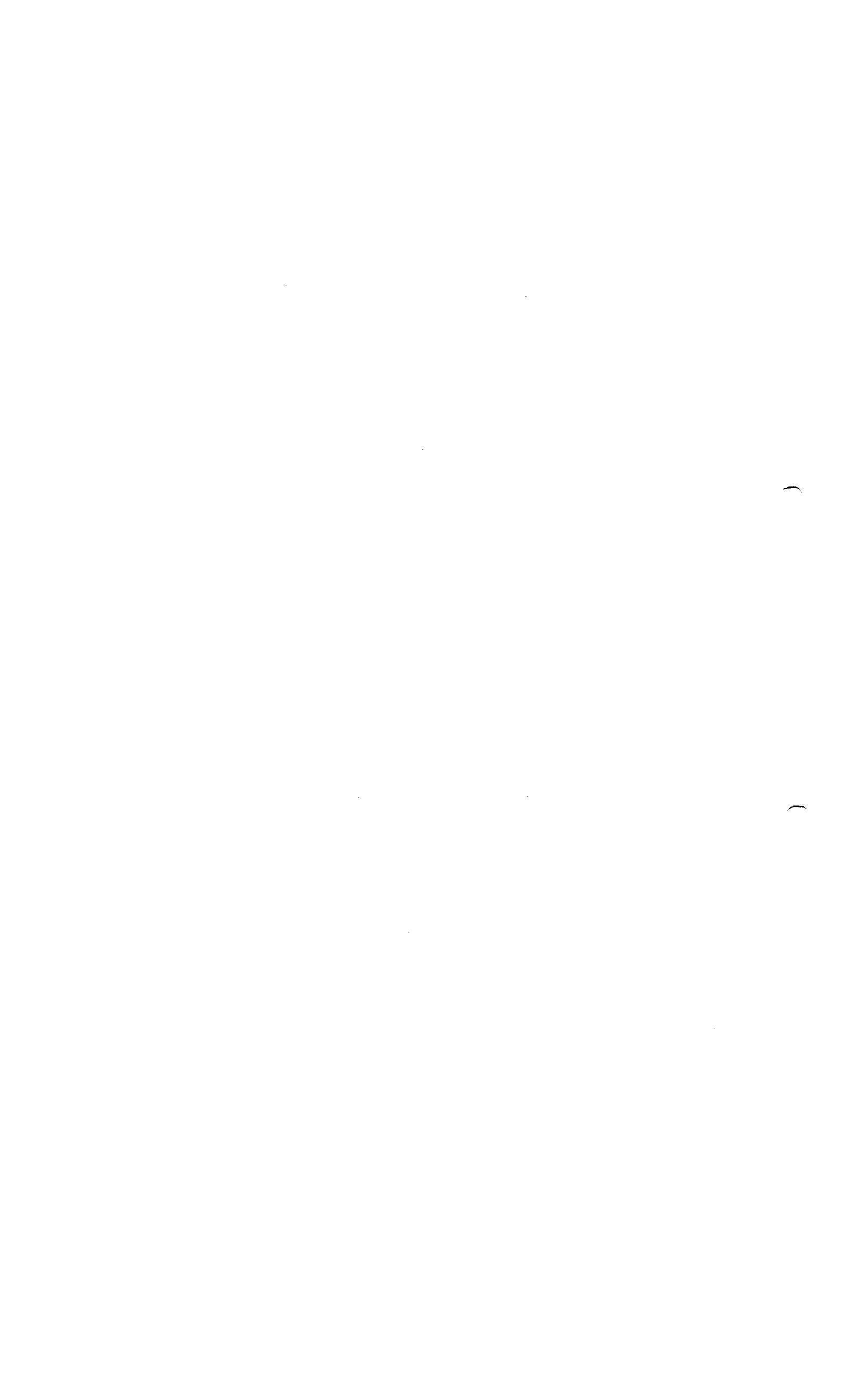
** : Test performed by Rosia laboratories.

***: OOS: out of specification. According to SOP 201398 for OOS at 18 months time point a DR is not opened because it is an additional time point beyond the end of the shelf life (12 months).


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


 Novartis Argentina S.A.
 Vaciado y Control de Calidad
 Farmacéutica
 C.A. Avenida Reguladores
 Apoderada





Campana 2010 - 2011
Table 4-1 Physical and chemical data on Fluzid 2010-2011. Production lots, pre-filled syringes. Storage at 2°-8°C.

Lot n.	Storage time (months)	Appearance (milky, white, liquid)	Haemagglutinin Titer (mean: report result mcgHA/dose, lower confidence limit: ≥ 12 mcgHA/dose)				pH (6.9-7.7)			Squalene content (L.S. 2.35 %w/w)	Particle size (130-180 nm)	Nr. of Large Particles (≤ 1 x 10E+07 No of par/ml)	Endotoxin content (< 100 IU/dose)	Sterility (Sterile)	
			HEN2		H1N1		B		Mean						LCL
			Mean	LCL	Mean	LCL	Mean	LCL							
104002	0	Pass	18	17	18	17	17	17	1.85	142**	714,220*	<1	Sterile		
	3	Pass	16	15	16	16	16	15	7.2	-	-	-	-		
	6	Pass	16	15	15	15	16	15	7.1	143**	757,580*	-	-		
	9	Pass	15	15	13	13	15	14	7.1	-	-	-	-		
	12	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	
	18	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	
104101	0	Pass	17	16	17	16	17	16	1.83	148**	1,472,733*	<1	Sterile		
	3	Pass	16	16	16	16	16	16	7.2	-	-	-	-		
	6	Pass	15	15	14	13 ⁰	16	15	7.2	152**	921,450*	-	-		
	9	Pass	15	14	13	12	15	14	7.2	-	-	-	-		
	11	NR	IP	IP	IP	IP	IP	IP	NR	NR	NR	NR	NR		
	12	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	
104602	0	Pass	17	16	17	16	17	16	1.85	160**	2,359,565*	<1	Sterile		
	3	Pass	16	15	15	15	16	15	7.1	-	-	-	-		
	6	Pass	15	14	13	13 ⁰	16	15	7.1	157**	7,499,163 ⁰	-	-		
	9	Pass	15	14	13	12	14	14	7.2	-	-	-	-		
	10	NR	IP	IP	IP	IP	IP	IP	NR	NR	NR	NR	NR		
	11	NR	IP	IP	IP	IP	IP	IP	NR	NR	NR	NR	NR		
104602	12	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD		
	18	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD		

0: Test not planned. TBD: To be done. * Test performed by Siena/Rosia labs according to SOP 265400.

** Test performed by Siena/Rosia labs according to SOP 264896.

(1) OOI 1246: Out of trend was opened for HA content (L.C.L. equal to 13 mcg/dose) for H1N1 at 6 months timepoint at 2°-8°C, batch No 104101. In order to evaluate the OOI a DR No 101685 was opened. After investigation no anomalies in the analytical session, stability storage condition and shipment to laboratories as well as production operations were found. Additional timepoints (10 and 11 months) were introduced in order to verify the HA content up to the end of the shelf life.

(2) OOI 1247: Out of trend was opened for HA content (L.C.L. equal to 13 mcg/dose) for H1N1 at 6 months timepoint at 2°-8°C, batch No 104602. In order to evaluate the OOI a DR No 101683 was opened. After investigation no anomalies in the analytical session, stability storage condition and shipment to laboratories as well as production operations were found. Additional timepoints (10 and 11 months) were introduced in order to verify the HA content up to the end of the shelf life. The event did not have impact on the study.

(3) OOI 1226: Out of trend was opened for Large Particle Number at 6 months timepoint at 2°-8°C for batch No 104602. The event is under evaluation. well as production operations were found. Additional timepoint (11 months) was introduced in order to verify the HA content up to the end of the shelf life. The event did not have impact on the study.

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

Novartis Argentina S.A.
 Vialidad Científica
 Pabellón de Análisis
 Ciudad de Buenos Aires
 Argentina

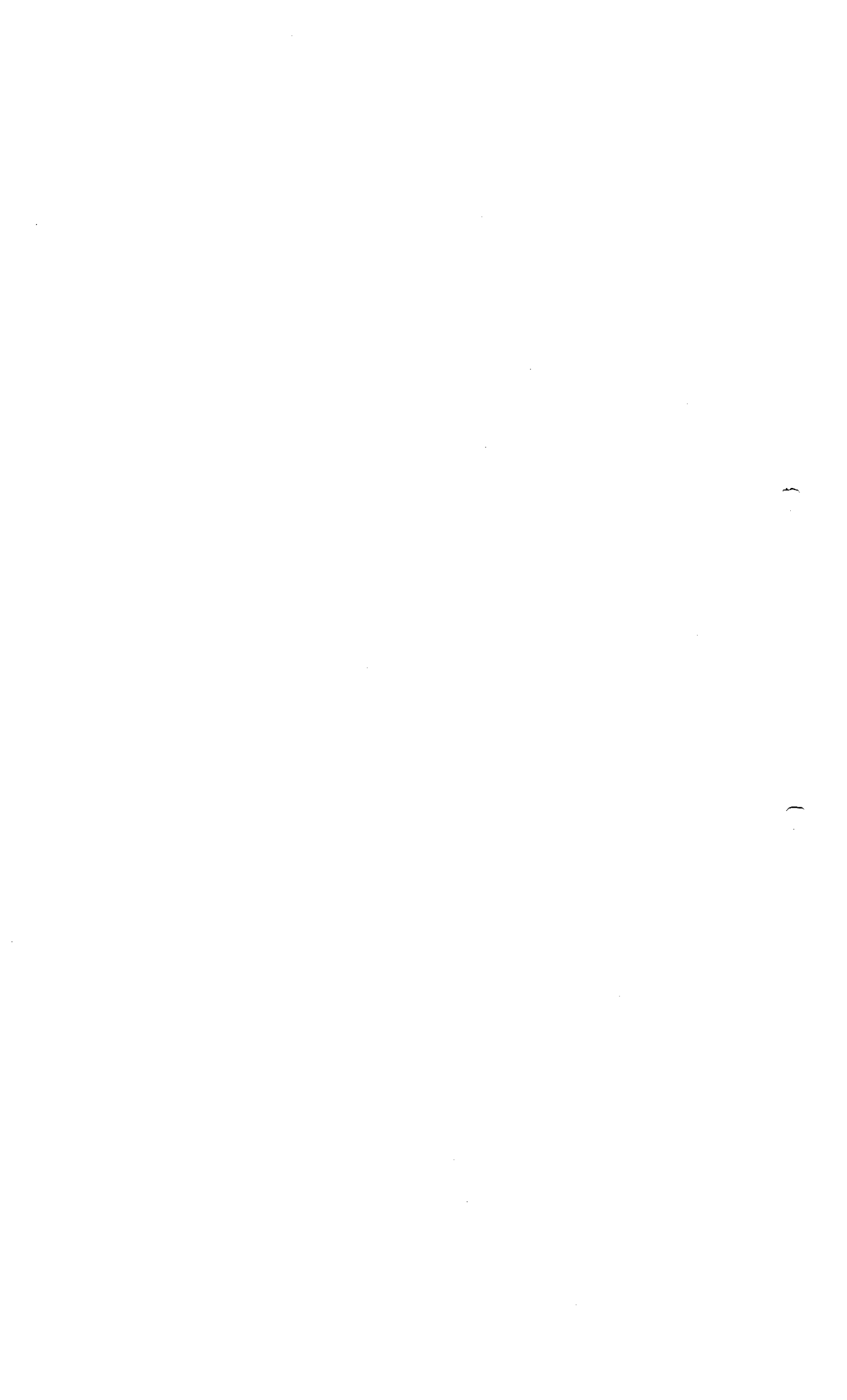


Table 4-2. Stress stability data at 25°C and 37°C on Fluid 2010-2011, pre-filled syringes.


Lot N.	Storage temperature	Storage time (days)	Haemagglutinin Titre (Mean titre: Report Result mcg HA/dose, Lower Confidence Limit: ≥ 12 mcg HA/dose)						B Mean	B LCL
			H3N2		H1N1		H1N1			
			Mean	LCL	Mean	LCL	Mean	LCL		
104002	25°C	0	18	17	18	17	15	17	17	17
		3	17	16	15	15	13	16	16	16
		7	16	15	15	13	13	13	13	12
		14	13	15	12	11(OOS)	11	11	11(OOS)	11(OOS)
		28	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*
		0	18	17	18	17	17	17	17	17
	37°C	3	15	14	12	12	13	13	12	12
		7	13	12	11	9(OOS)	10	10	10(OOS)	10(OOS)
		14	10	9(OOS)	<9	<9(OOS)	9	9	<9(OOS)	<9(OOS)
		28	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*

Notes.

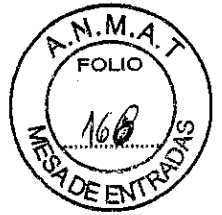
OOS: out of specification. For accelerated studies a DR is not opened according to SOP 201298 because the temperatures used (25°C and 37°C) are different from the real storage condition (2°-8°C).

ND*: not done because an OOS was just obtained by the previous timepoint.


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


 Novartis Argentina S.A.
 Vacuna
 Farmacia
 Oficina Regulatoria
 Apodada

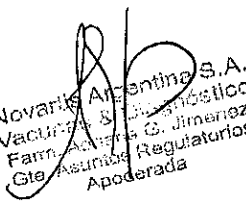




Conclusión:

Los datos disponibles muestran que la vacuna **FLUXVIR®** es estable hasta por 12 meses cuando almacenados a temperatura recomendada de 2°C a 8°C, protegido de la luz


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


Novartis Argentina S.A.
Vaccinas & Diagnóstico
Farm. Adriana 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 Rosia.

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.

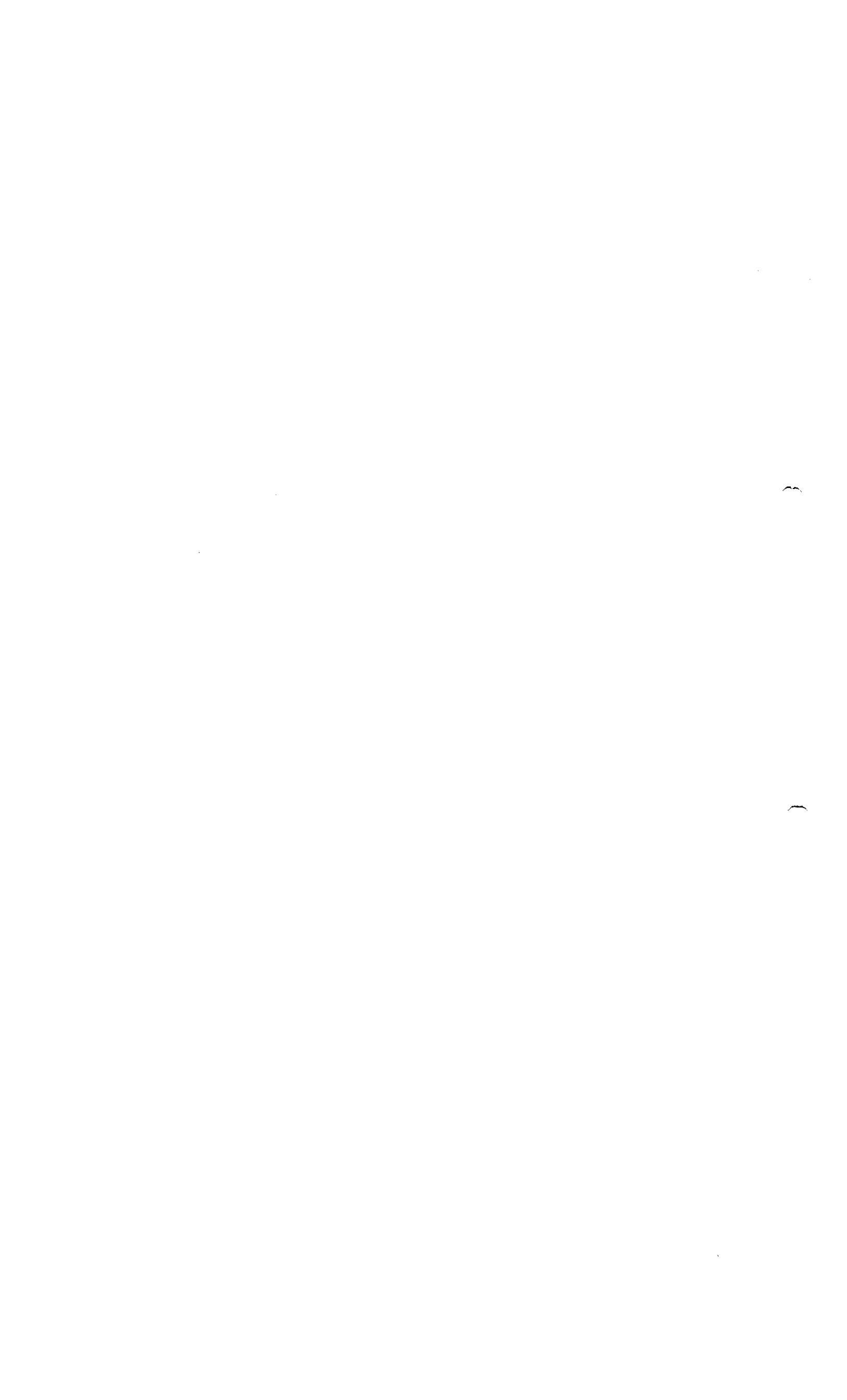
Díagramas de flujo

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.
Dr. Lucio Jeronico
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Vergara, B. Draghiello
Fanni, Adriana C. Jimenez
Gladys Rodriguez
Gladys Rodriguez
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

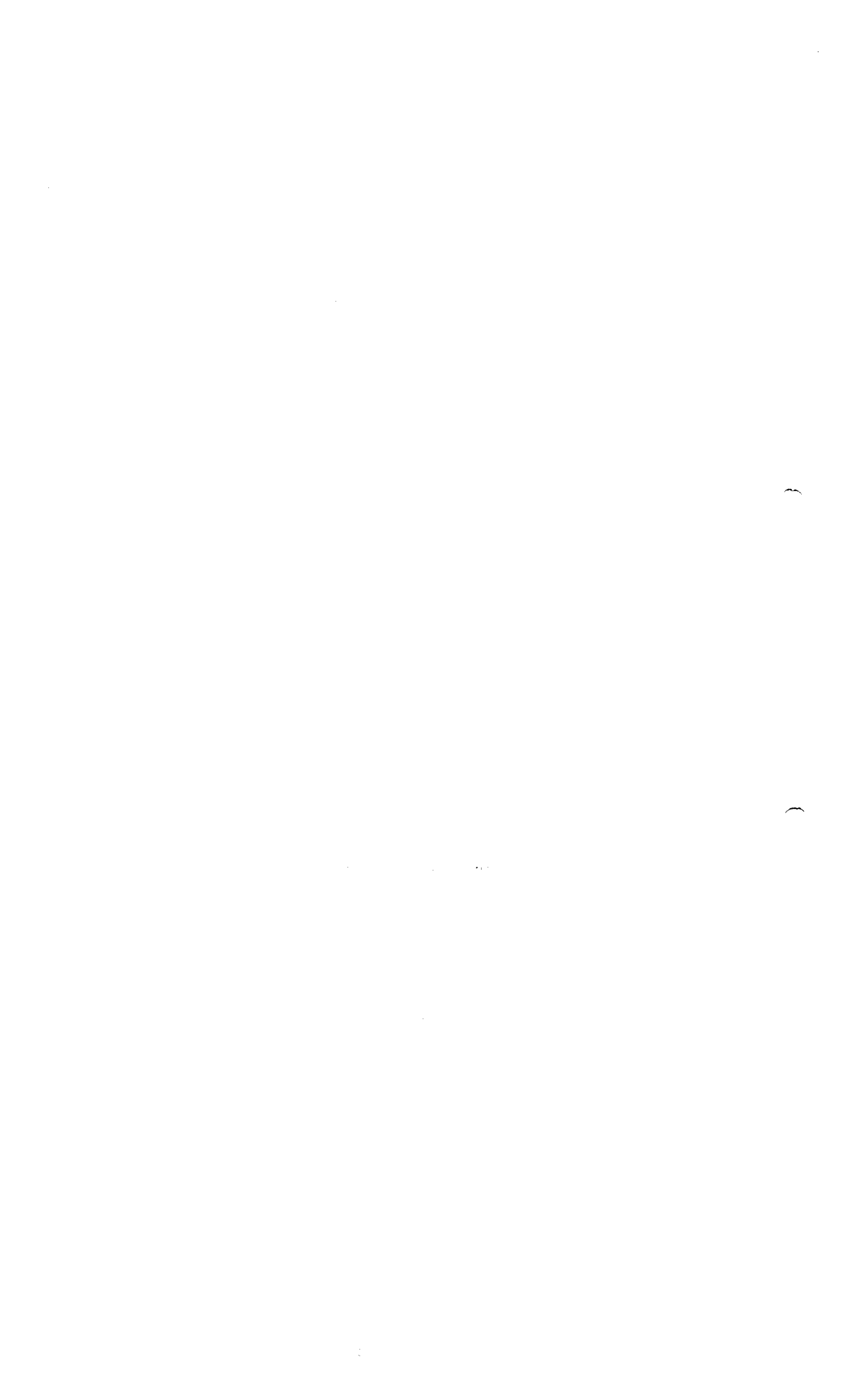
Diagramas de flujo

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).

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14010

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Firma Adriana C. Bonora
Ctd. Asesor Regulatorio
Apoderada



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

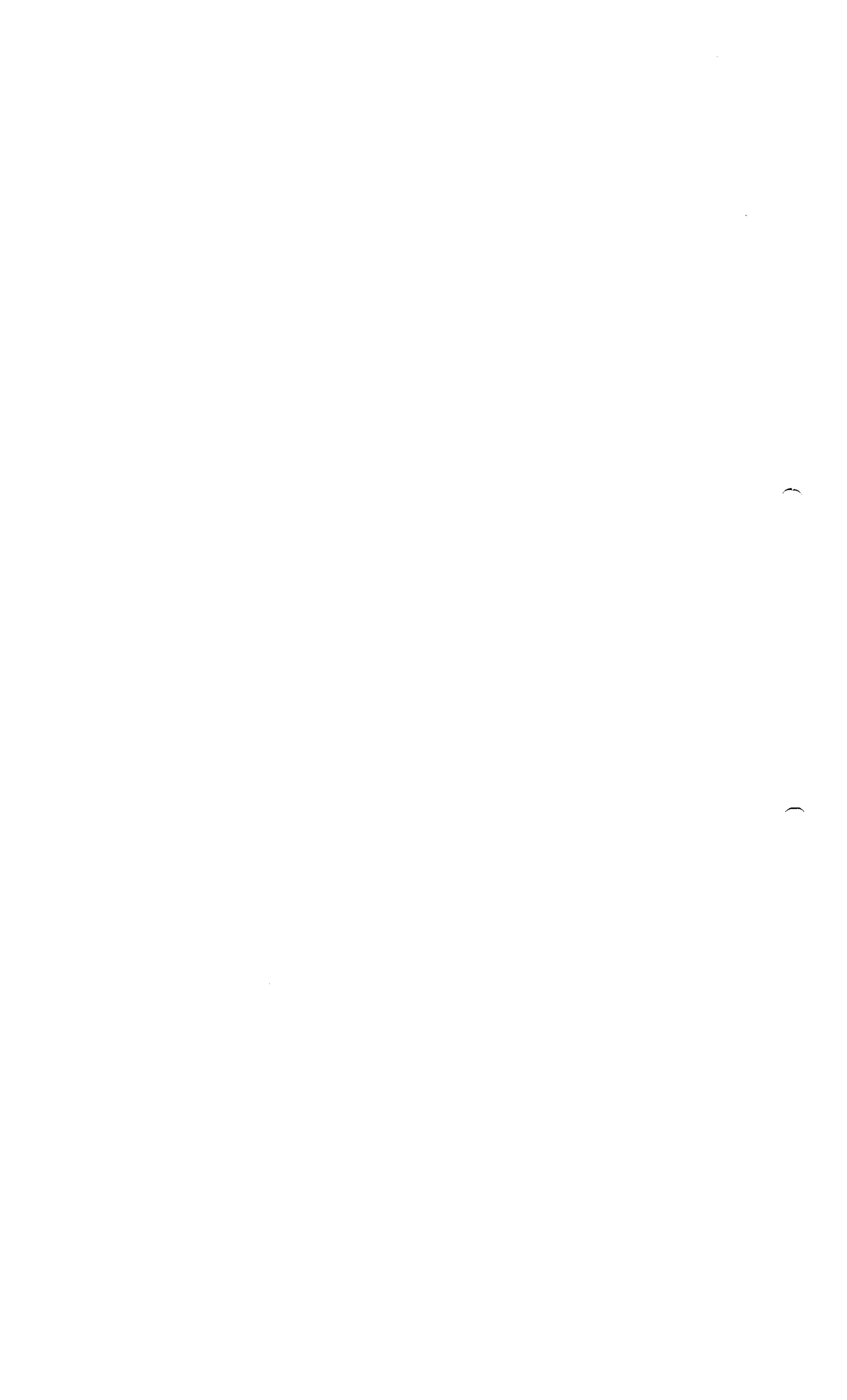
El producto se fabrica en la planta de Novartis Rosia en los Edificios 22 y 42. Los pasos de fabricación se resumen en la tabla a continuación.

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.
Dr. Lucio Jeronida
Director Técnico
MN 14840*

*Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Fanny Adriana G. Álvarez
Cta. Asst. Reguladoras
A. Poderada*





Esterilización del adyuvante MF59C.1 a granel	Sí	Sí
Formulación del Granel Final	Sí	Sí
Llenado del Lote Final	Sí	Sí
Inspección	Sí	Sí
Envasado	Sí	No
Producción de agua para inyección y soluciones utilizadas en la producción del medicamento en la planta de Siena	Sí	No

La planta de Novartis Rosia está autorizada para realizar estas actividades de fabricación de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación actuales (cGMP) europeas.

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 los Edificios 22 y 42 (ver anexo I-Rosia).

En el Edificio 22 todas las actividades de producción se llevan a cabo en la planta baja (nivel 0). En el Edificio 42 las actividades de producción se llevan a cabo en el primer piso (nivel 1). Dado que el acceso al área de producción es a través de la planta baja, se proporcionan también los diagramas de flujo relevantes de este piso (nivel 0).

El acceso a las instalaciones de producción es a través de una "Tarjeta de Acceso"; una "Tarjeta de Acceso" de segundo nivel restringe aún más el acceso a las salas de producción.

Los flujos y planes entran en el alcance de las GMP.

Otros productos manufacturados

La planta de Rosia también puede fabricar vacunas bacterianas (por ejemplo, tétanos, meningococo, haemophilus influenza, Td), vacunas virales (por ejemplo, influenza, rubéola, encefalitis, sarampión, poliomielitis, rabia, paperas, Td IPV, hepatitis A) y derivados de proteína purificada (PPD).

Procedimientos de limpieza y esterilización

La limpieza y esterilización de todos los equipos se realiza de acuerdo a procedimientos escritos y se han diseñado específicamente para eliminar el antígeno.

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 salas a fin de evitar confusiones y contaminación cruzada. Sólo un lote de

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

[Signature]
 Novartis Argentina S.A.
 Vacunas y Biológico
 Fárm. Animal G. J. J. J.
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada






producto se manipula a la vez en el área de fabricación. El equipo es limpiado después de su uso utilizando métodos de limpieza validados.

El producto está identificado adecuadamente en cada etapa del proceso de producción para evitar confusiones y garantizar una trazabilidad completa.

Las clasificaciones ambientales para las áreas críticas/áreas controladas en el Edificio 22 y 42 (ver anexo I-Rosia).


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


Novartis Argentina S.A.
Vacunación Diagnóstico
Fern. Ángel G. Jimenez
Cte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



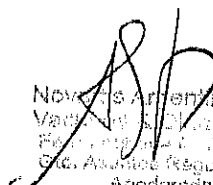


ANEXO I-Siena.

A. EDIFICIO N° 28

1. Clasificación de Área.
2. Flujo de Materiales.
3. Flujo del Producto.
4. Flujo del Personal.


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


Novartis Argentina S.A.
Votación y el Proyecto
Regulatorio
C.A. Asuntos Regulatorios
Apoderada

