


Edificio 22, Rosia

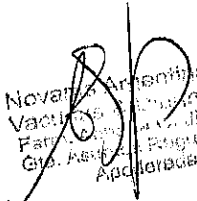
El sistema WFI se compone de un circuito de planta y un tanque de 7000 litros. El WFI se utiliza para la formulación de vacunas y el enjuague final de envases primarios. El sistema se compone de: puntos instrumentales de usuario n° 2 conectados al circuito de distribución de agua caliente (para la máquina lavadora de viales FM2645 y BV2216).

Puntos instrumentales usuario n° 10 conectados al circuito de distribución de frío. Punto de uso especialmente destinado a la producción (formulación y lavado), 3 estanques de WFI, un tanque de 7.000 litros y un sistema de refrigeración. El sistema de WFI se sanitiza semanalmente por Vapor Limpio (121°C/30 minutos), se realizan controles para carga microbiana y Endotoxinas, las pruebas químicas se llevan a cabo cada 3 meses, los puntos removibles para la formulación se ponen a prueba todos los días. La temperatura del sistema se mantiene a 80°C + 5°C. Durante las actividades de formulación/llenado la temperatura del circuito se enfría a 30°C aproximadamente; todos los puntos son identificados y registrados.

A continuación, el esquema de la producción de WFI en el Edificio 22, Rosia.



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



Novartis Argentina S.A.
Vaccines and Biotechnology
Paraná, Entre Ríos, Argentina
Gto. Asesoría Regulatoria
Aplicaciones





Edificio 30, Siena

Hay dos sistemas diferentes de WFI (Circuito 1 y circuito 2) en el edificio 30, que proporcionan WFI a las áreas de fabricación de Vacuna viral en Siena. Cada sistema tiene sus propios controles, estanque de FI, tanque(s) de almacenamiento y circuitos de circulación.

Adjunto, el esquema general de agua con la producción de WFI en el Edificio 30, Siena.

El sistema WFI se ha diseñado con el fin de tener:

- ◆ Fuente de WFI por estanque de cuatro efectos (ST-H6110 y H6250-ST)
- ◆ Distribución continua en flujo turbulento con Reynolds > 20000
- ◆ Drenaje completo del sistema
- ◆ Ausencia de espacios muertos
- ◆ Sistema de presión por encima de la presión atmosférica


Está compuesto por

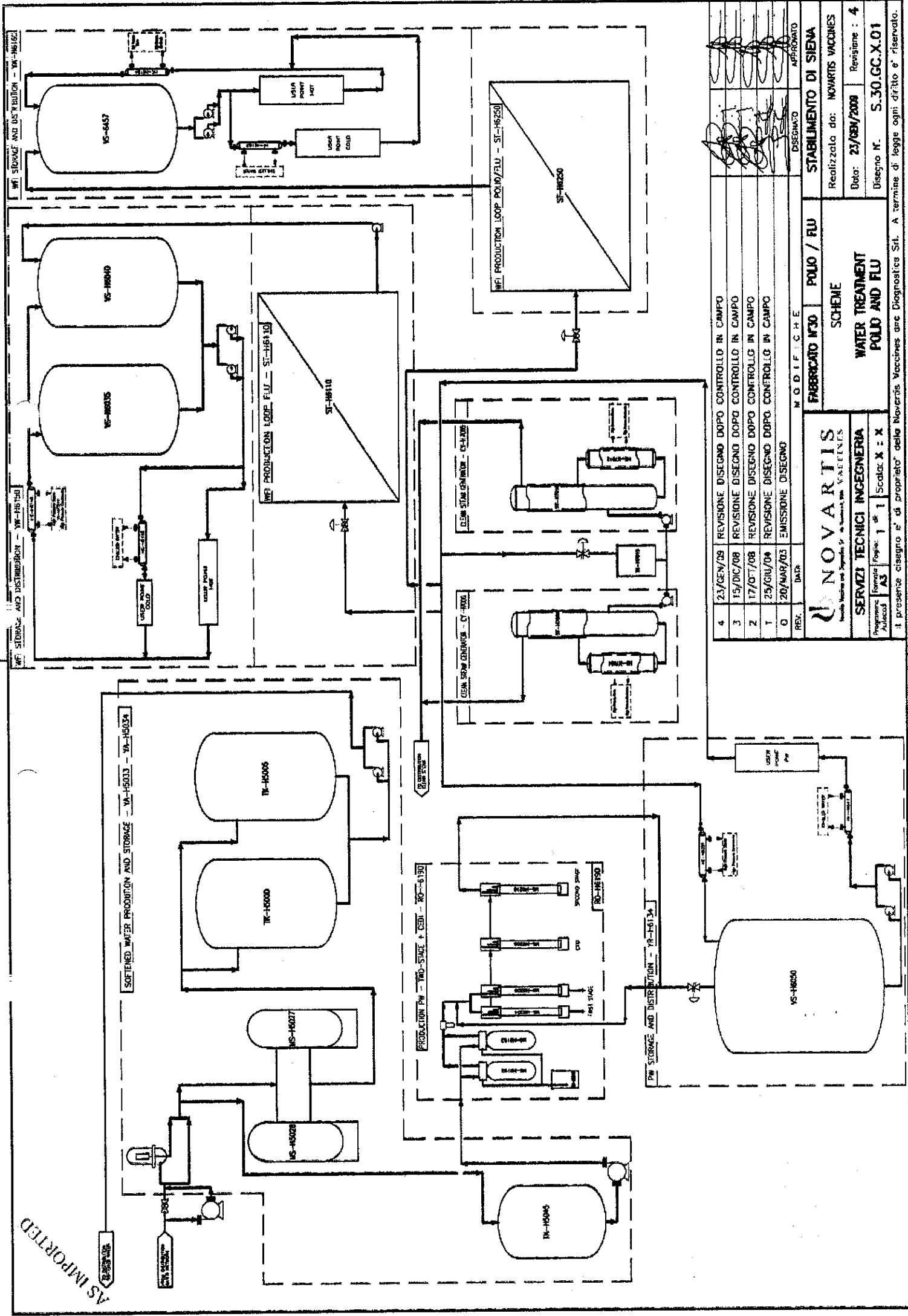
- ◆ Un tanque de almacenamiento con una capacidad total de 3200 litros (circuito WFI de Polio-Gripe) y dos tanques de almacenamiento con una capacidad total de 8.200 litros (circuito de WFI Gripe), ambos mantenidos a una temperatura por encima de 80°C
- ◆ Dos bombas por circuito que trabajan continuamente controladas por el caudal de retorno
- ◆ Un tubo intercambiador de calor de doble hoja fría para enfriar el WFI del "sub-circuito frío"
- ◆ Válvulas de puntos de uso de espacio muerto cero
- ◆ 5 puntos de usuario en calientes y 8 puntos de usuario en frío (circuito WFI de Polio-Gripe), 5 puntos de usuario en caliente y 6 puntos de usuario en frío (circuito de WFI gripe)
- ◆ Un tubo intercambiador de calor de doble hoja caliente para mantener el WFI por encima de 80°C.
- ◆ Un filtro de ventilación calefaccionado alimentado por aire comprimido libre de aceite (filtrado por 0,22) que mantiene la presión los tanques de almacenamiento por encima de la presión atmosférica
- ◆ Un "sub-circuito caliente" continuamente mantenido por encima de 80°C
- ◆ A "sub-circuito frío" mantenido por encima de 80 ° C y en ocasiones (en el caso de necesidad enfriado a una temperatura inferior a 30°C (circuito WFI de Polio-Gripe) o a menos de 25°C (circuito de WFI gripe)
- ◆ Sanitización por WFI sobrecalentada (temperatura >121°C durante 30 minutos) una vez al mes.
- ◆ Prueba de integridad de los filtros de ventilación in situ realizada cada tres meses

Con el fin de operar el sistema se utilizan los servicios siguientes: Aire Comprimido Instrumental, Aire Comprimido " Libre de aceite", Electricidad, Vapor Industrial y agua refrigerada (helada).

A continuación, el esquema general de agua con la producción de WFI en el Edificio 30, Siena


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


Novartis Argentina S.A.
Vacunas
Farm. y Alimentos
Cta. de Regulación
Aplicada



4	21/GEN/08	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO
3	15/DIC/08	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO
2	17/OCT/08	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO
1	25/OCT/08	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO
0	20/MAR/03	EMISSIONE DISEGNO

RES: DATA: MODIFICHE

<p>NOVARTIS Servizi Tecnici e Supporto di Farmaci e Vaccines</p> <p>SERVIZI TECNICI INGEGNERIA</p> <p>Progettazione: [] Disegnato: [] Foglio: 1 di 1 Scala: X : X</p>	<p>FABBRICATO N°30</p> <p>SCHEMA</p> <p>WATER TREATMENT</p> <p>POLO AND FLU</p>	<p>STABILIMENTO DI SIENA</p> <p>Realizzata da: NOVARTIS VACCINES</p> <p>Data: 23/GEN/2009</p> <p>Revisione: 4</p> <p>Disegno N. S.30.GC.X.01</p>
---	--	--

AS IMPORTED

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

Novartis Argentina S.A.
Vaccines e Diagnostico
Farm. Adm. e Controllo
Gta. Asim. e Regulatorio
Apoderada

Edificio 28 Siena

El sistema WFI se ha diseñado con el fin de tener:

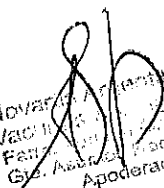
- ◆ Fuente de WFI por estanque de termocompresión (ST-6225)
- ◆ Distribución continua en flujo turbulento con Reynolds >20.000
- ◆ Drenaje completo del sistema
- ◆ La ausencia de muertos de la pierna

Está compuesto por

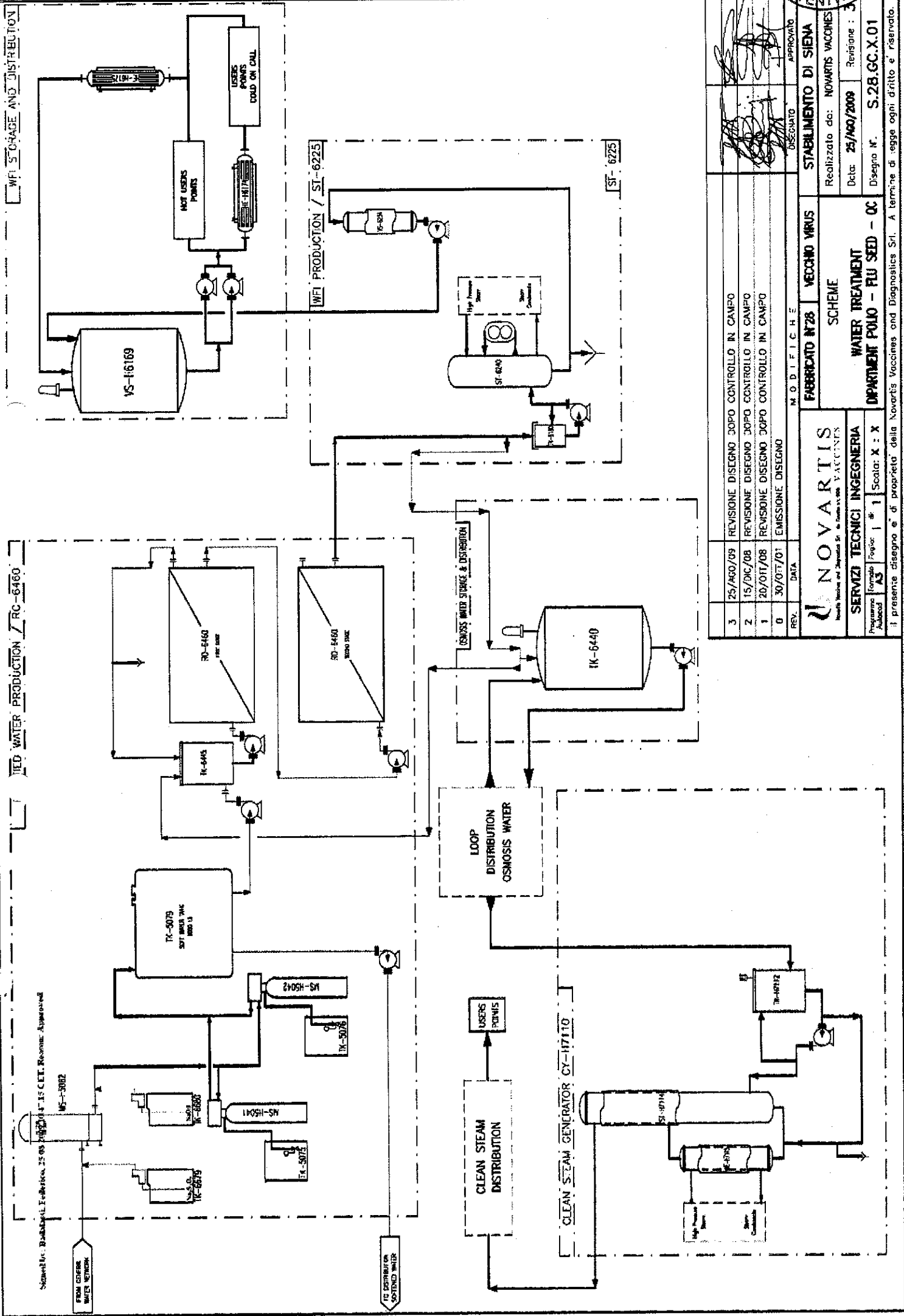
- ◆ Un tanque de almacenamiento mantenido a una temperatura superior a 80°C con una capacidad total de 3200 litros
- ◆ Dos bombas que trabajan continuamente controladas por el caudal de retorno
- ◆ Un tubo intercambiador de calor de doble hoja fría para enfriar el WFI del "sub-circuito frío"
- ◆ Válvulas de puntos de uso de espacio muerto cero
- ◆ 2 puntos de usuario en calientes y 1 punto de usuario en frío
- ◆ Un tubo intercambiador de calor de doble hoja caliente para mantener el WFI a más de 80°C
- ◆ Un filtro de ventilación calefaccionado alimentado por aire comprimido libre de aceite (filtrado por 0,22) que mantiene la presión los tanques de almacenamiento por encima de la presión atmosférica
- ◆ Un "sub-circuito caliente" continuamente mantenido por encima de 80°C
- ◆ A "sub-circuito frío" mantenido por encima de 80 ° C y en ocasiones (en caso de necesidad enfriado a una temperatura inferior a 30°C
- ◆ Sanitización por WFI sobrecalentada (temperatura >121°C durante 30 minutos) una vez al mes
- ◆ Prueba de integridad de los filtros de ventilación in situ realizada cada tres meses.

A continuación, el esquema general de agua con la producción de WFI en el Edificio 28, Siena


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


Novartis Argentina S.A.
Vaccines and Biologics
Farma. y Productos Químicos
Gen. Antibióticos y Vacunatorios
Apoderada





3	25/4/00/09	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO	DISegnATO	APPROVATO
2	15/09/08	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO		
1	20/01/08	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO		
0	30/07/01	EMISSIONE DISEGNO		
REV.	DATA			
NOVARTIS <small>Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Novartis 10 - 37060 Biadene della Battaglia (VI) - Italy</small>			STABILIMENTO DI SIENA Realizzato da: NOVARTIS VACCINES Data: 25/06/2009 Disegno N°: S.28.GC.X.01	
SERVIZI TECNICI INGEGNERIA Formula: 1/1/1 Scala: X : X Autore: A3			FABBRICATO N°26 VECCHIO VIRUS SCHEME WATER TREATMENT DEPARTMENT POLO - FLU SEED - OC	
M.O.D.I.F.I.C.H.E. APPROVATO				

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

Novartis Argentina S.A.
Vaccines and Diagnostics
Farm. Av. Roque Sáenz Peña
Cte. Asist. Reguladoras
Apoerada



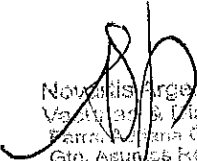
• **Sistemas de ventilación (HVAC):**

La limpieza de las áreas se establece con base en los requisitos de higiene de los productos farmacéuticos. Los requisitos para los sistemas de tratamiento de aire concernientes a las condiciones del ambiente (temperatura, en relación humedad), así como la presión diferencial, los tipos de cambio de aire y clasificaciones (limpieza de zonas concepto) se especifican en las Políticas de Calidad de Novartis "Política de Zonificación de Limpieza para la elaboración de medicamentos estériles y los respectivos principios activos (estériles)" y "Política de Zonificación de Limpieza para la elaboración de medicamentos no estériles y los principios activos respectivos". Los límites de alarma para las condiciones de ambiente (temperatura, humedad, presión de la sala) se establecen de acuerdo a los requisitos indicados en la política y en un procedimiento operativo estándar local.

Un resumen de los resultados de la recalificación de las unidades de HVAC se da en la documentación emitida (parte HVAC) del mantenimiento programado de líneas de producción. Cualquier desviación y acción correctiva es manejada mediante el informe de la desviación y el procedimiento de control de cambios. Las actividades de mantenimiento preventivo se definen en el POE y son gestionadas por una base de datos electrónica.

Los parámetros críticos son medidos y controlados por el sistema de HVAC. Para el registro y la alarma se encuentra en el lugar un sistema central de monitoreo. Para áreas de producción estériles se encuentra en el lugar un sistema independiente de vigilancia de área limpia, donde se controlan continuamente el número de partículas, la presión diferencial y temperatura ambiente.


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


Novartis Argentina S.A.
Ventilación y Diagnóstico
Mariana Chiriochez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



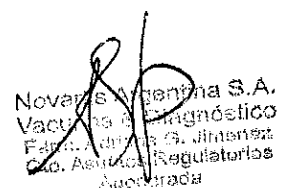
			destinado para el edificio)
	Control de Calidad Químico	Piso: PVC Paredes: PVC/Pintura Techo: PVC/Pintura/Paneles	Suministrar con: Agua ultra pura (mediante aparato Milli-Q)
30	Granel de influenza monovalente	Piso de área limpia: PVC Paredes de área limpia: PVC Paredes de área limpia: PVC/Paneles de aluminio sellados	Suministrar con: WFI, Agua purificada, vapor limpio, y aire comprimido desde la producción centralizada de aire comprimido de Edificio 13
	Cosecha simple de polio	Piso de área limpia: PVC Paredes de área limpia: PVC Techo de área limpia: PVC/ paneles de aluminio sellados/paneles de yeso sellados con pintura lavable	Suministrar con: WFI, vapor limpio, y aire comprimido desde la producción centralizada de aire comprimido de Edificio 13
12a	Centro de Recursos Animales	Piso: PVC/Revoque de cemento Paredes: PVC Techo: PVC/Pintura lavable	N/A
27	Centro de Recursos Animales	Piso: PVC/Baldosas/Pintura Epoxi. Paredes: PVC/ Pintura Techo: PVC/ Pintura	N/A
35	Centro de Recursos Animales	Piso: PVC Paredes: PVC Techo: PVC	N/A
38	Centro de Recursos Animales	Piso: Baldosas; PVC Paredes: Baldosas, PVC Techo: Pintura	N/A
	Sistema de Secado VOMM	Piso: cemento Paredes: revoque de cemento Techo: revoque	Aire comprimido desde la producción centralizada de aire comprimido de Edificio

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14040

Novartis Argentina S.A.
Vacunación y Diagnóstico
Farm. y Materiales Regulatorios
Cte. Asesoría Apoyada

39		de cemento	13
22	Formulación, Llenado, inspección, Envasado	Piso de área limpia: PVC Paredes de área limpia: PVC Techo de área limpia: PVC	Suministrar con WFI, agua de ósmosis reversa
5	Colección de semilla de bacterias y Mycoteca	Piso de área limpia: PVC Paredes de área limpia: PVC Techo de área limpia: PVC	Suministrar con WFI, agua de ósmosis reversa
	Control de Calidad Microbiología Rosia	Piso de área limpia: PVC Paredes de área limpia: PVC Techo de área limpia: PVC	
42	Formulación, Llenado, inspección	Piso de área limpia: PVC Paredes de área limpia: Paredes de acabado para áreas farmacéuticas Techo de área limpia: Techo de acabado para áreas farmacéuticas	Suministrar con: WFI, vapor limpio, Distribución de aire comprimido, Agua purificada (producción), Ósmosis Reversa (producción), Distribución de Nitrógeno
44	Control de Calidad mercaderías entrantes	Piso: PVC Paredes :paneles de poliuretano Techo: aluminio	N/A
45	QC/QA	Piso: PVC Paredes: PVC Techo: paneles	Suministrar con: aire comprimido y agua desionizada. Agua Ultra pura (Mediante aparato Milli-Q)


Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucía Jerencic
 Director Técnico
 MN 14840


Novartis Argentina S.A.
 Vactor de Diagnóstico
 Dr. G. Jimenez
 Cto. Asesor Regulatorio
 Apoderada




- **Áreas especiales para el manejo de materiales altamente tóxicos, peligrosos y sensibilizantes**

Los agentes biológicos peligrosos tal como se define en las regulaciones de Bioseguridad en Laboratorios Microbiología y Biomédica se manejan en una mesada de trabajo por razones de seguridad biológica. Las sustancias peligrosas se manejan bajo una mesada de seguridad. Se proporciona equipo de protección personal y las ayudas de seguridad adecuadas. Se realizan capacitaciones específicas para todos los empleados involucrados, en base a los riesgos laborales a que se refiere el documento de análisis de riesgo de la empresa.



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



Novartis Argentina S.A.
Vaccinas A.C. Clap. Brilco
Farr. Adriana G. González
Gla. Asunción R. Pastorias
Apodera. 15



- **Disponibilidad de especificaciones y procedimientos escritos para la limpieza de las áreas y equipo de elaboración**

Los agentes de limpieza y desinfectantes, que se utilizan para las superficies en contacto directo con el producto, son liberados por el Control de Calidad antes de su uso. Además, los POEs específicos de producción también definen el procedimiento y la frecuencia la limpieza, los agentes de limpieza/desinfección y su concentración para áreas y equipamiento específicos. Los agentes de limpieza y desinfectantes se intercambian de forma rutinaria.

La base para la validación de la limpieza es la política de Novartis "Validación de Limpieza – Elaboración de Medicamentos". Se define el método de evaluación de la eficacia de la limpieza de equipos tomando bajo consideración los escenarios del peor caso. Se utilizan pruebas químicas y microbiológicas para determinar los residuos. El plan maestro de Validación de limpieza específica describe los principios de validación, las evaluaciones del peor caso y el estado de validación.

Después de cualquier limpieza, se lleva a cabo un control visual de los equipos de limpieza. El método de limpieza se controla microbiológicamente en forma rutinaria con una frecuencia y límites de acuerdo a los requisitos del POE de Garantía de Calidad. Los métodos de limpieza son controlados químicamente durante la validación y revalidación de limpieza (los intervalos y frecuencias se definen en el plan maestro de validación de limpieza); el control microbiológico también es parte de las actividades de validación/revalidación como se indica en los planes maestro.

Higiene de Salas, Protocolo de Higiene, Registro de Higiene

se presta atención en cada etapa de procesamiento a que los productos, materiales y equipos estén protegidos contra contaminación microbiana e impurezas. Las medidas de higiene de las salas incluyen el limpieza y desinfección de pisos, de superficies (por ejemplo, mesadas de trabajo, superficies externas de las máquinas), de paredes y techos, de los accesorios (por ejemplo, armarios y estanterías) y de sumideros y desagües. La limpieza y desinfección se llevan a cabo de acuerdo con un Protocolo de Higiene detallado por escrito. La realización de actividades de limpieza y desinfección se documenta en el Registro de Higiene y se confirma por el fechado y la firma del Registro. El procedimiento para limpieza y desinfección se da en los POEs o programas para cada unidad de producción y control. Hay requisitos especiales para áreas en las que se producen preparaciones estériles. Las preparaciones estériles se producen en salas especialmente designadas para áreas limpias.

Máquinas y equipos

Las máquinas y equipos son tratados utilizando procedimientos de limpieza y desinfección de efectividad probada para prevenir la contaminación microbiana. Muchas de las máquinas y equipos se limpian de forma automática (CIP – Limpieza in situ). En este caso la eficacia del proceso de limpieza se determina por medio de una validación de limpieza con parámetros de limpieza físico-químico definidos. Los criterios de aceptación están definidos en línea, y luego se registran automáticamente on-line. Siempre que sea necesario, las máquinas o componentes de la máquina se esterilizan. Las máquinas y equipos son

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

Novartis Argentina S.A.
Votación y Control de Calidad
Farruco, Patricia G. G. G. G.
Cto. Asesor Registrado
Aprobada



sometidos a un procedimiento de esterilización automática (SIP-esterilización in situ), según corresponda. Se mide la distribución de la temperatura ("Estudios de punto frío") para validar el proceso. La esterilización se produce a una temperatura de 121°C durante un período de 20 minutos (el tiempo que se toma en el punto más frío). De otra manera, el equipo de producción es limpiado y desinfectado o esterilizado por los operadores de producción en acuerdo con los procedimientos detallados por escrito. El rendimiento de estas actividades se documenta en un Registro y confirmado por fechado y firma del Registro. La frecuencia de limpieza, desinfección y esterilización se da en los POEs o programas específicos para cada unidad. En casos especiales un área puede ser sometida a fumigación.

Medidas de control

Con el fin de comprobar la eficacia de las medidas de higiene, los empleados del departamento de control de calidad realizan verificaciones de monitoreo ambiental. El recuento de microbios transmitidos por aire y el recuento de partículas en las áreas de producción se controlan de forma rutinaria. Además, el recuento microbiano de superficie sirve para comprobar las medidas de limpieza y desinfección.

Se toman muestras para tal fin de conformidad con los procedimientos detallados por escrito. Los resultados se documentan. La frecuencia de muestreo y los valores límite para el monitoreo se dan en los POEs o programas específicos para cada unidad.

• Distribución, Reclamos y retirada de Productos

Los productos envasados finales se guardan en un almacén protegido antes de su envío a nuestros centros o consignatarios de distribución. El depósito se encuentra en nuestra planta de fabricación Rosia. El acceso al depósito sólo se permite a personal autorizado. Los productos se almacenan en pallets apilables envueltos de plástico y, si es necesario, está disponible un almacenamiento refrigerado. El estado de los productos es controlado por medio de una etiqueta, que está fijado a cada pallet bajo el control de Aseguramiento de la Calidad, el orden de envío garantiza el principio primero en entrar/primeramente en salir

Los productos que han sido rechazados se mantienen aislados en un área protegida. El sistema de distribución se basa en los códigos de producto, número de lote del producto y el código del consignatario números. Para cada envío, se mantiene los registros con la siguiente información en nuestros archivos:


- ◆ Nombre y potencia del producto
- ◆ Descripción de la forma de sodificación
- ◆ Nombre y dirección del destinatario
- ◆ La fecha y la cantidad de unidades enviadas
- ◆ Código y número de lote del producto

Los principales canales de distribución son los siguientes:

- ◆ Mayoristas



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



Novartis Argentina S.A.
Vacaciones & Funcionario
Firma: Ana C. Gómez
Cta. Asist. Regulatorios
Aprobada



- ◆ Farmacias
- ◆ Hospitales, clínicas y Unidades Sanitarias Locales italianos (denominadas como "ASL")
- ◆ Exportaciones

Disposiciones para el manejo de reclamos y la retirada de productos

Todas las quejas y otra información relativa a productos potencialmente defectuosos deben ser revisadas cuidadosamente de acuerdo con el procedimiento escrito. Con el fin de prever todas las contingencias, y de acuerdo con el artículo 28 de la Directiva 75/319/CEE, un sistema debe ser diseñado para retirar, si es necesario, los productos conocidos o sospechosos de estar defectuosos del mercado con prontitud y eficacia.

En esta sección se describen los procedimientos que se deben tomar, incluyendo la necesidad de considerar el retiro, en el caso de reacciones adversas a los medicamentos o reclamos técnicos farmacéuticos. Garantía de la Calidad debe garantizar una actualización constante del perfil de seguridad y calidad de los productos comercializados por Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., o por un tercero en representación de Novartis Vaccines and Diagnostics Srl.

Esto incluye la descripción de todos los factores necesarios para identificar e informar todas las reacciones adversas (ADR) y Reclamos Técnicos Farmacéuticos (PTCs) los productos comercializados por Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., de acuerdo con los Procedimientos Operativos Estándar, Guías Nacionales e Internacionales.

El Departamento de Garantía de Calidad del es responsable de manejar la investigación de todos los ADRs y PTCs con el apoyo de Adquisiciones y Desarrollo de Envasado. Cualquier reclamo relativo a un defecto del producto es registrado.

Si el reclamo o la investigación relacionada descubren un posible problema de seguridad para la salud pública o la necesidad de cambios importantes en el prospecto del producto o el producto en sí mismo, Garantía de Calidad tiene la responsabilidad de informar al Jefe de Operaciones de Calidad.

La decisión de retirar un lote de producto se toma generalmente a petición de la Autoridad Sanitaria competente o de manera voluntaria, cuando las investigaciones llevadas a cabo después de la recepción del reclamo o las reacciones adversas a los medicamentos llevan a descubrir un posible problema de seguridad. Todas las Autoridades Competentes de todos los países a los que los productos pueden haber sido distribuidas deben ser informadas sin demora. De acuerdo con Plan de Gestión de Riesgos, Control de Calidad es responsable de la ejecución y coordinación de la retirada. El progreso del proceso de retirada se documenta y se emite un informe final, incluyendo la conciliación entre las cantidades entregadas y recuperadas del producto retirado. Los registros de reclamos/retirada se mantienen por 5 años.

Se han tomado una gran variedad de medidas para la prevención de errores y riesgos de los productos medicinales en el curso del proceso de desarrollo antes de que la producción inicial de una vacuna.

Todos los procesos de producción deben estar calificados y validados. Si se demuestra que son necesarias pruebas y/o medidas de vigilancia adicionales en la producción, éstas se llevarán a cabo y se documentarán como se especifica en los procesos descritos en los POEs. Los servicios se mantienen bajo el control de rutina; los sistemas de agua están controlados por los parámetros de carga biológica, inmunológicos y

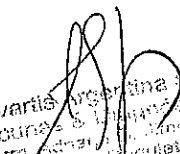


químicos, después de la validación. Deben llevarse a cabo cursos de educación y capacitación sobre la documentación y monitoreo como un paso adicional en la prevención de errores. Las autoinspecciones (auditoría interna) desde el punto de vista de Calidad y Gestión Ambiental deben especificarse en el protocolo, ejecutarse y evaluarse. La disponibilidad de un equipo de gestión de espera, que pone en marcha medidas adecuadas en el caso de un mal funcionamiento, es un medio adicional para la prevención de errores. Todos los defectos que pueden conducir a un retiro o una restricción anormal de las actividades de comercialización tienen que ser notificados inmediatamente a las autoridades adecuadas con información sobre los países a los que se exportó el fármaco.

Los productos defectuosos o productos que son objeto de los reclamos se deben retirar de los clientes y/o destruirse de conformidad con los procedimientos especificados en el Plan de Acción.



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



Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Farmacéutico
Farmacia de la Ciudad
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLUXVIR®

**VACUNA ANTI INFLUENZA, ANTÍGENOS DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA
GRIPE INACTIVADOS, CON ADYUVANTE MF59C.1**

SUSPENSION INYECTABLE

Industria Italiana

Venta Bajo Receta

**CEPAS OMS
TEMPORADA 2011
PARA HEMISFERIO SUR**

FORMULA

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

Ingredientes activos: Antígenos de superficie de los virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas, con adyuvante MF59C.1, a partir de las siguientes cepas:

A/California/07/2009 (H1N1) (cepa análoga: A/California/07/2009, NYMC X-181)

15 microgramos de HA*;

A/Perth/16/2009 (H3N2) (cepa análoga: A/Victoria/210/2009, NYMC X-187)

15 microgramos de HA*;

B/Brisbane/60/2008 (cepa análoga: B/Brisbane/60/2008, NYMC BX-35)

15 microgramos de HA*.

*hemaglutinina

Adyuvante: MF59C.1 es un adyuvante exclusivo (Patente EP 0399 843 B1), preparado en escualeno 9,75 mg; polisorbato 80 1,175 mg; trioleato de sorbitan 1,175 mg; citrato de sodio 0,66 mg; ácido cítrico 0,04 mg, agua para inyectables.

Excipientes: cloruro de sodio 4,00 mg; cloruro de potasio 0,10 mg; fosfato de potasio dihidrogenado 0,10 mg; fosfato de sodio dibásico dihidratado 0,66 mg; cloruro de magnesio hexahidratado 0,05 mg, cloruro de calcio dihidratado 0,06 mg, agua para inyectables c.s.p. 0,5 mL.

FORMA FARMACEUTICA

Suspensión inyectable en jeringa prellenada.

1 jeringa pre-llenada de una dosis (0,5 mL).

La vacuna se presenta como una suspensión blanquecina.

ACCION TERAPEUTICA

Vacuna contra la influenza. Código ATC: J07BB02.

INDICACIONES

Inmunización activa contra la influenza en personas de 65 años de edad y mayores; especialmente aquellas con un mayor riesgo de complicaciones asociadas (por ejemplo, pacientes afectados por enfermedades crónicas subyacentes como diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias).

El uso de Fluxvir® debe basarse en las recomendaciones oficiales.

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN-44840

Novartis Argentina S.A.
Vendidos & Farmacéutico
Calle Mediana 500, Montevideo
C.A. 11200
Aprobada



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION

Una sola dosis de 0,5 mL debe ser administrada por inyección intramuscular a nivel del músculo deltoides.

Deberá permitirse que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de inyectarla. Agite suavemente antes de usar.

La seroprotección se obtiene generalmente en 2 a 3 semanas. La duración de la inmunidad después de la vacunación a las cepas homólogas o a cepas estrechamente relacionadas a las cepas contenidas en la vacuna, varía pero usualmente es de 6 a 12 meses.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos comparativos de eficacia, la respuesta de anticuerpos a Fluxvir® esta aumentada cuando se compara con la respuesta con otras vacunas que carecen de adyuvante, y es más pronunciada para los antígenos de la influenza B y A/H3N2.

Esta respuesta aumentada se ha observado particularmente en adultos mayores con títulos de pre-vacunación bajos y/o con enfermedades subyacentes (diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias) quienes tienen mayor riesgo de complicaciones por la influenza. Se ha observado un perfil de inmunogenicidad similar después de una segunda y tercera vacunación con Fluxvir®. Después de la inmunización con Fluxvir® se genera una respuesta significativa de anticuerpos contra de cepas heterovariantes, antigénicamente distintas de las incluidas en la vacuna.

En ausencia de estudios de compatibilidad, Fluxvir® no debe ser mezclado en la misma jeringa, con otros productos inyectables.

CONTRAINDICACIONES

No administrar a personas con conocida hipersensibilidad a los ingredientes activos, a cualquiera de los excipientes, a los huevos, a las proteínas de pollo, sulfato de neomicina y kanamicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB).

Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas febriles o infección aguda.

ADVERTENCIAS

La respuesta de los anticuerpos podría ser insuficiente en pacientes que sufran de inmunodeficiencia endógena (debida a enfermedad) o iatrogénica (debida a medicamentos).

PRECAUCIONES

Como con todas las vacunas inyectables, siempre deben estar rápidamente disponibles la supervisión y tratamiento médico adecuado en caso de que se produzca una reacción anafiláctica inusual tras la administración de la vacuna.

Fluxvir® no debe administrarse por vía intravascular o subcutánea bajo ninguna circunstancia.

Puede no generarse una respuesta protectora en todos los vacunados.

Información importante sobre algunos de los componentes de Fluxvir®:

Fluxvir® no contiene más de 0,2 µg de ovoalbúmina por dosis de 0,5 mL.

INTERACCIONES

La vacuna Fluxvir® puede administrarse junto con otras vacunas. La vacunación se debe realizar en diferentes extremidades del cuerpo. La administración simultánea podría intensificar las reacciones adversas.

Es posible que la respuesta inmunológica se vea reducida en pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores.

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

Novartis Argentina S.A.
Vacunas e Inmunológico
Farm. Análisis y Control de
Calidad Argentina
Buenos Aires

Se han observado resultados falsos positivos, tras la vacunación anti influenza en pruebas serológicas para identificar anticuerpos contra VIH1, Hepatitis C y más que nada HTLV1 por medio del método ELISA. La técnica del Western Blot permite identificar los falsos positivos de los resultados del método de ELISA. Las reacciones falsas positivas transitorias podrían deberse a las IgM de respuesta a la vacuna.

Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas

No es probable que Fluxvir® tenga algún efecto en la capacidad de conducir y usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Como todos los medicamentos, Fluxvir® puede tener efectos indeseables.

Después de la inmunización con Fluxvir® se ha evidenciado una incidencia de reacciones leves más elevada con respecto a las vacunas anti influenza sin adyuvante.

Reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos

Los efectos adversos aquí indicados han sido clasificados en base a la frecuencia.

Frecuentes (>1/100, <1/10):

Reacciones locales: enrojecimiento, inflamación, endurecimiento, dolor en el sitio de la inyección y equimosis.

Reacciones sistémicas: fiebre, malestar, escalofríos, fatiga, dolor de cabeza, sudoración, mialgia (dolor muscular), artralgia (dolor de las articulaciones).

Estas reacciones indeseables suelen desaparecer al cabo de 1 o 2 días sin tratamiento.

Adicionalmente, los siguientes eventos adversos han sido reportados durante la vigilancia post comercialización:

Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100):

Reacciones cutáneas generalizadas:

Incluyendo prurito, urticaria o rash no específico.

Raros (>1/10.000, <1/1.000):

Neuralgia (dolor en la zona en que hay un nervio sensitivo), parestesia (sensación anormal como de quemadura, cosquilleo, ardor, etc.), convulsiones, trombocitopenia transitoria (reducción en las plaquetas de la sangre).

Se han reportado reacciones alérgicas que en casos aislados han dado lugar a choque [los síntomas de la reacción alérgica grave (reacción anafiláctica) son: hipotensión grave y repentina, aceleración o disminución del ritmo cardíaco, cansancio o debilidad inusual, ansiedad, inquietud, pérdida de consciencia, dificultad de la respiración o de la deglución, comezón (especialmente de las plantas de los pies y de las palmas de las manos), urticaria con o sin angioedema (zonas cutáneas hinchadas y pruriginosas localizadas más frecuentemente en las extremidades, en los genitales externos y en la cara, sobre todo en la región de los ojos y de los labios), enrojecimiento del cutis (especialmente alrededor de las orejas), náusea, vómito, dolores abdominales como calambres, diarrea].

Muy raros (<1/10.000)

Vasculitis con compromiso renal transitorio y eritema multiforme exudativo.

Trastornos neurológicos como encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain Barré [inflamación aguda del sistema nervioso periférico (polineuropatía) resultante principalmente en problemas motores (parálisis)].

Astenia, enfermedad tipo influenza (ETI), dolor en las extremidades, debilidad muscular, linfadenopatía.

Estos efectos indeseables usualmente son transitorios. Se recomienda consultar a un médico cuando aparezcan esos síntomas.

Es importante informar al médico si se observa algún efecto indeseable que no se describe en el instructivo.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Es poco probable que una sobredosis tuviese algún efecto indeseable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-777

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 1 y 10 jeringas prellenadas monodosis de 0,5 mL, con aguja.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

La información sobre el producto medicinal deberá estar siempre disponible, por lo tanto conserve la caja y el prospecto.

Conservar en refrigerador (+2°C / +8°C). NO CONGELAR. Proteger de la luz.
El periodo de validez de la vacuna es de 1 año.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 50.161

® Marca registrada.

Elaborado en: Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., Via Fiorentina, 1 - 53100 Siena, Italia.

Novartis Argentina S.A.

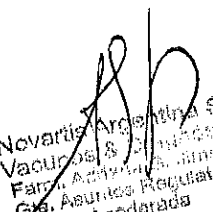
Ramallo 1851-C1429DUC-Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión:



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



Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Argentina S. Jeroncic
G.S. Asesor Regulatorio
Apoderada



PROYECTO DE ROTULO

FLUXVIR®

**VACUNA ANTI-INFLUENZA, ANTÍGENOS DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA
GRIPE INACTIVADOS, CON ADYUVANTE MF59C.1**

SUSPENSION INYECTABLE

Industria Italiana

Venta Bajo Receta

**CEPAS OMS
TEMPORADA 2011
PARA HEMISFERIO SUR**

FÓRMULA

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

Ingredientes activos: Antígenos de superficie de los virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas, con adyuvante MF59C.1, a partir de las siguientes cepas:

A/California/07/2009 (H1N1) (cepa análoga: A/California/07/2009, NYMC X-181)

15 microgramos de HA*;

A/Perth/16/2009 (H3N2) (cepa análoga: A/Victoria/210/2009, NYMC X-187)

15 microgramos de HA*;

B/Brisbane/60/2008 (cepa análoga: B/Brisbane/60/2008, NYMC BX-35)

15 microgramos de HA*.

*hemaglutinina

Adyuvante: MF59C.1 es un adyuvante exclusivo (Patente EP 0399 843 B1), preparado en escualeno 9,75 mg; polisorbato 80 1,175 mg; trioleato de sorbitan 1,175 mg; citrato de sodio 0,66 mg; ácido cítrico 0,04 mg, agua para inyectables.

Excipientes: cloruro de sodio 4,00 mg; cloruro de potasio 0,10 mg; fosfato de potasio dihidrogenado 0,10 mg; fosfato de sodio dibásico dihidratado 0,66 mg; cloruro de magnesio hexahidratado 0,05 mg, cloruro de calcio dihidratado 0,06 mg, agua para inyectables c.s.p. 0,5 mL.

ADMINISTRACIÓN:

Por inyección intramuscular. La vacuna deberá administrarse a temperatura ambiente.

POSOLOGÍA:

Según prescripción médica, leer atentamente el prospecto interno. Agitar la jeringa antes del uso. No inyectar por vía intravascular/subcutánea.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en refrigerador (+2°C / +8°C). NO CONGELAR. Proteger de la luz. No usar la vacuna después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Contenido: 1 jeringa prellenada conteniendo 0,5 ml (1 dosis).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 50.161

Elaborado en: Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., Via Fiorentina, 1 - 53100 Siena, Italia.

® Marca registrada.

Novartis Argentina S.A.

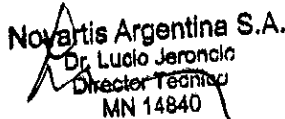
Ramallo 1851-C1429DUC-Buenos Aires, Argentina


Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

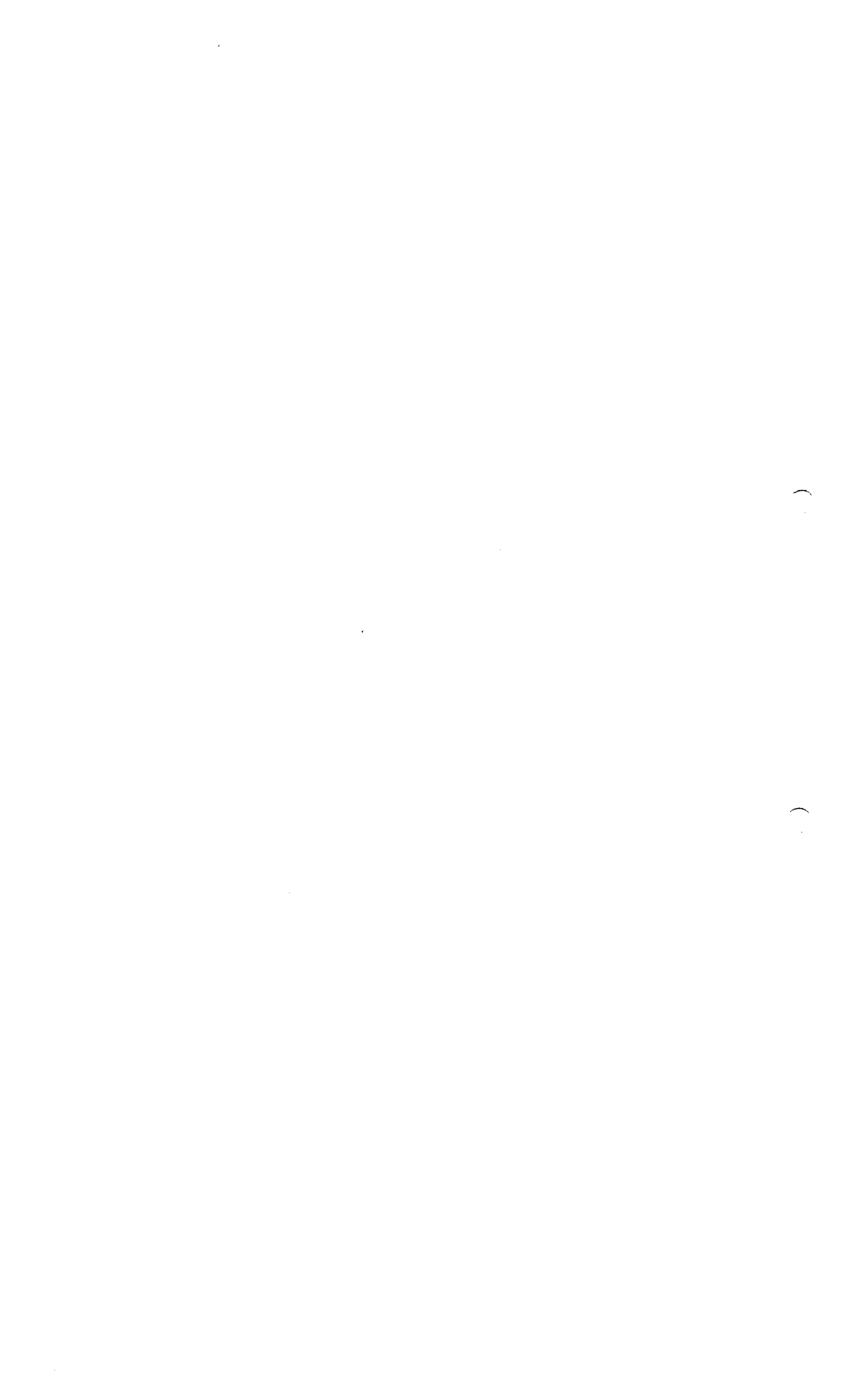
Lote Nro.

Fecha de Vencimiento

Nota: Se deja constancia que los rótulos del envase conteniendo 10 jeringas prellenadas monodosis de 0,5 mL., sólo se diferenciará en la indicación de su contenido.


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


Novartis Argentina S.A.
Vaccines & Diagnostics
Farm. A. Ramallo 1851
C.A. Asunción Regulatoria
Apeadero





Certificate of Analysis

Project Name: FLF_010-1168-1

Project Status: PASS
Process Order: 000100291487

Product: FLF_010 - FLUAD - Final Bulk With MF59 Without Thiomersal

Batch: 1168

SAP Material: RFLF30001 - BULK FLUAD SENZA MERTIOLATO

LIMS Lot: 84881

SAP Lot Number: 30000249938

Expiry date: 09/09/2011

Grade: FLF_13_010 - Final Bulk With MF59 Without Thiomersal

Storage Temperature: 2_8_C

TESTS	REQUIREMENTS	RESULTS	Units
CQS_149 - Endotoxin Result	Result < 100	<1	UI/0,5ml
CQS_30 - Osmolarity according to USP,PE and Ch.P Result	240 <= Result <= 360	302	mOsm/Kg
CQS_38_END_PED - Endotoxin / 2 Result	Result <= 11	0,50	UI/0,25ml
CQS_64 - pH Determination, Potentiometric Method Result	6,9 <= Result <= 7,7	7,0	
CST_01F - Sterility (Membrane Filtration) Result	Equal to Sterile	Sterile	
ISU_017 - Ovalbumin content determination in FLU vaccine (ELISA method) Result	Result <= 0,4	0,2	mcg/ml

Sample Review Date: 28/06/2011

Sample Reviewed by: Fabio Ceccherini

Last Changed Date: 28/06/2011

CST_01F - Sterility (Membrane Filtration) Result	Equal to Sterile	Sterile	
---	------------------	---------	--

Sample Review Date: 28/06/2011

Sample Reviewed by: Fabio Ceccherini

Last Changed Date: 28/06/2011

CST_01F - Sterility (Membrane Filtration) Result	Equal to Sterile	Sterile	
---	------------------	---------	--

Sample Review Date: 28/06/2011

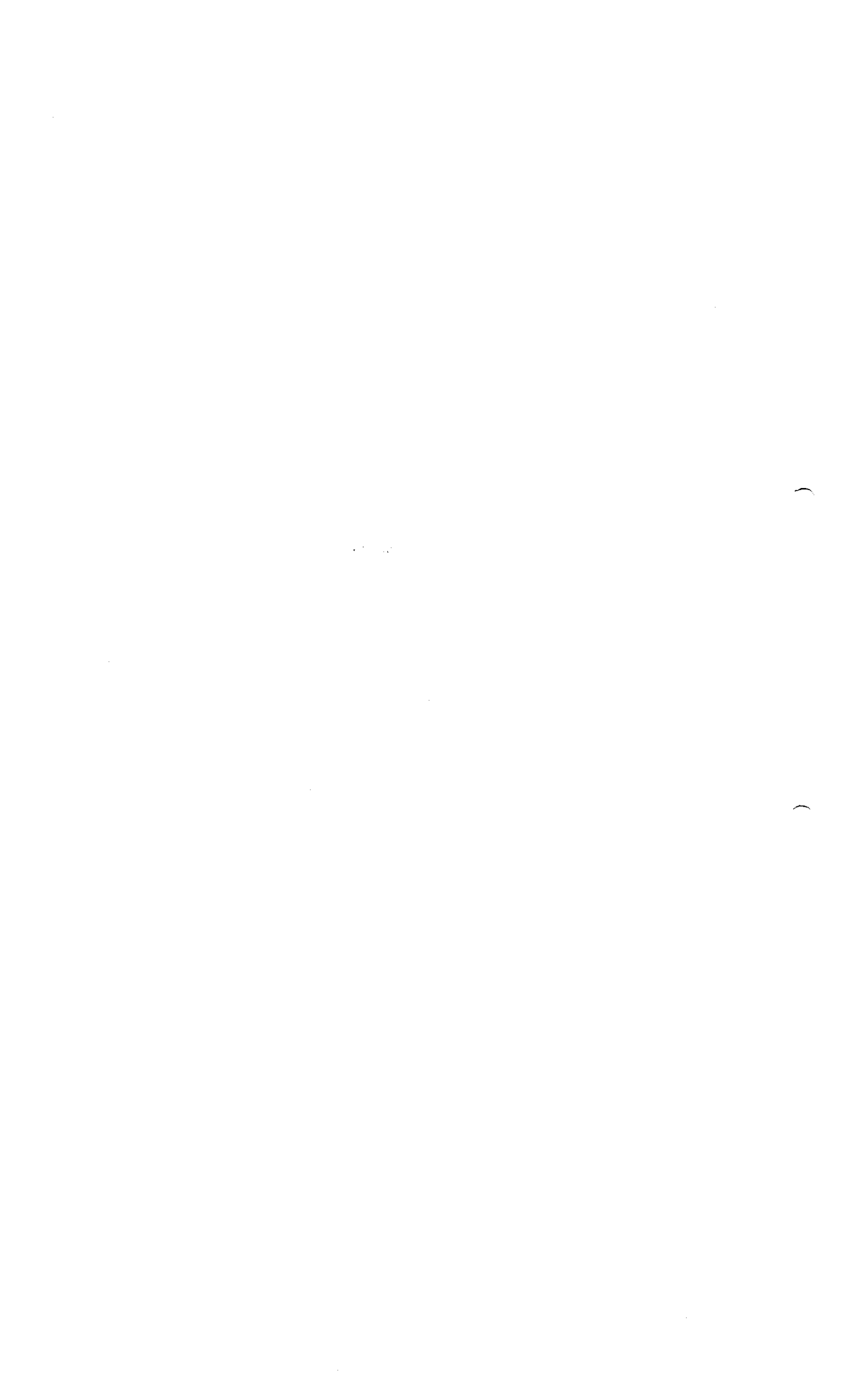
Sample Reviewed by: Fabio Ceccherini

Last Changed Date: 28/06/2011

20/07/11

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

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Biológicos
Paseo Argentina 100, Almirante
Gra. Agustín Regulatorias
1 Aplicada





Certificate of Analysis

Project Status: PASS

Project Name: FLF_010-1170-1

Process Order: 000100291489

Product: FLF_010 - FLUAD - Final Bulk With MF59 Without Thiomersal

Batch: 1170

SAP Material: RFLF30001 - BULK FLUAD SENZA MERTIOLATO

LIMS Lot: 85584

SAP Lot Number: 30000251447

Expiry date: 20/09/2011

Grade: FLF_13_010 - Final Bulk With MF59 Without Thiomersal

Storage Temperature: 2_8_C

TESTS	REQUIREMENTS	RESULTS	Units
CQS_149 - Endotoxin Result	Result < 100	<1	UI/0,5ml
CQS_30 - Osmolarity according to USP,PE and Ch.P Result	240 <= Result <= 360	301	mOsm/Kg
CQS_38_END_PED - Endotoxin / 2 Result	Result <= 11	0,50	UI/0,25ml
CQS_64 - pH Determination, Potentiometric Method Result	6,9 <= Result <= 7,7	7,0	
CST_01F - Sterility (Membrane Filtration) Result	Equal to Sterile	Sterile	
ISU_017 - Ovalbumin content determination in FLU vaccine (ELISA method) Result	Result <= 0,4	0,3	mcg/ml

Sample Review Date: 07/07/2011

Sample Reviewed by: Fabio Ceccherini

Last Changed Date: 07/07/2011

CST_01F - Sterility (Membrane Filtration) Result	Equal to Sterile	Sterile	
--	------------------	---------	--

Sample Review Date: 07/07/2011

Sample Reviewed by: Fabio Ceccherini

Last Changed Date: 07/07/2011

20/07/11

CofA Printed on: 20/07/2011

Page 1 of 1

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

Novartis Argentina S.A.
 Vaccines & Biologics
 Edm. B. de la Garmataz
 Cta. Adu. de Regulaciones
 Aprobada

