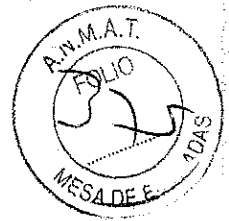


A. BOTTEGO
LUCI - ITALIANO
R. 204
IV - PV 853
19 V - F. 212



Apostille	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Stato: Italia	
Il presente atto pubblico	
2. è stato firmato da : ANNA ROSA MARRA	
3. operante in qualità di : FUNZIONARIO	
4. è munito del sigillo/bollo di : AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO	
Attestato	
5. in: Roma	6. Il 07 MAR. 2012
7. da: Prefettura di Roma - Ufficio Territoriale del Governo di Roma	
8. col numero : 1420	
9. Sigillo/bollo : Prefettura di Roma - Ufficio Territoriale del Governo di Roma	
	10. Firma Funzionario Delegato Sandro Lambertino 

MARIA RITA
TRADUCTORA PUBLICA
MATR.
CAP. FED. TX
FOIA. SS. AS. 1



TRADUCCIÓN PÚBLICA-----

[Hay una estampilla obliterada con un sello - Al pie de cada hoja se lee:

Trámite Nº AIN/2012/35]-----

[N. de la T.: en el documento hay texto en un tercer idioma]-----

Agencia Italiana del Fármaco-----

Oficina de Evaluación y Autorización-----

CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO-----

País de destino: ARGENTINA - Nº CPP/2012/41/M-----

VISTO los documentos y según consta en el Banco de Datos del Fármaco de esta Agencia,-----

SE CERTIFICA que en Italia actualmente está autorizada la comercialización y venta del producto medicinal:-----

Nombre del medicamento: **FLUAD**-----

Dosificación, Forma Farmacéutica y Envase:-----

"SUSPENSIÓN INYECTABLE PARA USO INTRAMUSCULAR" 1

JERINGA PRECARGADA 0,5 ml.-----

Fecha de la autorización: **18/09/1998**-----

A.I.C. (*Autorizzazione all'Immissione in Commercio*) [Autorización de comercialización] Nº **031840034/M**-----

Forma Farmacéutica: **Suspensión inyectable**-----

Forma de administración: **Uso intramuscular o subcutáneo profundo**

Envase primario: **jeringa precargada**-----

Vida útil del producto sin abrir: **12 MESES**-----

LABORATORIOS DE ELABORACIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO -

- **NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTIC S.R.L.** con establecimiento en **BELLARIA ROSIA SOVICILLE (Provincia de Siena)**-----

Número de autorización: **aM - 32/2010**-----

Fecha de autorización: **10/03/2010**-----

Fase de elaboración: **MEZCLADO, ENVASADO EN AMPOLLAS, EMPAQUETADO.**-----

- **NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTIC S.R.L.** con establecimiento en **VIA FIORENTINA 1 - SIENA**-----

Número de autorización: **aM - 10/2011**-----

Fecha de autorización: **10/10/2011**-----

Fase de elaboración: **BULK**-----

- **NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTIC GMBH** con establecimiento en **EMIL-VON-BEHRING - STR. 76, D-35041 MARBURG**-----

Número de autorización: **DE-RPDA-001-M-67-1-0**-----

Fecha de autorización: **04/01/2010**-----

Fase de elaboración: **ADYUVANTE MF59C.1**-----

CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO-----

País de destino: **ARGENTINA - Nº CPP/2012/41/M**-----

VISTO los documentos y según consta en el Banco de Datos del Fármaco de esta Agencia,-----

SE CERTIFICA que en Italia actualmente está autorizada la comercialización y venta del producto medicinal;-----

Nombre del medicamento: **FLUAD**-----



Dosificación, Forma Farmacéutica y Envase: -----

"SUSPENSIÓN INYECTABLE PARA USO INTRAMUSCULAR" 1
JERINGA PRECARGADA 0,5 ml. -----

LABORATORIOS DE ELABORACIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO -

- **CATALENT FRANCE LIMOGES S.A.S.** con establecimiento en
RUE DE DION BOUTON - ZI NORD 87000 LIMOGES FRANCIA

Número de autorización: **MD 07/325** -----

Fecha de autorización: **22/02/2008** -----

Fase de elaboración: **EMPAQUETADO.** -----

- **ENESTIA BELGIUM N.V.** con establecimiento en
KLOCKNERSTRAAT 1, B-3930 HAMONT-ACHEL, BÉLGICA ----

Número de autorización: **587H** -----

Fecha de autorización: **24/09/2008** -----

Fase de elaboración: **EMPAQUETADO.** -----

- **CATALENT BELGIUM S.A.** con establecimiento en **FONT ST.**
LANDRY 10 - B-1120 BRUSSELS (BELGIUM) -----

Número de autorización: **314H** -----

Fecha de autorización: **15/05/2008** -----

Fase de elaboración: **ENVASADO DEL PRODUCTO TERMINADO.** -----

CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO -----

País de destino: **ARGENTINA - N° CPP/2012/41/M** -----

VISTO los documentos y según consta en el Banco de Datos del Fármaco
de esta Agencia, -----

SE CERTIFICA que en Italia actualmente está autorizada la
comercialización y venta del producto medicinal: -----

Nombre del medicamento: **FLUAD**-----

Dosificación, Forma Farmacéutica y Envase: -----

**"SUSPENSIÓN INYECTABLE PARA USO INTRAMUSCULAR" 1
JERINGA PRECARGADA 0,5 ml.**-----

Composición cuali - cuantitativa: (Principio activo - Excipiente)-----

Fórmula referida a:	JERINGA
Datos de la composición expresados para:	

CONTENIDO: -----

PRINCIPIO ACTIVO:	HEMAGLUTININA VIRAL 45,00 mcg 15 mmg. PARA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES CEPAS VIRALES:
	A/PERTH/16/2009 (H3N2) (cepa equivalente: A/VICTORIA/210/2009, NYMC X-187) A/CALIFORNIA/07/2009 (H1N1) (cepa equivalente: A/CALIFORNIA/07/2009, NYMC X-181) B/BRISBANE/60/2008 (B) (cepa equivalente: B/BRISBANE/60/2008, NYMC BX-35) (equivalente a sustancia base 100,000 mcg.)
EXCIPIEN- TES:	Cloruro de sodio 4,00 mg. Cloruro de potasio 0,10 mg. Fosfato de potasio monobásico 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. Escualeno 9,75 mg. Polisorbato 80 1,175 mg. Sorbitan Trioleato 1,175 mg. Citrato de sodio 0,66 mg. Ácido cítrico 0,04 mg. Agua para preparados inyectables c.s.p. 0,5 ml.

A BOTTERO
SICA - ITALIANO
2. 604
3. IV - Fº 333
Tº V - Fº 212



Titular de la A.I.C.: **NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTIC S.R.L.**-

Dirección: VIA FIORENTINA 1 - 53100 SIENA -----

Código fiscal (sólo para sociedades italianas): 01392770465 -----

CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO-----

País de destino: ARGENTINA - Nº CPP/2012/41/M-----

VISTO los documentos y según consta en el Banco de Datos del Fármaco de esta Agencia, -----

SE CERTIFICA que en Italia actualmente está autorizada la comercialización y venta del producto medicinal: -----

Nombre del medicamento: **FLUAD** -----

Dosificación, Forma Farmacéutica y Envase: -----

"SUSPENSIÓN INYECTABLE PARA USO INTRAMUSCULAR" 1 JERINGA PRECARGADA 0,5 ml.-----

Se certifica asimismo que, con relación a los productos farmacéuticos autorizados para ser comercializados en Italia, los laboratorios nacionales donde los mismos son elaborados están sometidos a las normas vigentes que prevén controles de inspección periódica por parte de esta Agencia, con la finalidad de verificar que se respeten las Normas de Correcta Elaboración de medicamentos y el control de calidad recomendados por la Organización Mundial de la Salud y la Directiva CE Nº 2003/94/CE. -----

Las Empresas titulares de la autorización para la comercialización y los Laboratorios de elaboración deberán respetar, para los productos destinados a la exportación, los mismos procedimientos de fabricación y control de calidad que para los productos destinados a la venta en Italia.



El presente certificado, redactado según dispone la ley N° 127 del 15 de mayo de 1997, se expide a pedido de la Empresa Titular de la autorización para la comercialización, para los usos legales. -----

Este producto está autorizado en Italia. -----

Fecha de emisión: 28 de febrero de 2012 -----

El Directivo (Dra. Anna Rosa Marra) [Hay una firma] -----

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961) -----

1. Estado: Italia -----

El presente documento público -----

2. ha sido suscripto por Anna Rosa Marra -----

3. en su calidad de Funcionario -----

4. y está revestido del sello de Agencia Italiana del Fármaco -----

Certificado -----

5. en Roma - 6. el 7 de marzo de 2012 -----

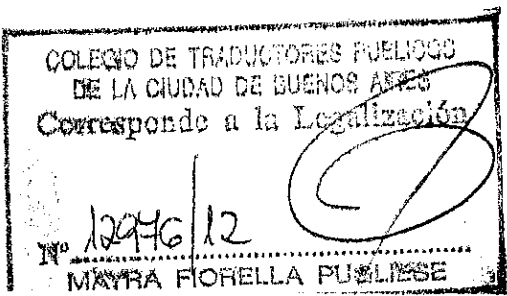
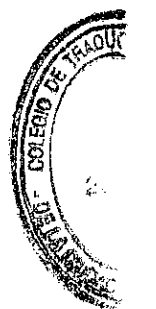
7. por la Oficina Territorial de Gobierno de Roma -----

8. bajo el número 1420 -----

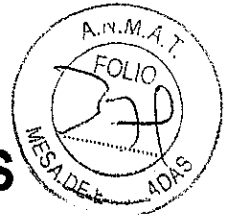
9. sello/timbre de la Oficina Territorial de Gobierno de Roma -----

10. Firma: El Funcionario administrativo - Sandro Lambertino. [Segue una firma ilegible] -----

ES TRADUCCIÓN FIEL al idioma nacional del documento adjunto redactado en idioma Italiano, que tengo a la vista y al que me remito en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a los 8 días del mes de marzo de 2012. -----



Maria Rita Bottero
MARIA RITA BOTTERO
TRADUCTORA PUBLICA - ITALIANO
MATR. 604
CAP. FED. IV - P° 333
PCIA. BS. AS. 19 V - P° 210



COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

REPÚBLICA ARGENTINA
LEY 20.305

LEGALIZACIÓN

Por presente, el *COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES*, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10, inc.d) de la ley 20.305, certifica únicamente que la traducción y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes

del Traductor/a Público/a BOTTERO DE LORENZO, MARÍA RITA

que obran en los registros de esta institución en el folio 333 del Tomo 4 en el idioma ITALIANO

Legalización Número: 12976

Buenos Aires, 09/03/2012

MARCELO F. SIGALOFF
Gerente de Legalizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires

ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE
TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

Control Interno: 11182812976



Av. Corrientes 1834 - C1045AAN - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - 4373-7173 y líneas rotativas

THE COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Sworn translators association of the city of Buenos Aires) pursuant to 20305 act, section 10, subsection d, hereby certifies that the signature and the seal on the translation attached hereto match the signature and seal of the Sworn Translator (Traductor Público) in our files.

THIS CERTIFICATION IS NOT VALID WITHOUT THE PERTINENT CONTROL STAMP ON THE LAST PAGE OF THE TRANSLATION ATTACHED HERETO.

Vu par le COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordre de Traducteurs Officiels de la ville de Buenos Aires), en vertu des attributions que lui ont été accordées par l'article 10, alinéa d) de la Loi n° 20.305, pour la seule légalisation matérielle de la signature et du sceau du Traductor Público (Traducteur Officiel) apposés sur la traduction du document ci-joint, qui sont conformes à ceux déposés aux archives de cette Institution.

LE TIMBRE APPOSÉ SUR LA DERNIÈRE PAGE DE LA TRADUCTION FERA PREUVE DE LA VALIDITÉ DE LA LÉGALISATION.

Con la presente il COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Collegio dei Traduttori Giurati della Città di Buenos Aires) ai sensi della facoltà conferitagli dall'articolo 10, comma d), della Legge 20.305, CERTIFICA, esclusivamente, la firma ed il timbro del Traductor Público (Traduttore Giurato), apposti in calce alla qui unita traduzione, in conformità alla firma ed al timbro depositati nei propri registri.

LA PRESENTE LEGALIZZAZIONE SARÀ PRIVA DI VALIDITÀ OVE NON VENGA TIMBRATA NELL'ULTIMO FOGLIO DELLA TRADUZIONE.

Através da presente, o COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Colégio de Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), no uso de suas atribuições, e conformidade com o artigo 10, alínea "d", da Lei 20.305, certifica unicamente que a assinatura e o carimbo do Traductor Público (Tradutor Público) que subscreve a tradução anexa conferem com assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta instituição.

A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ SERÁ CONSIDERADA VÁLIDA COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO

BEGLAUBIGUNG. Der COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Kammer der Vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires), kraft der Befugnisse, die ihr nach Artikel 10, Abs.d) des Gesetzes 20.305 zustehen, bescheinigt hiermit lediglich die Übereinstimmung der Unterschrift und des Siegelabdruckes auf der beigefügten Übersetzung mit der entsprechenden Unterschrift und dem Siegelabdruck des Traductor Público (Vereidigten Übersetzers), die in den Registern dieser Institution hinterlegt worden sind.

DIESE BEGLAUBIGUNG IST NICHT GÜLTIG OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGEFÜGTEN ÜBERSETZUNG.



MESA DE ENTRADAS INAME

Notifíquese al Laboratorio: **NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

en relación al expediente 1-0047-0000-020094-11-3

presentado en un Formulario 1.2 4

para el producto: **FLUXVIR**

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por los siguientes Departamentos del INAME por los motivos que se detallan a continuación:

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Forma Farmacéutica: **SUSPENSION INYECTABLE**

De las Composiciones

A/CALIFORNIA/7/2009(H1N1) CEPA ANALOGA. 15,00000 MCG HEMAGLUTININA

: Aportar test de reactividad biológica de tapón de bromobutilo s/usp con respectivo resultado. De realizarlo en un tercero, convenio con el mismo.


Lic. **MARTA E. SPINETTO**
DIRECTORA
Instituto Nacional de Medicamentos

Firma y Sello

DIRECCION INAME

Buenos Aires, 3 de Abril de 2012

El presente instrumento es una copia de conformidad con el artículo 10 del Reglamento de la Ley de Procedimiento Administrativo General, aprobado por el Decreto Supremo N° 002-2012-ED, emitido por el Poder Ejecutivo el 15 de febrero de 2012.

MINISTERIO NACIONAL DE DEFENSA

Firma del interesado: *[Signature]* Fecha: 9/4/12

CINE del interesado: 24508336

Abril de 2012

ANMAT
Sr. Director
Dr. Carlos Chiale
S / D

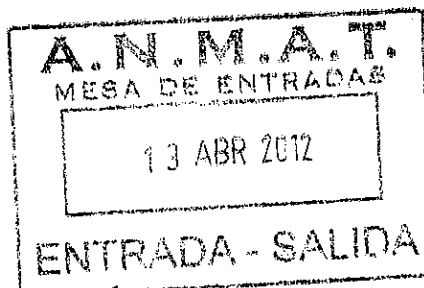
Ref.: Para agregar al expte. N° 1-47-20094-11-3
FLUXVIR®

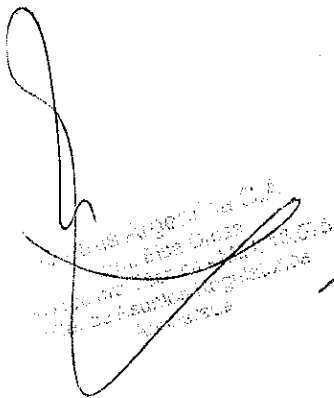
Novartis Argentina S.A., con domicilio legal en Ramallo 1851 (C1429DUC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires y laboratorio en Fray Justo Sarmiento 2350 (B1636AKJ) Olivos, Pcia. de Buenos Aires, inscripta bajo Legajo N° 677, se dirige al Sr. Director a fin de responder la requisitoria al expediente de la referencia.

Con tal motivo se adjunta la documentación detallada a continuación:

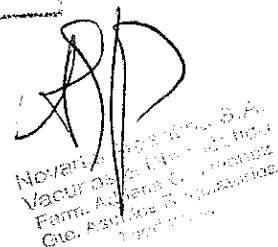
- Declaración jurada de Novartis con el certificado de conformidad de test de reactividad biológica de material elastomérico y certificado de biocompatibilidad/toxicología.

Sin otro particular, saludamos al Sr. Director muy atte








Novartis Argentina S.A.
Vactor de...
Farm. Argentina S.A.
Cte. Asist. de...
...



A QUIEN PUEDA INTERESAR

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., Via Fiorentina, 1, 53100 Siena, Italia, declara que las jeringas usadas para el llenado del producto Fluxvir son suministradas por Becton Dickinson (BD), Francia.

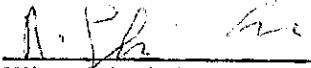
BD es un proveedor calificado.

Cada lote del émbolo (componente de la jeringa) se acompaña de un certificado de conformidad expedido por BD que indica todas las pruebas que le realizaron.

En cuanto a la prueba de reactividad biológica, BD certifica que esta prueba se realiza de acuerdo a los requisitos de USP <87>, <88> y <151>.

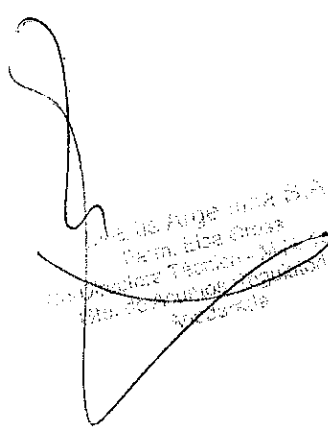
Novartis Vaccines no repite estas pruebas.

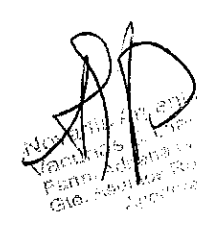
Se adjunta a la presente un ejemplo de certificado de conformidad junto con un ejemplo de resumen de biocompatibilidad / toxicología.

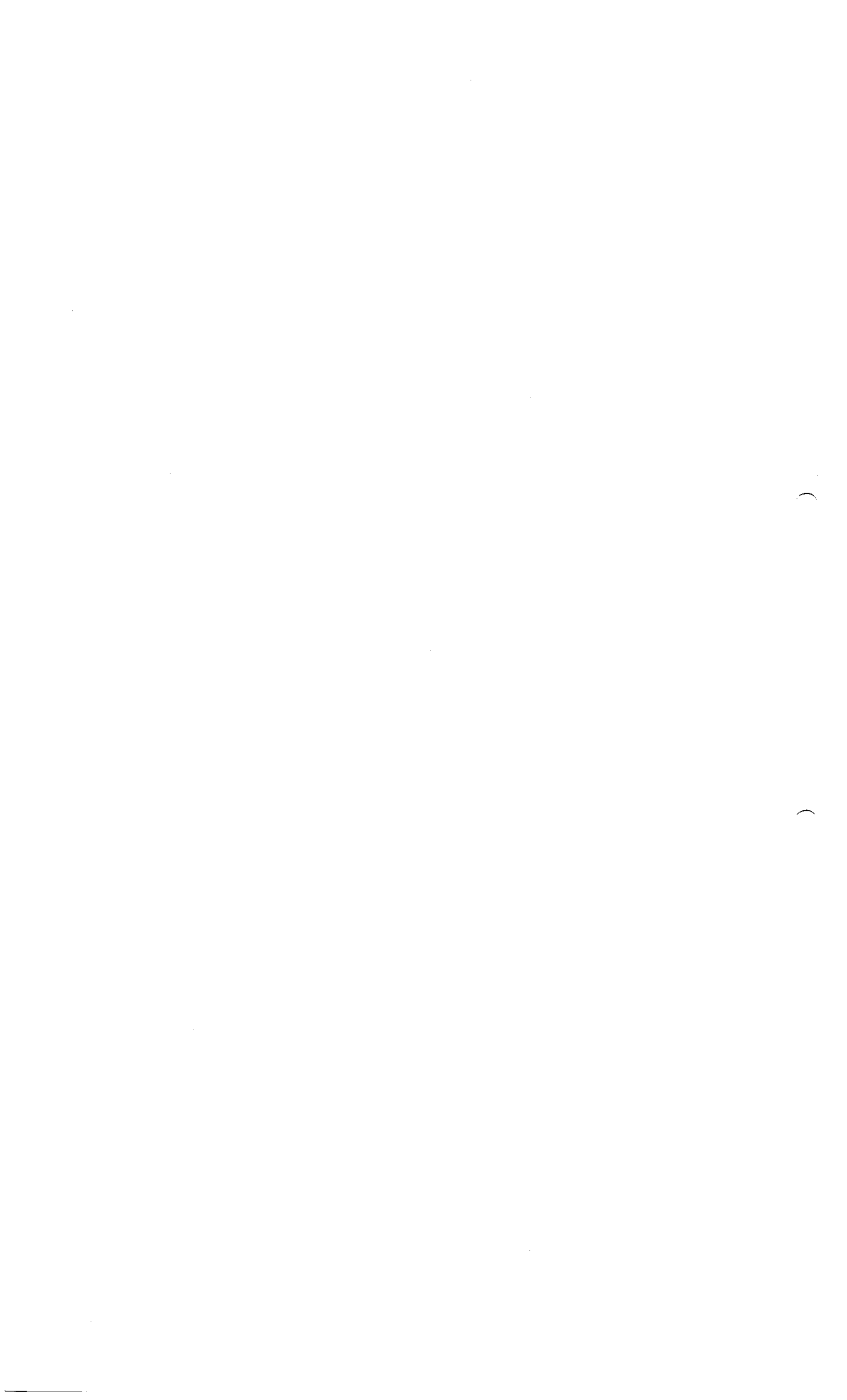


Eliseo Di Giosaffatte
Supply Quality Unit Manager

Siena, Abril 10, 2012


Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Farm. Ad. s.p.a. - Via Fiorentina, 1 - 53100 Siena
Gte. Roberto Rognoni


Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Farm. Ad. s.p.a. - Via Fiorentina, 1 - 53100 Siena
Gte. Roberto Rognoni





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.

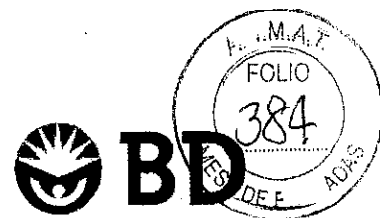
STERILITY

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



BD Medical
Pharmaceutical Systems
11, rue Aristide Bergès
B.P. n° 4
F-38800 Le Pont de Claix
Tel.: + 33 (0)4 76 68 94 17
Fax: + 33 (0)4 76 68 37 88



To whom it may concern

O/Ref. Fbo326 rev1

Le Pont de Claix, July 25, 2011

4023/50 BIOCOMPATIBILITY/TOXICOLOGY SUMMARY

Tested article:
#08-0502-021

Hypak BSCF 1-3 mL Plunger Stopper (PS) - Component of BD Hypak™ system.
Sterilization type: Irradiation (12-25 kGy). Batch # 2078001092.

Studies date:
July 2008


Management summary:

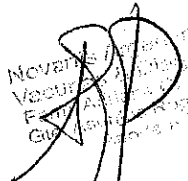
The studies have been completed for the subject article in reference and the results of all biocompatibility studies meet established criteria for preclinical toxicological safety evaluation. Tests selection and protocols design were performed in accordance with ISO 10993 standard and FDA Blue Book Memorandum #G95-1. Those test panel also addresses the USP <87>, <88> and <151> requirements. This evaluation conforms to GLP requirements for preclinical laboratory studies.

Compliance certification:

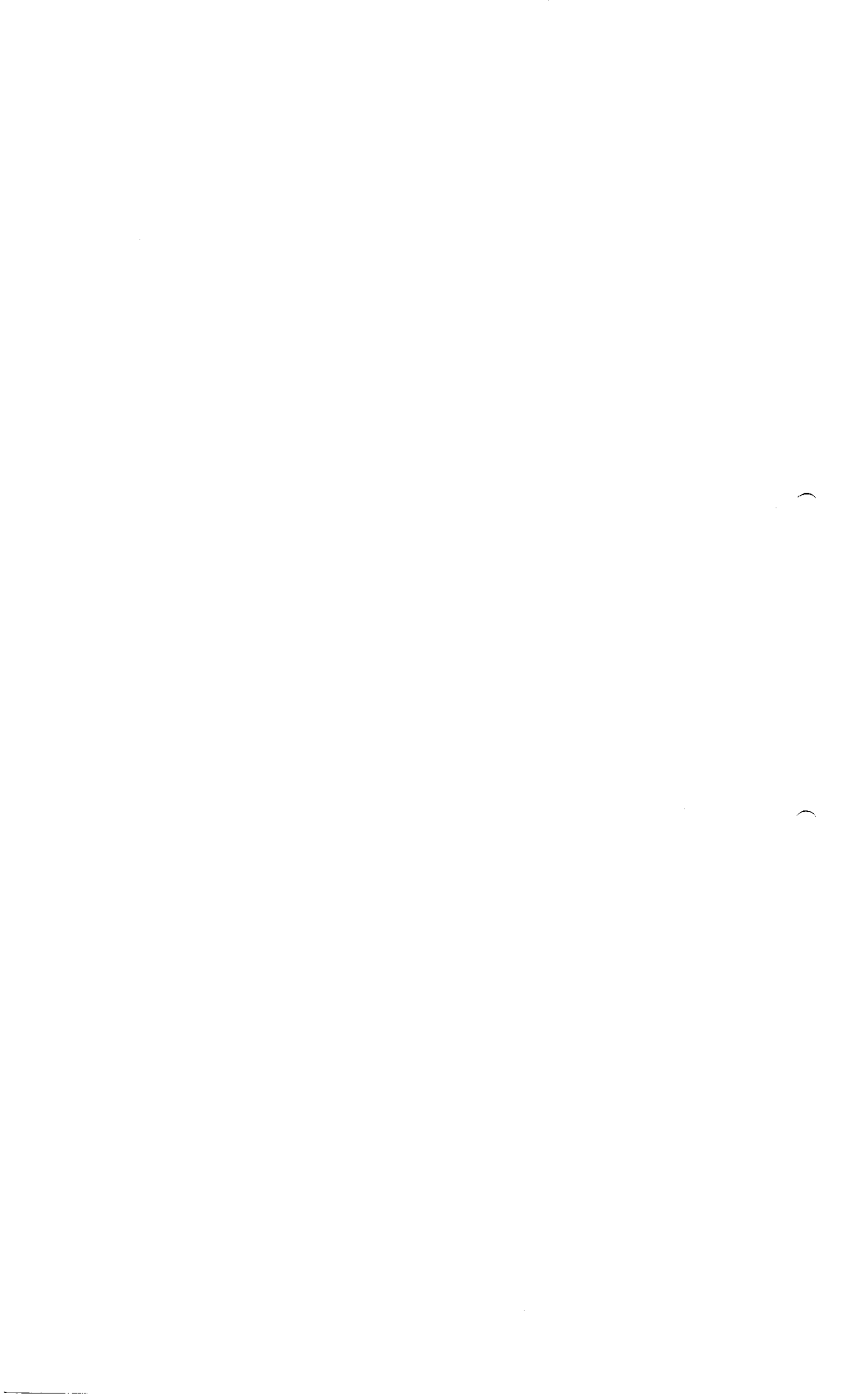
We certify that the following biocompatibility studies meet the established criteria for preclinical toxicological/biocompatibility evaluation for 4023/50 formulation under condition listed above in tested article #08-0502-021:

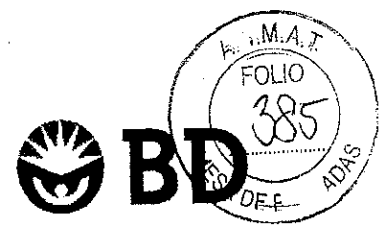
- Cytotoxicity
- Haemocompatibility
- Acute systemic toxicity
- Intracutaneous Reactivity
- Sensitization
- Pyrogenicity


Frédérique BOIZET
WW Project Quality Engineer
BD Medical - Pharmaceutical Systems


Novartis Pharma S.A.
Vectus - Division Biotech
Ecole Avenue
Glo...

This document is BECTON DICKINSON property and cannot be reproduced or disclosed to any third party other than listed distribution list without BECTON DICKINSON written authorization. In addition, any non-authorized copy increases the risk of bad updating.





Annexe :

Studies results summary:

In vitro studies:

Protocol	Test	Result
42CC01.10	Cell Cytotoxicity/Elution – 48 Hour Titration	Noncytotoxic
42HE01.08	Indirect Contact Hemolysis	Nonhemolytic

In vivo studies :

Protocol	Test	Result
32IR01.05	Intracutaneous Reactivity (SAL/CSO/ETOH/PEG)	Negligible Irritant: SAL/CSO/ETOH/PEG
32AS01.09	Acute systemic Toxicity (SAL/CSO/ETOH/PEG)	Non toxic : SAL/CSO/ETOH/PEG
32LL02.01	Murine Local Lymph Node Assay (SAL/DMSO)	Non sensitizer: SAL/DMSO
32PY01.04	Rabbit Pyrogen	Non-pyrogenic

[Handwritten signature]
 Directeur Technique - R&D
 Direction des Affaires Réglementaires
 Approuvé

[Handwritten signature]
 Novartis Vaccines and Diagnostics S.A.
 Vaccins - B. - Biochimie
 Farm. Adm. et Réglementaire
 Gte. Affaires Réglementaires



Buenos Aires, 6 de Junio de 2012

MESA DE ENTRADAS ANMAT

Notifíquese al Laboratorio: *NOVARTIS ARGENTINA S.A.*

en relación al expediente 1-0047-0000-020094-11-3, presentado en un Formulario 12.4

para el producto: FLUXVIR

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos por los siguientes motivos:

Forma Farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE
PROSPECTOS:

Efectos adversos : Aclarar o ampliar parrafo siguiente: " Adicionalmente; los siguientes eventos adversos.....". Cambiar " choque" por "shock anafilactico "

Advertencias: Agregar informacion acerca de embarazo, lactancia y poblacion pediatrica

Características farmacológicas: Agregar item

Leyenda: Quitar numero de certificado (50 161)

Posología: Quitar el parrafo " la seroproteccion..... "

ENSAYOS CLINICOS:

Aguardando respuesta al corte

h
DRA. INÉS BIGNONE
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS
A.N.M.A.T.

Evaluado por Dr./Dra. Villa

Firma y Sello

Maria de los Angeles Villa
Dra. Maria de los Angeles Villa
DEPTO. DE EVALUACION DE
MEDICAMENTOS - A.N.M.A.T.

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS (DEMA)



Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - (C1429DUC)
Buenos Aires - Argentina
☎ (54 11) 4 703-7432
Fax: (54 11) 4 703-7564

Buenos Aires viernes, 08 de junio de 2012

Ministerio de Salud - ANMAT
At. Sra. Perla Tamoni
Mesa de Entradas
S / D

Objeto: Autorización para toma de conocimiento exptes.

De nuestra mayor consideración:

NOVARTIS ARGENTINA S.A., con domicilio legal en Ramallo 1851-CABA (C1429DUC) e inscrita en ese Ministerio por Legajo N° 7209, se dirige a usted con el fin de **autorizar:**

- al Sr. **EZEQUIEL VILA** (DNI 30.860.456) a notificarse por Mesa de Entradas del expediente **20094-11-3** de nuestra empresa y retirar documentación.

Atentamente.

2402 3

"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. Manuel Belgrano"



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Expte.: 1-47-9336/12-5
REF.: Plan de Gestión de Riesgo
FLUXVIR
Laboratorio NOVARTIS ARGENTINA

**Dirección de Evaluación
de Medicamentos**

Dra. Inés Bignone
S-----/-----D

Se ha evaluado el Plan de Gestión de Riesgo de FLUXVIR presentado a fs. 3-7 y el mismo se considera aceptable.

El producto FLUXVIR se encuentra en registro bajo el expediente 1-47-20094/11-3.

Departamento de Farmacovigilancia, ANMAT
Buenos Aires, 7 de Junio de 2012

Adjuntar al Expediente 1-47-20094-11-3

[Signature]
Dra. SILVIA B. BENTANCOURT
Dpto. Farmacovigilancia
A.N.M.A.T.

[Signature]
Dra. ROSA MARIA PAPALE
Dpto. de Farmacovigilancia
A.N.M.A.T.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Signature]
Dra. María de Rosario Vicente
DEPTO. DE EVALUACION DE
MEDICAMENTOS - A.N.M.A.T.

DRA. INÉS BIGNONE
JEFA DPTO. DE FARMACOVIGILANCIA
A.N.M.A.T.



Buenos Aires, 15 de Junio de 2012

MESA DE ENTRADAS ANMAT

Notifíquese al Laboratorio: *NOVARTIS ARGENTINA S.A.*

en relación al expediente 1-0047-0000-020094-11-3, presentado en un Formulario 12.4

para el producto: FLUXVIR

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos por los siguientes motivos:

Forma Farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE

ROTULOS:

Proyecto de rótulos: 0

PROSPECTOS:

Efectos adversos : Aclarar o ampliar parrafo siguiente: " Adicionalmente; los siguientes eventos adversos.....". Cambiar " choque" por "shock anafilactico ".

Advertencias: Agregar informacion acerca de embarazo, lactancia y poblacion pediatrica

Características farmacológicas: Agregar item

Leyenda: Quitar numero de certificado (50 161)

Posología: Quitar el parrafo " la seroproteccion..... "

Proyecto de prospectos: 0

ENSAYOS CLINICOS:

Aguardando respuesta al corte

BM
DRA. INÉS BIGNONE
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS
A.N.M.A.T.

Evaluado por Dr. /Dra *Villa*

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS (DEMA)

Dra. María de Rosario Villa
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS - A.N.M.A.T.





Buenos Aires lunes, 22 de junio de 2012

Ministerio de Salud - ANMAT
At. Sra. Perla Tamoni
Mesa de Entradas
S / D


Objeto: Autorización para toma de conocimiento exptes.

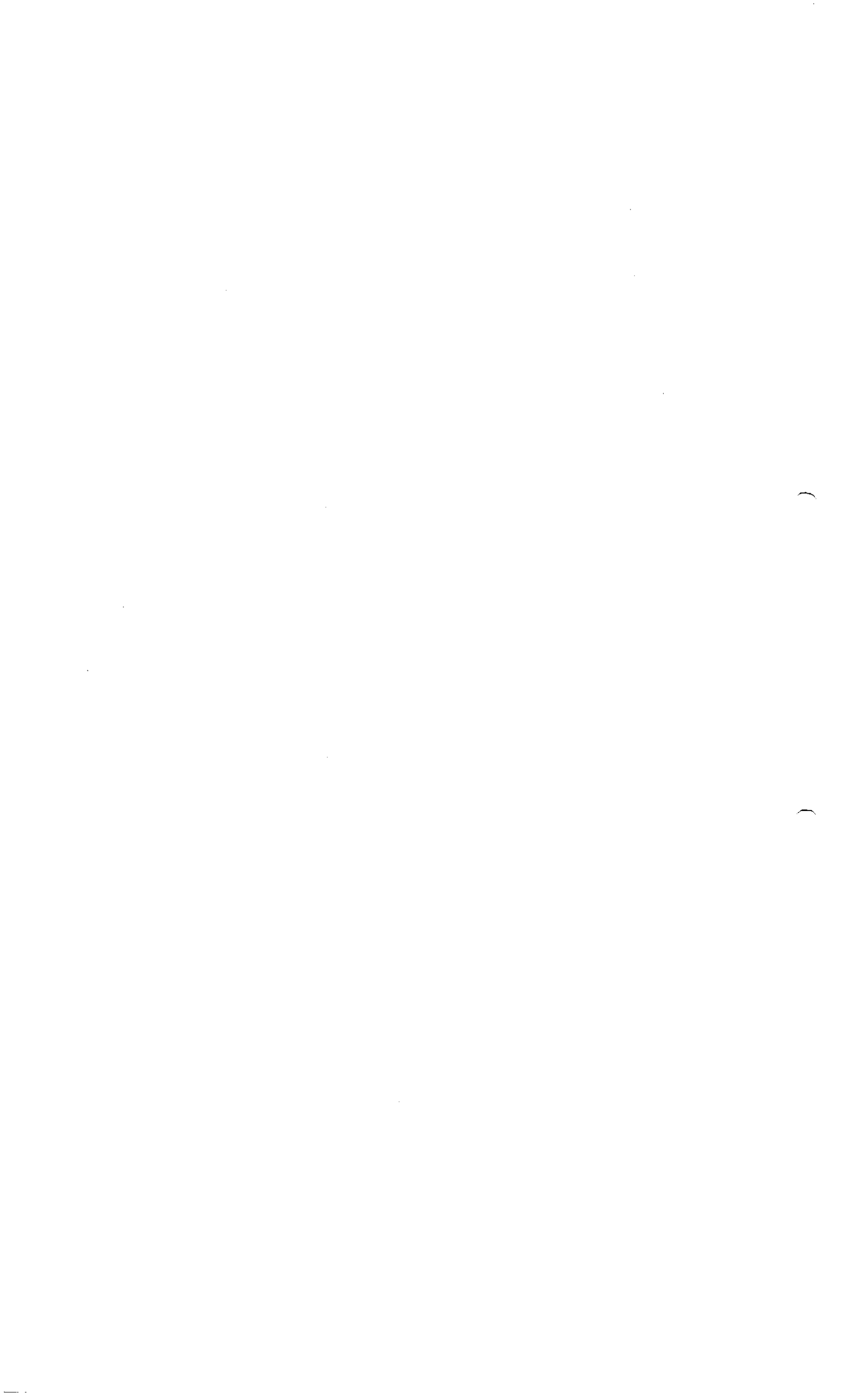
De nuestra mayor consideración:

NOVARTIS ARGENTINA S.A., con domicilio legal en Ramallo 1851-CABA (C1429DUC) e inscrita en ese Ministerio por Legajo N° 7209, se dirige a usted con el fin de **autorizar**:

- a la Sra. **LUCIANA TABOADA** (DNI 32.028.218) a notificarse por Mesa de Entradas del expediente **1-47-20094-11-3** de nuestra empresa y retirar la documentación.

Atentamente.

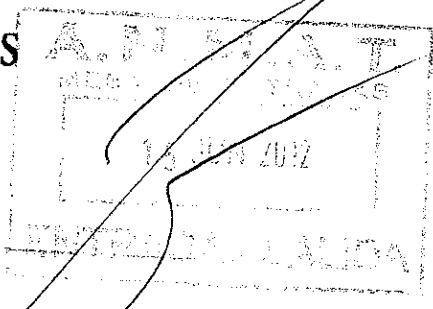

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Ste. Asuntos Regulatorios
Apoderada



4 28ms



NOVARTIS



Junio de 2012

ANMAT
Sr. Director
Dr. Carlos Chiale
S / D

Ref.: Para agregar al expte. N° 1-47-20094-11-3
FLUXVIR®

Novartis Argentina S.A., con domicilio legal en Ramallo 1851 (C1429DUC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires y laboratorio en Fray Justo Sarmiento 2350 (B1636AKJ) Olivos, Pcia. de Buenos Aires, inscripta bajo Legajo N° 677, se dirige al Sr. Director a fin de responder la requisitoria al expediente de la referencia.

Con tal motivo se adjunta proyecto de prospecto con las modificaciones solicitadas.

Sin otro particular, saludamos al Sr. Director muy atentamente.

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

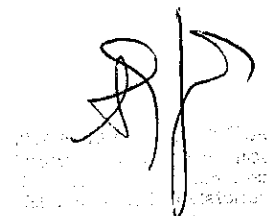
FORMA FARMACEUTICA

Suspensión inyectable en jeringa prellenada.

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

La vacuna se presenta como una suspensión blanquecina.

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







ACCION TERAPEUTICA

Vacuna contra la influenza.Codigo 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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

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.

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.

En ausencia de estudios de cómpatibilidad, 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.

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



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.

Embarazo, Lactancia y Población Pediátrica

No administrar a mujeres embarazadas o en período de lactancia, ni a la población pediátrica.

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.

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.

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



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 de la vacuna anti influenza, antígenos de superficie del virus de la gripe inactivados, con adyuvante MF59C.1: (Fluad®):

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 shock anafiláctico [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.

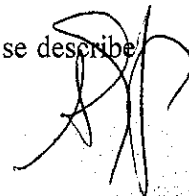
Trastornos neurológicos como encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain Barré [inflamación aguda del sistema nervioso periférico (polineuropatía) resultante principalmente en problemas motores (parálisis)].

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.

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





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° XXXX
® Marca registrada.

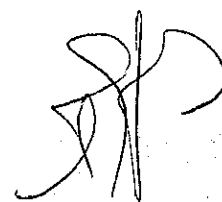
Elaborado en: Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., Via Fiorentina, 1 - 53100 Siena, Italia.

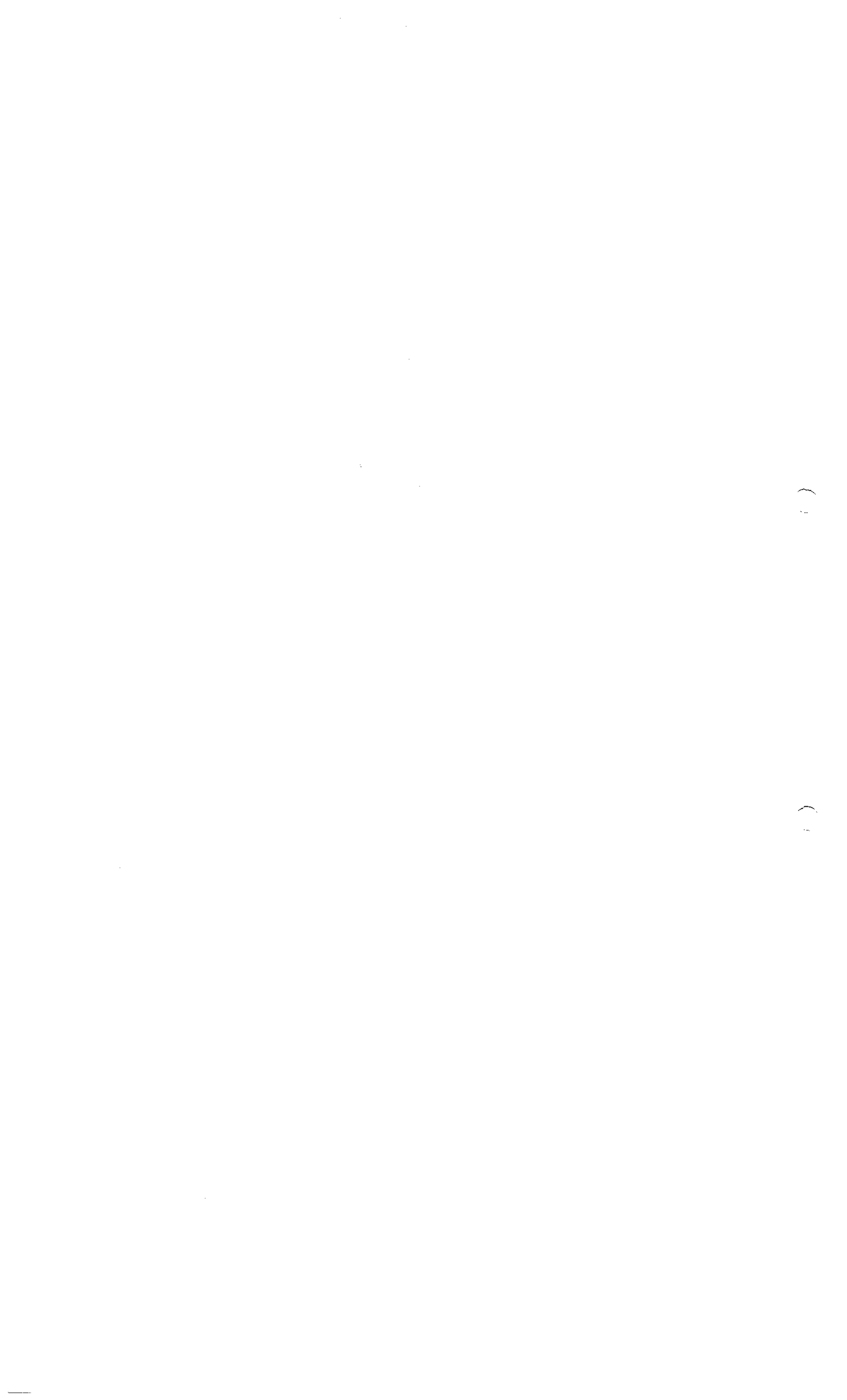
Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851-C1429DUC-Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: Octubre 2010

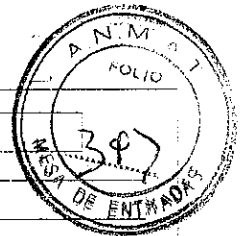
Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.375
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada





DICTAMEN DE ACEPTACION- ASUNTOS JURIDICOS

447



EXPEDIENTE : 1-0047-0000-020094-11-3 ENCUADRE 1.2.4.

LABORATORIO: NOVARTIS ARGENTINA S.A.

PRODUCTO: FLUXVIR

Acreditación de la Representación Legal
No corresponde.

Acreditación de Personería
Se acredita con la documentación conservada en los legajos de esta Dependencia Legal.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).
No corresponde.

Encuadre del trámite
Disposición ANMAT n° 705/05.

Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.
Tomó la intervención de su competencia.

Intervención del I.N.A.M.E.
Tomó la intervención de su competencia.

Intervención del Departamento de Registro:
Tomó la intervención de su competencia.

En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.
No corresponde.

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por el Artículo 5to. inc a) del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado, por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de posición adjunto, como constancia de su intervención.

DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS
Buenos Aires, 26 de julio de 2012

dictamen n° 001495/12

Firma y Sello
Dra. NORA ADELA DONATO
DIRECTORA
Dirección de Asuntos Jurídicos
A.N.M.A.T.





"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4472

BUENOS AIRES, **31 JUL 2012**

Visto el Expediente N° 1-0047-0000-020094-11-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una vacuna denominada FLUXVIR / VACUNA ANTI INFLUENZA ANTIGENOS DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA GRIPE INACTIVADOS CON ADYUVANTE MF59C1, la que será elaborada en Italia.

Que lo solicitado se encuadra en la Disposición ANMAT N° 705/05, la cual se aplica a las tramitaciones de solicitudes de inscripción de vacunas.

Que dicha norma fija los requisitos científicos y técnicos requeridos para acreditar en forma fehaciente la calidad, eficacia y seguridad de las vacunas sometidas al trámite de autorización de comercialización a través de su inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los

Handwritten signature and initials.



CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4472

Decretos 9763/64, 1890/92 y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), en la que informa que: a) el producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente, según consta en su informe; b) el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente; c) el establecimiento de la firma CAIF, demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM) ha tomado la intervención de su competencia emitiendo el informe técnico correspondiente, del cual surge que Fluxvir es una vacuna trivalente contra la influenza, de antígeno de superficie, inactivada, con adyuvante MF59C.1.

Que agrega la mencionada Dirección, que dicha vacuna contiene antígenos de superficie hemaglutinina y neuraminidasa purificados de las tres cepas de virus de la influenza, tipo A (2 cepas) y tipo B (1 cepa), recomendados anualmente para inmunización por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los hemisferios norte y sur.

Handwritten initials: "M" and "R"

Cecilia

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT