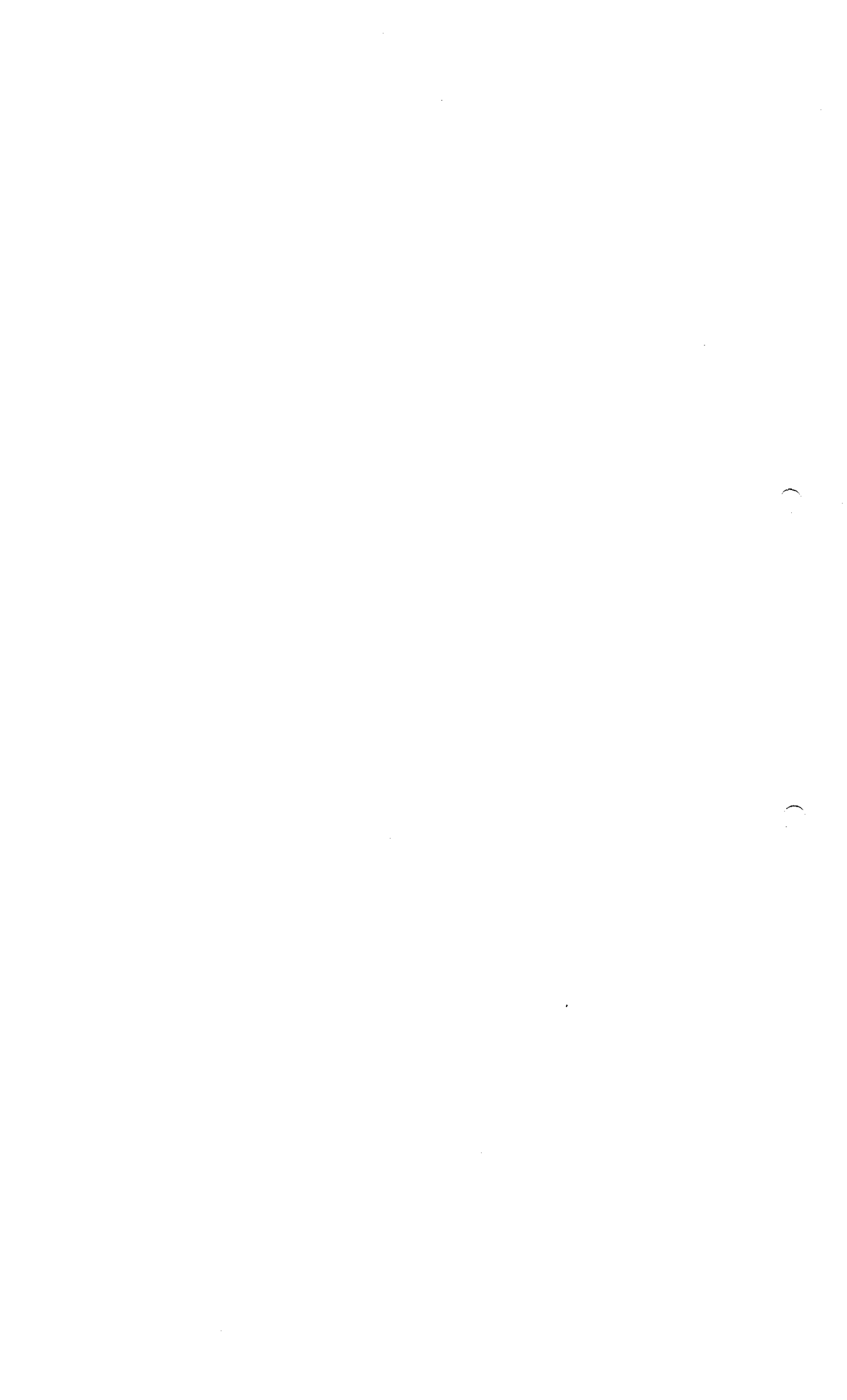


2do cuerpo

1- 47- 1896/07- 5



U8138432553
CLIENTE 748
DOCAORA 583218




Calificación del ensayo:

En este ensayo se calificó el material del contenedor lleno . En la Tabla 17 se presenta un resumen de los resultados de la calificación. Los parámetros de ensayo abordados en esta calificación fueron exactitud, precisión de la medición, precisión del método, límite de cuantificación (LOQ), linealidad, rango y repetibilidad. El límite de detección (LOD) y la robustez no se evaluaron.

Los datos presentados para exactitud, límite de cuantificación (LOQ), linealidad y rango se derivan de experimentos realizados de acuerdo con un anexo del protocolo aprobado. Las muestras de contenedor lleno se consideraron como calificadas con base en los resultados del estudio de calificación original, y el rango de concentraciones de analito evaluado no se extendió a los niveles que podrían presentarse en muestras cuyas concentraciones de agua están cercanas a la especificación máxima del 2.0%.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.


Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.



Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC: 51.525

Tabla 17: Resumen de parámetros evaluados durante la cuantificación de muestra para el procedimiento de control 9110.695: Determinación de humedad por el método de titulación coulométrica de Karl Fischer

| Parámetro calificación | Criterio de aceptación | Resultado de la calificación |
|---|---|---|
| Exactitud | La recuperación porcentual promedio en cada nivel de masa de muestra debe estar entre el 90-110% del contenido de humedad objetivo. | La exactitud fue aceptable en el rango de 368-1201 µg de agua (correspondiente al 75-250% de la masa de muestra típica) |
| Precisión de la medición (Instrumento) | DER % ≤ 2% respecto al promedio de las seis mediciones | La precisión de la medición de la ensayo extendida tuvo una DER del 0.9% |
| Precisión del método (Ensayo) | DER% ≤ 10% respecto al promedio de las seis mediciones | La precisión del método tuvo una DER del 10.0% |
| Límite de cuantificación | El nivel más bajo de masa de muestra que da por resultado una DER ≤ 25% y cumple los criterios de aceptación para exactitud. | El nivel más bajo de masa de muestra con DER% < 25% y exactitud aceptable fue del 75% de la masa de muestra típica de 50 mg. Esto corresponde a 368 µg de agua. |
| Linealidad | Pendiente entre 0.875 y 1.125 Coeficiente de correlación (R) > 0.950 | La pendiente combinada fue de 0.982. El coeficiente de correlación combinado (R) fue de 0.991. |
| Rango | La concentración más baja y más alta del analito con una DER menor al 25% y exactitud aceptable. | El rango de concentración del analito con DER% < 25% y exactitud aceptable fue de 368-1201 µg de agua. |
| Repetibilidad | Para cada uno de tres lotes de producto farmacéutico, la diferencia en el promedio de los tres resultados replicados para cada analista debe ser ±5% respecto al promedio compuesto para los dos analistas. | La diferencia en los promedios de la ensayo expandida de los lotes 1, 2 y 3 fue de 1.7%, 1.9% y 0.1%, respectivamente. |

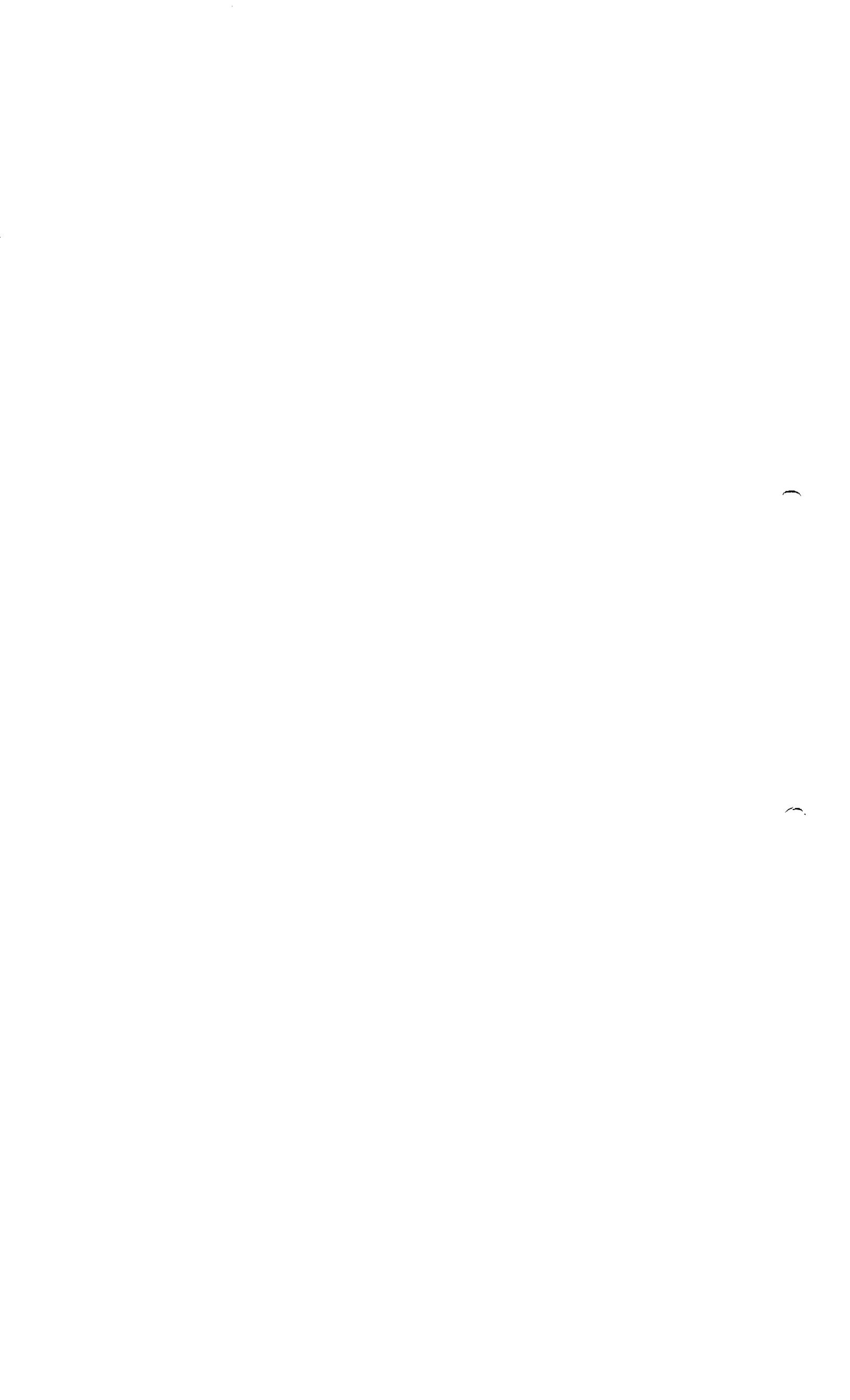
*DER: Desviación estándar relativa

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA BECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. N.º. 51.825



Conclusión:

Se cumplieron los criterios para la precisión de la medición, precisión del método, límite de cuantificación y repetibilidad. La exactitud fue aceptable dentro del rango lineal del ensayo, que se definió como 368-1201 µg de agua (correspondiente a la masa de muestra típica del 75-250%). Con base en estos estudios, las muestras de contenedor lleno que contenían 368-1201 µg de agua resultaron adecuadas para la ensayo de humedad, de acuerdo con el Procedimiento de Control 9110.069.

4.5 Procedimiento de Control 9110.696: Reconstitucion de productos biológicos liofilizados

El Procedimiento de Control (CP) 9110.696 describe una ensayo que se usa para medir el tiempo de reconstitución del producto farmacéutico en el contenedor lleno. La muestra liofilizada se analiza para asegurar que el producto liofilizado sea soluble después de la reconstitución con un diluyente estéril. El ensayo de restauración se usa como medida cualitativa de la aceptabilidad del producto.

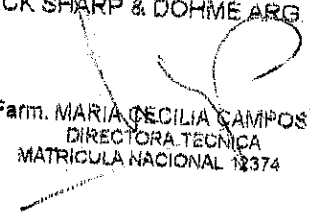
Validación del ensayo:

Históricamente, los parámetros de validación típicos no han sido evaluados para este ensayo. En lugar de eso, se ha certificado que los tiempos de reconstitución para las muestras de contenedor lleno de un producto farmacéutico estén dentro de los límites de desempeño aceptable, documentados para otros productos de vacunas liofilizadas (<120 segundos).

Calificación del ensayo:

El material de contenedor lleno se calificó. En la [Tabla 3.2.P.5.3.5-zóster: 1] se proporciona un resumen de los resultados de la calificación. Los parámetros de ensayo abordados fueron la precisión del método y la repetibilidad. La especificidad, exactitud, precisión inter-ensayo, límite de detección (LOD), límite de cuantificación (LOQ), robustez, linealidad y rango no se evaluaron durante esta validación de ensayo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC


Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

48

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

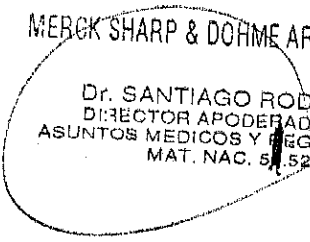

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51525



Tabla 18: Resumen de los parámetros evaluados durante la calificación de muestra para el Procedimiento de Control 9110.696: Restauración de productos biológicos liofilizados

| Parámetro de calificación | Criterio de aceptación | Resultados de la calificación |
|-----------------------------|---|---|
| Precisión del método | El tiempo de reconstitución para cada una de seis muestras de un lote de producto farmacéutico, medido por un analista debe ser ± 30 s del promedio de las seis mediciones. | El tiempo de reconstitución promedio para seis muestras de un lote, medido por un analista fue de 10 s. Cada medición individual fue de 10 s. Estos resultados cumplieron el criterio de aceptación para la precisión del método. |
| Repetibilidad | Por cada lote de producto farmacéutico, la diferencia en los valores promedio de determinaciones por triplicado de cada uno de dos analistas debe ser ± 30 s. | Para cada uno de los tres lotes de vacuna zóster, la diferencia en los valores promedio de determinaciones por triplicado de cada uno de dos analistas fue 0 s. Esta diferencia satisfizo el criterio de aceptación para repetibilidad. |

Conclusión:

Todos los criterios de aceptación se cumplieron como se especificó en el protocolo de calificación. El contenedor lleno de vacuna zóster está calificado para la ensayo por el CP 9110.696.

4.6 Procedimiento de Control 9110.736: Cuantificación de albúmina sérica bovina residual en vacunas a granel de virus vivo por Inmunoensayo enzimático

La cantidad de albúmina sérica bovina (BSA) presente en el contenedor lleno se calcula a partir del contenido de albúmina sérica bovina de la vacuna a granel entrante. Las vacunas a granel han sido calificadas exitosamente en este ensayo validado. Como la concentración de albúmina sérica bovina del contenedor lleno es un parámetro calculado, la validación no es significativa en el contexto de la ensayo del contenedor lleno.

4.7 Ensayos farmacéuticas, Procedimiento Normalizado de Operación 224-388: Operación del medidor de pH Accumet AB15

El Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) 224-388 describe una ensayo para medir el pH de contenedores llenos.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51629



Validación del ensayo:

En la validación de la ensayo para determinación de pH se usó M-M-R™ II¹ y como material albúmina sérica humana (HSA) en contenedor lleno. Se analizaron los parámetros de ensayo: exactitud relativa, precisión del método y repetibilidad. La precisión intra-ensayo, la precisión inter-ensayo, el límite de detección (LOD), el límite de cuantificación (LOQ), la linealidad, rango, especificidad y robustez no se evaluaron durante esta validación de ensayo. En la Tabla 19 se proporciona un resumen de los parámetros de ensayo, los criterios de aceptación y los resultados de la validación.

Tabla 19: Resumen de los parámetros de ensayo, criterios de aceptación y resultados de la validación para el Procedimiento Normalizado de Operación 224-388: Operación del medidor de pH Accument AB15

| Parámetro de validación | Criterio de aceptación | Resultado de la validación |
|--|--|--|
| Exactitud relativa <i>(Efecto de la concentración)</i> | La diferencia en las mediciones de pH de muestras reconstituidas en el 75%, 100% o 125% del volumen especificado por el método debe ser ≤ 0.1 unidad de pH. | Diferencia máxima = 0.02 unidades de pH. |
| Precisión del método | Los resultados individuales obtenidos de la medición del pH de seis muestras equivalentes deben situarse en ± 0.1 unidades de pH del promedio de todos los resultados. | El promedio de seis muestras equivalentes, medidas por un analista fue 6.47, y los resultados individuales se situaron dentro de 0.02 unidades de pH del valor promedio. |
| Repetibilidad | La diferencia en los resultados promediados para preparaciones duplicadas de cada uno de tres lotes de material evaluado por dos analista debe ser $< 20\%$ del rango de especificación. Para este producto (M-M-R™ II), con un rango de especificación de 6.2-6.8, la diferencia en el promedio obtenido de cada lote debe ser menor a 0.12 unidades de pH. | Las diferencias fueron de 0.01, 0.01 y 0.02 unidades de pH para los tres lotes. |

¹ M-M-R es una marca registrada de Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU. y es una vacuna trivalente.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

50

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 81.525



Calificación del ensayo:

El material del contenedor lleno se calificó en este ensayo. En la Tabla 20 se muestra un resumen de los resultados. Los parámetros de ensayo abordados fueron la precisión del método y la repetibilidad. La especificidad, exactitud, precisión inter-ensayo, límite de detección (LOD), límite de cuantificación (LOQ), robustez, linealidad y rango no se evaluaron durante esta validación de ensayo.

Tabla 20: Resumen de los parámetros evaluados durante la calificación de muestra para el Procedimiento Normalizado de Operación 224-388: Operación del medidor de pH Accumet AB15

| Parámetro de calificación | Criterio de aceptación | Resultados exactos |
|-----------------------------|--|--|
| Precisión del método | Los resultados individuales obtenidos de las mediciones de pH de seis muestras equivalentes deben situarse en ± 0.1 unidad de pH del valor promedio. | El promedio de seis lecturas de pH medidas por un analista fue de 6.9 y la desviación estándar fue de 0.0. Cada medición individual cumplió con el criterio de aceptación. |
| Repetibilidad | Para cada lote, la diferencia en promedios entre los analistas debe ser ± 0.2 unidades de pH. | Para cada lote, la diferencia en promedios entre los analistas fue de 0.0 unidades de pH. Esta cumplió con el criterio de aceptación. |

Conclusión:

Se cumplieron todos los criterios de aceptación, como se especificó en el protocolo de calificación. El contenedor lleno de vacuna zóster está calificado para usarse en la ensayo del PNO 224-388.

5) CONSISTENCIA DE LA PRODUCCION

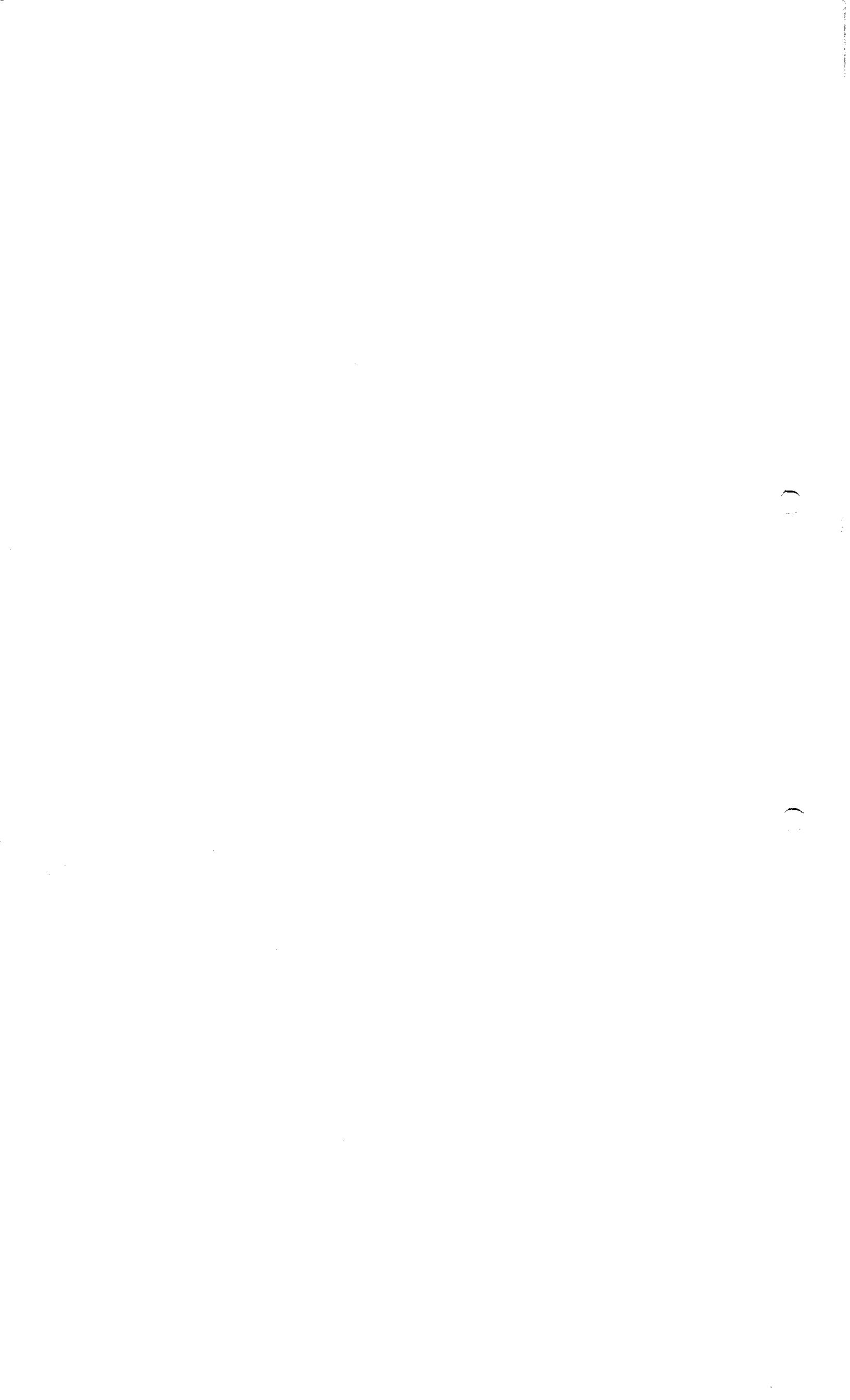
5.1 Análisis por lotes

Los detalles sobre los lotes de contenedor lleno de vacuna zóster, para los cuales se proporcionan datos del análisis de lote, se resumen en la Tabla 21. Estos lotes incluyen lotes clínicos cruciales, para estabilidad y para validación de proceso. Los detalles acerca de los lotes de contenedor lleno con ProQuad™ usados para establecer la consistencia clínica se resumen en la Tabla 22.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA DECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 511525





Restricted
Confidential
limited access

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Los resultados de la ensayo de liberación en los lotes de contenedores llenos con vacuna zóster se proporcionan desde la Tabla 23 hasta la Tabla 31. Los resultados de la ensayo de liberación de los lotes de contenedores llenos con ProQuad™ usados para establecer la consistencia clínica se resumen en la Tabla 32.

¹ ProQuad es una marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU. y es una vacuna cuadrivalente

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

52

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.528

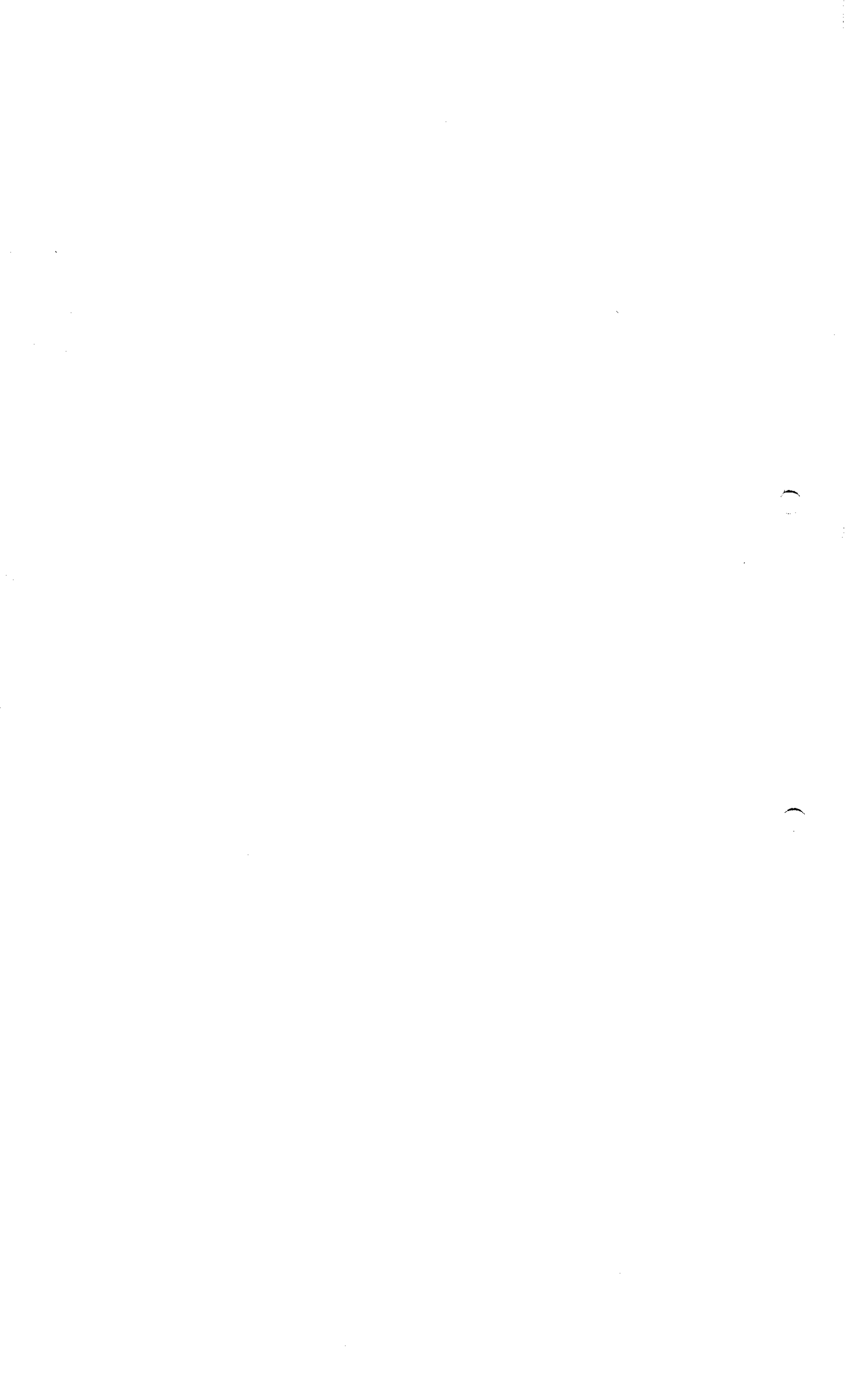


Tabla 21: Lotes de contenedor lleno con vacuna zóster

| Nombre del lote | Número de lote de llenado/(Lote añejado si aplica) ^a | Lote clínico | Protocolo clínico | Fecha de llenado | Lote(s) de vacuna a granel |
|---|---|------------------|-----------------------|------------------|----------------------------|
| Lote de desarrollo clínico 1998 | 0500823 | 1536/W-E 046 | 004, 049 ^b | 08-may-1998 | 2052777 |
| Lote de desarrollo clínico 1998 | 0500824 | 1536/W-E 047 | 004 | 08-may-1998 | 2052778 |
| Lote de desarrollo clínico 1998 | 0500825 | 1537/W-E 048 | 004, 005 | 08-may-1998 | 2052779 |
| Lote para desarrollo clínico añejado 1998 | 0500823/(0500853) | 1553/W-E 462 | 004 | 08-may-1998 | 2052777 |
| Lote para desarrollo clínico añejado 1998 | 0500824/(0500854) | 1554/W-E 463 | 004 | 08-may-1998 | 2052778 |
| Lote para desarrollo clínico añejado 1998 | 0500825/(0500855) | 1555/W-E 464 | 004 | 08-may-1998 | 2052779 |
| Lote para validación de proceso 1998 | 0500873 | N/A ^c | N/A | 24-jun-1998 | 2052777 |
| Lote para validación de proceso 1998 | 0500874 | N/A | N/A | 01-jul-1998 | 2052778 |
| Lote para validación de proceso 1998 | 0500875 | N/A | N/A | 06-jul-1998 | 2052779 |
| Lote para desarrollo clínico añejado 1998 (lote derivado PV) ^d | 0500873/(0500888) | 1562/W-E 471 | 004 | 24-jun-1998 | 2052777 |
| Lote para desarrollo clínico añejado 1998 (lote derivado PV) | 0500874/(0500889) | 1563/W-E 472 | 004 | 01-jul-1998 | 2052778 |
| Lote para desarrollo clínico añejado 1998 (lote derivado PV) | 0500875/(0500890) | 1564/W-E 473 | 004 | 06-jul-1998 | 2052779 |
| Lote para desarrollo clínico añejado 1999 (lote derivado PV) | 0500873/(0500989) | 1588/W-G 479 | 004 | 24-jun-1998 | 2052777 |
| Lote para desarrollo clínico añejado 1999 (lote derivado PV) | 0500874/(0500990) | 1589/W-G 480 | 004 | 01-jul-1998 | 2052778 |
| Lote para desarrollo clínico añejado 1999 (lote derivado PV) | 0500875/(0500991) | 1590/W-G 481 | 004 | 06-jul-1998 | 2052779 |
| Lote para desarrollo clínico 2003 1 ml | BWO035000002 | N/A ^e | 009 | 28-may-2003 | 2095092 |
| Lote para desarrollo clínico 2003 | BWO035000004 | N/A ^f | N/A ^f | 28-may-2003 | 2095905 |
| Lote para desarrollo clínico 2003 | BWO035000005 | N/A ^e | 009 | 28-may-2003 | 2095905 |

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 51.528

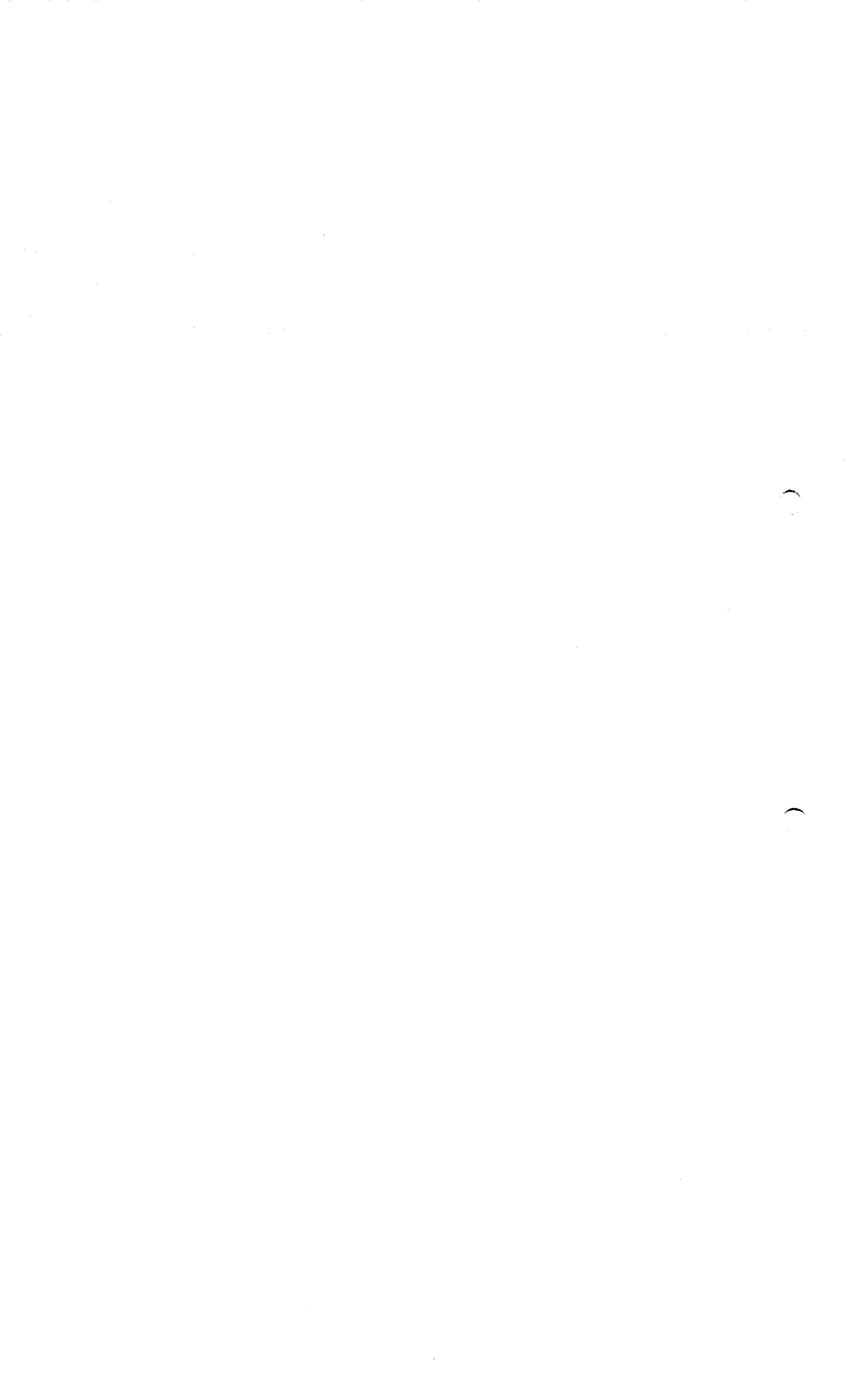


Tabla 21 (Cont.): Lotes de contenedor lleno con vacuna zóster

| Nombre del lote | Número de lote de llenado/(Lote añejado si aplica) ^a | Lote clínico | Protocolo clínico | Fecha de llenado | Lote(s) de vacuna a granel |
|--|---|--------------|-------------------|------------------|-------------------------------|
| Lote de estudio de estabilidad formal 2003 | V211HLS005E001 | N/A | N/A | 20-ago-2003 | 2095905 |
| Lote de estudio de estabilidad formal 2003 | V211HLS005E002 | N/A | N/A | 21-ago-2003 | 2095092 |
| Lote de estudio de estabilidad formal 2003 | V211HLS005E003 | N/A | N/A | 28-ago-2003 | 2076922 |
| Lote para validación de proceso 2004 | 0650859 | N/A | N/A | 24-ago-2004 | 2095092 2081435 2098886 |
| Lote para validación de proceso 2004 | 0650860 | N/A | N/A | 30-ago-2004 | 2095092 2087404 2095905 |
| Lote para validación de proceso 2004 | 0650861 | N/A | N/A | 07-sep-2004 | 2098886 2095905 2076837 |

^aPorciones de algunos lotes de contenedor lleno se "añejaron" por incubación a 2-8°C por 3 meses, para reducir la potencia del virus de varicela-zóster antes de usarse en estudios clínicos. Después de la incubación se asignaron nuevos números de lote. En los casos de lotes añejados, se proporcionan los números de lote originales de contenedor lleno, así como los nuevos números de lote asignados.

^bEste protocolo es un protocolo clínico de VARIVAX™₂.

^cN/A: No aplica

^dLote derivado PV: Los lotes con esta designación representan una porción añejada de un lote para validación de proceso de 1998. Diferentes porciones de cada lote para validación de proceso de 1998 se añejaron en dos ocasiones diferentes (1998, 1999) a fin de preparar el lote para desarrollo clínico añejado que se indica.

^eEl protocolo 009 fue un estudio ciego. El número de lote clínico cambió cada vez que el producto se enviaba a la clínica; en consecuencia, el número de lote clínico era irrelevante al momento de rastrear datos. En su lugar, se usó el número de llenado para rastrear los datos.

^fEl lote para desarrollo clínico 2003 número BWO035000004 no se ha usado en un estudio clínico, pero podría usarse en un futuro estudio clínico.

²VARIVAX es una marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. 54 MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 51.523



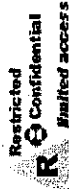


Tabla 22: Lotes para consistencia clínica de contenedores llenos con ProQuad™

| Nombre del lote | Lote de manufactura/llenado | Lote clínico | Fecha de llenado | Protocolo clínico | Lote de vacuna a granel | | | |
|------------------------------|-----------------------------|----------------|------------------|-------------------|-------------------------|---------|---------|----------|
| | | | | | Sarampión | Paperas | Rubeola | Varicela |
| Lote de consistencia clínica | 0501015 | 1592W- G698 | 11-oct-1999 | ProQuad™ 012 | 2059166 | 2041512 | 2044545 | 2052777 |
| Lote de consistencia clínica | 0501016 | 1593W- G699 | 15-oct-1999 | ProQuad™ 012 | 2060061 | 2060737 | 2049541 | 2052778 |
| Lote de consistencia clínica | 0501017 | 1594W- G700 | 26-oct-1999 | ProQuad™ 012 | 2061953 | 2060736 | 2049542 | 2052779 |

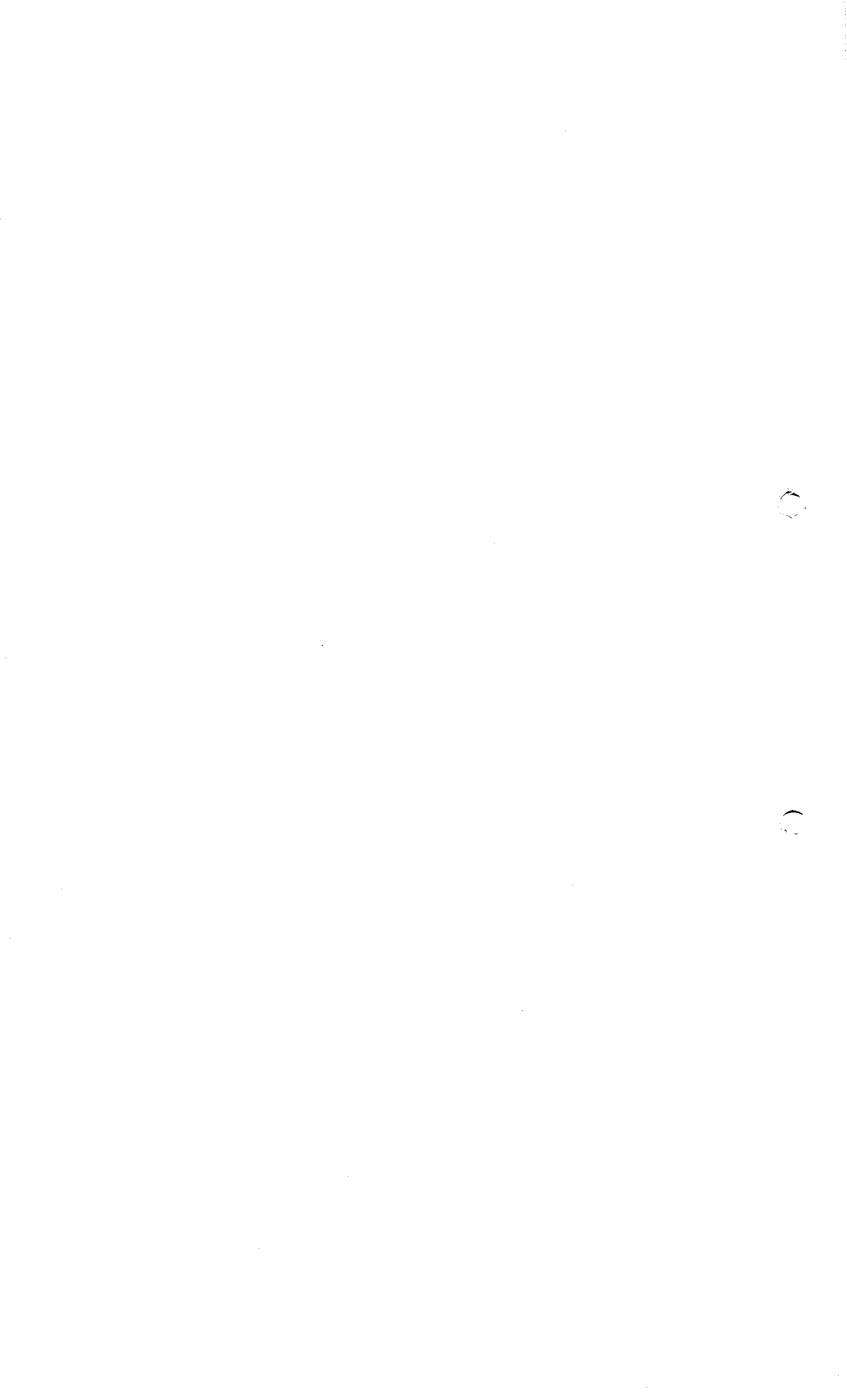
MERCK SHARP & DOHME ARG INC

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.



DR. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 1.525

Famr. MARIA DECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

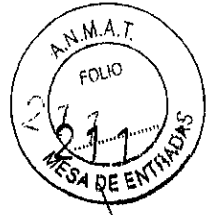


Identical access

Desarrollo clínico de 1998

| Resultados para el lote | |
|--|--|
| 03 | 0500824 0500825 |
| Sin crecimiento | |
| Sin crecimiento | |
| Liofilizado | |
| compacto, Pellet | blanco, Pellet |
| compacto, cristalino | compacto, cristalino |
| 10 s | 10 s |
| 7.0 | 7.0 |
| 0.69% | 0.91% |
| Sin crecimiento | |
| 90% en el título | Reducción $\geq 90\%$ en el título |
| 125,000 UFP/ml | 101,000 UFP/ml |
| pérdida de peso "no específica para un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para un producto" |

Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525



C

C

Tabla 23 (Cont.): Resultados de la ensayo de liberación en lotes de desarrollo clínico de 1998

| Etapa/Ensayo | Especificación | Procedimiento | Resultados para el lote | | |
|---------------------------------|--|---------------|--|--|--|
| | | | 0500823 | 0500824 | 0500825 |
| Contenedor lleno (Cont.) | | | | | |
| Seguridad general - Ratón | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | CP 9110.002 | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |
| Albúmina sérica bovina | <1 µg/ml* | Por cálculo | 0.7 µg/ml | 0.5 µg/ml | 0.4 µg/ml |

*CP: Procedimiento de control

**N/A: No aplica

*Tiempo de reconstitución basado en el ensayo de restauración

*PNO: Procedimiento normalizado de operación

*Subsecuentemente identificado como Procedimiento normalizado de operación 224-388.

*UFP: Unidades formadoras de placa

*Refleja la especificación al momento de la manufactura del lote: la especificación se modificó subsecuentemente

*Refleja la especificación al momento de la manufactura del lote: la especificación se modificó subsecuentemente a ≤1 µg/ml

La albúmina sérica bovina (BSA) en contenedor lleno se calcula con base en los niveles medidos de BSA en la vacuna a granel entrante (determinados de acuerdo con el CP 9110.736), el factor de dilución de la **MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.** para el llenado, el volumen de reconstitución del pellet liofilizado combinado (0.03 ml) y el diluyente estéril (0.7 ml).

FARRI, MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULACIONES
MAT. NAC. 51.525





Tabla 24: Resultados de la ensayo de liberación en lotes añejados de desarrollo clínico de 1998

| Etapas/Ensayo | Especificación | Procedimiento de control | Resultados para el lote | |
|---|---|--------------------------|---|---|
| | | | 0500853 ^a | 0500854 ^a |
| Contenedor lleno | | | | |
| Humedad | ≤2.00% | 9110.695 | 0.70% | 0.78% |
| Titulación de infectividad de varicelab | Para información | 9110.551 | 76.300 UFP/ml | 86.800 UFP/ml |
| Seguridad general - Cobayo | Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | 9110.002 | Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |
| Seguridad general - Raton | Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | 9110.002 | Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |

^a Los lotes 0500853, 0500854 y 0500855 se asignaron a las porciones de los lotes 0500823, 0500824 y 0500825, respectivamente, que fueron incubadas a 2-8°C por 3 meses para reducir la potencia del virus de varicela-zóster. El ensayo seleccionado se llevó a cabo en muestras de porciones incubadas de estos lotes. Consultar en los resultados de la ensayo de liberación para los lotes "padre" 0500823, 0500824 y 0500825.

^b Los resultados presentados para los lotes 0500853, 0500854 y 0500855 se derivan del punto temporal de 3 meses de un estudio de estabilidad independiente a 2-8°C, realizado en los lotes "padre" 0500823, 0500824 y 0500825, respectivamente.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Calle Urquiza 1010, Córdoba, Argentina

[Handwritten Signature]

FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 1234

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525

AN.M.A.T.
FOLIO
213
MESA DE ENTRADAS

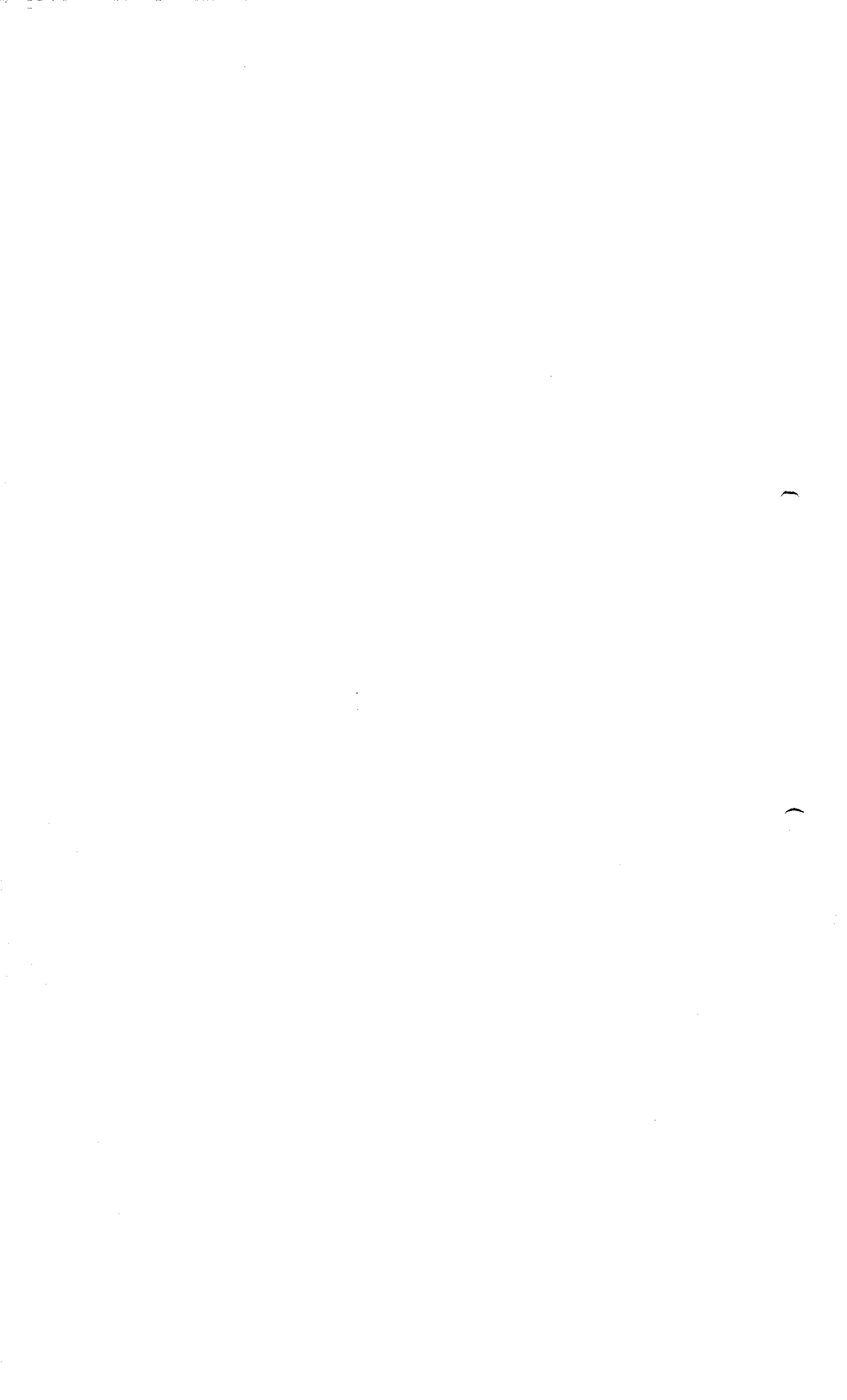


Tabla 25: Resultados de la ensayo de liberación en lotes para validación de proceso de 1998

| Etapas/Ensayo | Especificación | Procedimiento | Resultados para el lote | |
|---------------------------------------|--|---|--|--|
| | | | 0500873 | 0500874 |
| Granel formulado final | | | | 0500875 |
| Estabilidad | Sin crecimiento | CP 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Contenedor lleno | | | | |
| Forma | Liofilizado | N/A ^b | Liofilizado | Liofilizado |
| Color/Apariencia | Pellet blanco compacto, cristalino | N/A | Pellet blanco, compacto, cristalino | Pellet blanco, compacto, cristalino |
| Tiempo de reconstitución ^c | ≤120 s | CP 9110.696 | 30 s | 30 s |
| pH | 6.8-7.2 | PNO ^d 150-F-106 ^e | 7.0 | 7.0 |
| Humedad | ≤2.00% | CP 9110.695 | 0.75% | 0.70% |
| Estabilidad | Sin crecimiento | CP 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Identidad varicela | Reducción de ≥90% en el título con fluido de ascitis específico anti-varicela | CP 9110.551 | Reducción ≥90% en el título | Reducción ≥90% en el título |
| Titulación de inactividad de varicela | ≥2700 UFP/ml ^b | CP 9110.551 | 126.000 UFP/ml | 163.000 UFP/ml |
| Seguridad general - cobayos | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | CP 9110.002 | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |
| Seguridad general - Ratón | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | CP 9110.002 | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |
| Albumina sérica bovina | <1 µg/ml ^b | Por cálculo ^f | 0.7 µg/ml | 0.4 µg/ml |

^aCP: Procedimiento de control ^bN/A: No aplica

^cTiempo de reconstitución basado en el ensayo de restauración ^dPNO: Procedimiento normalizado de operación

^eSubsecuentemente identificado como Procedimiento normalizado de operación 224-388.

^fUFP: Unidades formadoras de placa

^gRefleja la especificación al momento de la manufactura del lote: la especificación se modificó subsecuentemente a 51 µg/ml

^hLa albúmina sérica bovina (BSA) en el contenedor lleno se calcula con base en los niveles medidos de BSA en la vacuna a granel entrante (determinados de acuerdo con el CP 9110.736), el factor de dilución de la vacuna a granel para el llenado, el volumen de reconstitución del pellet liofilizado combinado (0.03 ml) y el diluyente estéril (0.7 ml).

FIRME: MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
DR. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51 825

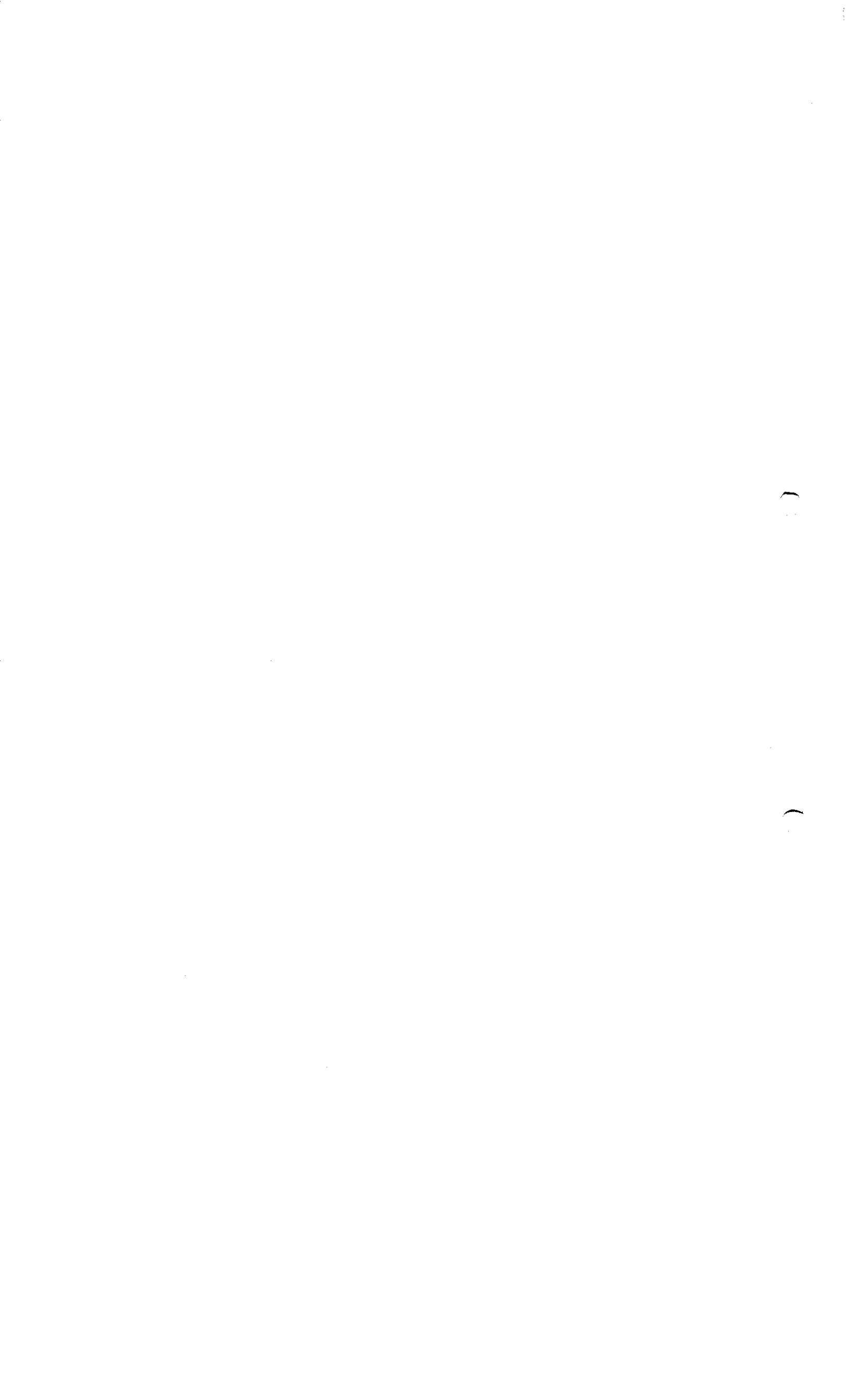


Tabla 26: Resultados del ensayo de liberación en lotes para desarrollo clínico añejados de 1998 (Lote para validación de proceso)

| Etapas/Ensayo | Especificación | Procedimiento | Resultados para el lote | |
|---|--|---|--|--|
| | | | 0500888 ^a | 0500890 ^a |
| Contenedor lleno | | | | |
| Color/Apariencia ^b | Pellet blanco compacto, cristalino | N/A ^c | Pellet blanco, compacto, cristalino | Pellet blanco, compacto, cristalino |
| Tiempo de reconstitución ^d | ≤120 s | CP- 9110.696 | 5 s | 13 s |
| pH ^e | 6.8-7.2 | PNO ^f 160-I-106 ^g | 6.9 | 7.0 |
| Humedad ^h | ≤2.00% | CP 9110.695 | 0.70% | 1.82% |
| Estabilidad ⁱ | Sin crecimiento | CP 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Identidad varicela ^j | Reducción de ≥90% en el título con fluido de ascitis específico anti-varicela | CP 9110.551 | Reducción ≥90% en el título | Reducción ≥90% en el título |
| Titulación de infectividad de varicela ^k | Para información | CP 9110.551 | 57,000 UFP/ml | 67,000 UFP/ml |
| Seguridad general - cobayos | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | CP 9110.002 | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |
| Seguridad general - Ratón | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | CP 9110.002 | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |
| Albumina sérica bovina ^l | <1 µg/ml ^m | Por cálculo ⁿ | 0.7 µg/ml | 0.4 µg/ml |

^aLos lotes 0500888, 0500889 y 0500890 fueron asignados a porciones de los lotes 0500873, 0500874 y 0500875, respectivamente, que se incubaron a 2-8°C por 3 meses para reducir la potencia del virus de varicela-zóster. El ensayo seleccionado se llevó a cabo en las porciones incubadas de estos lotes. ^mLos resultados presentados para los lotes 0500888, 0500889 y 0500890 se derivan de un estudio de estabilidad independiente realizado en los lotes "padre" 0500873, 0500874 y 0500875, respectivamente. Los resultados reflejan las potencias de las muestras para estabilidad, después de incubación a 2-8°C por 3 meses.

ⁿN/A: No aplica ^oTiempo de reconstitución basado en el ensayo de restauración

^pCP: Procedimiento de control ^qPNO: Procedimiento normalizado de operación

^rSubsecuentemente identificado como Procedimiento normalizado de operación 224-388.

^sLos resultados presentados para los lotes 0500888, 0500889 y 0500890 se derivan de la ensayo de liberación realizada en los lotes "padre" 0500873, 0500874 y 0500875, respectivamente.

^tUFP: Unidades formadoras de placa ^uRefleja la especificación al momento de la manufactura del lote: la especificación se modificó subsecuentemente a 51 µg/ml

^vLa albumina sérica bovina (BSA) en contenedor lleno se calcula con base en los niveles medidos de BSA en la vacuna a granel entrante (determinados de acuerdo con el CP 9110.736), el factor de dilución de la vacuna a granel para el llenado, el volumen de reconstitución del pellet liofilizado combinado (0.03 ml) y el diluyente estándar (0.7 ml).

F.ª M.ª MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
DR. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525

A.N.M.A.T.
FOLIO
215
MESA DE ENTRADAS

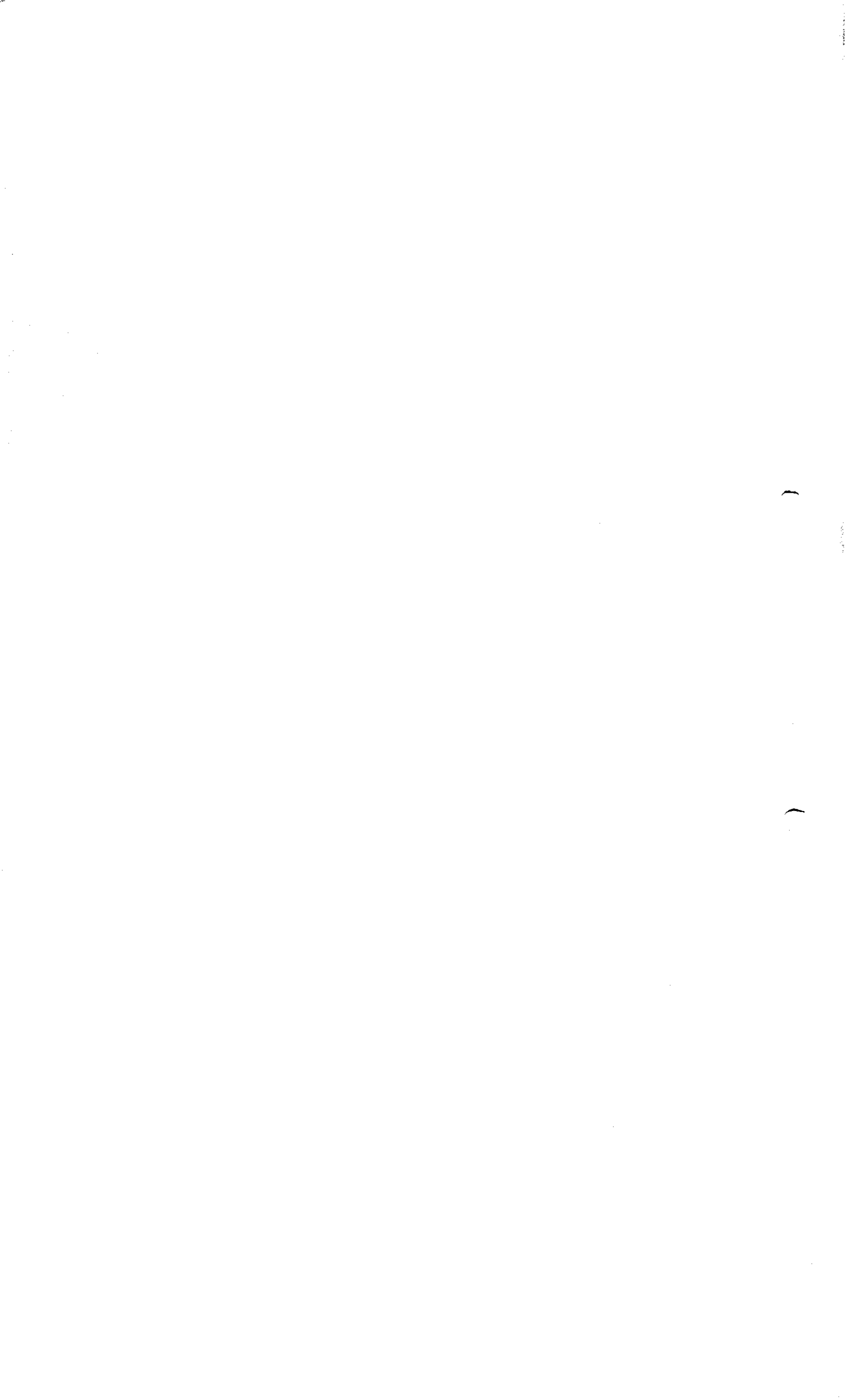


Tabla 27: Resultados de la ensayo de liberación en lotes para desarrollo clínico añejados de 1999 (lote para validación del proceso)

| Etapal/Ensayo | Especificación | Procedimiento | Resultados para el lote | |
|--|--|---|--|--|
| | | | 0500989 ^a | 0500991 ^a |
| Granel formulado final | | | | |
| Esterilidad ^b | Sin crecimiento | CP ^c 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Contenedor lleno | | | | |
| Forma | Liofilizado | N/A ^d | Liofilizado | Liofilizado |
| Color/Apariencia | Pellet blanco compacto, cristalino | N/A | Pellet blanco, compacto, cristalino | Pellet blanco, compacto, cristalino |
| Tiempo de reconstitución ^e | ≤120 s | CP 9110.696 | 5 s | 5 s |
| pH | 6.8-7.2 | PNO ^f 160-I-106 ^g | 7.1 | 7.1 |
| Humedad | ≤2.00% | CP 9110.695 | 0.85% | 0.83% |
| Esterilidad | Sin crecimiento | CP 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Identidad varicela ^h | Reducción de ≥90% en el título con fluido de ascitis específico anti-varicela | CP 9110.551 | Reducción ≥90% en el título | Reducción ≥90% en el título |
| Titulación de infectividad de varicela | ≥2700 UFP ^h /ml | CP 9110.551 | 44,000 UFP/ml | 51,100 UFP/ml |
| Seguridad general - cobayos | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | CP 9110.002 | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |
| Seguridad general - Ratón | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | CP 9110.002 | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.523



**Tabla 27 (Cont.): Resultados de la ensayo de liberación en lotes para desarrollo clínico añejados de 1999
 (Derivados de lote para validación del proceso)**

| Etapa/Ensayo | Especificación | Procedimiento | Resultados para el lote | |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|
| | | | 0500989 ^a | 0500991 ^a |
| Contenedor lleno (Cont.) | | | | |
| Albumina sérica bovina ^b | <1 µg/ml ^c | Por cálculo ^d | 0.7 µg/ml | 0.4 µg/ml |

^a Los lotes 0500989, 0500990 y 0500991 fueron asignados a porciones de los lotes 0500873, 0500874 y 0500875, respectivamente, que se incubaron a 2-8°C por 3 meses para reducir la potencia del virus de varicela-zóster. La ensayo indicada se llevó a cabo en las porciones incubadas de estos lotes. Consultar en la [Tabla 3.2.P.5.4-zóster: 5] los resultados de la ensayo de liberación de los lotes "padre" 0500873, 0500874 y 0500875.

^b Los resultados presentados para los lotes 0500989, 0500990 y 0500991 se derivan de la ensayo de liberación realizada en los lotes "padre" 0500873, 0500874 y 0500875, respectivamente.

^c CP: Procedimiento de control

^d N/A: No aplica

^e Tiempo de reconstitución basado en el ensayo de restauración

^f PNO: Procedimiento normalizado de operación

^g Subsecuentemente identificado como Procedimiento normalizado de operación 224-388.

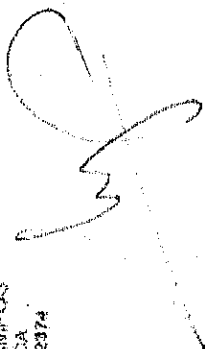
^h JFP: Unidades formadoras de placa

ⁱ Refleja la especificación al momento de la manufactura del lote: la especificación se modificó subsecuentemente

^j Refleja la especificación al momento de la manufactura del lote: la especificación se modificó subsecuentemente a ≤1 µg/ml

^k La albumina sérica bovina (BSA) en contenedor lleno se calcula con base en los niveles médicos de BSA en la vacuna a granel entrante (determinados de acuerdo con el CP 9110.736), el factor de dilución de la vacuna a granel para el llenado, el volumen de reconstitución del pellet liofilizado combinado (0.03 ml) y el diluyente estéril (0.7 ml).
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA NACIONAL 12374



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 51 525



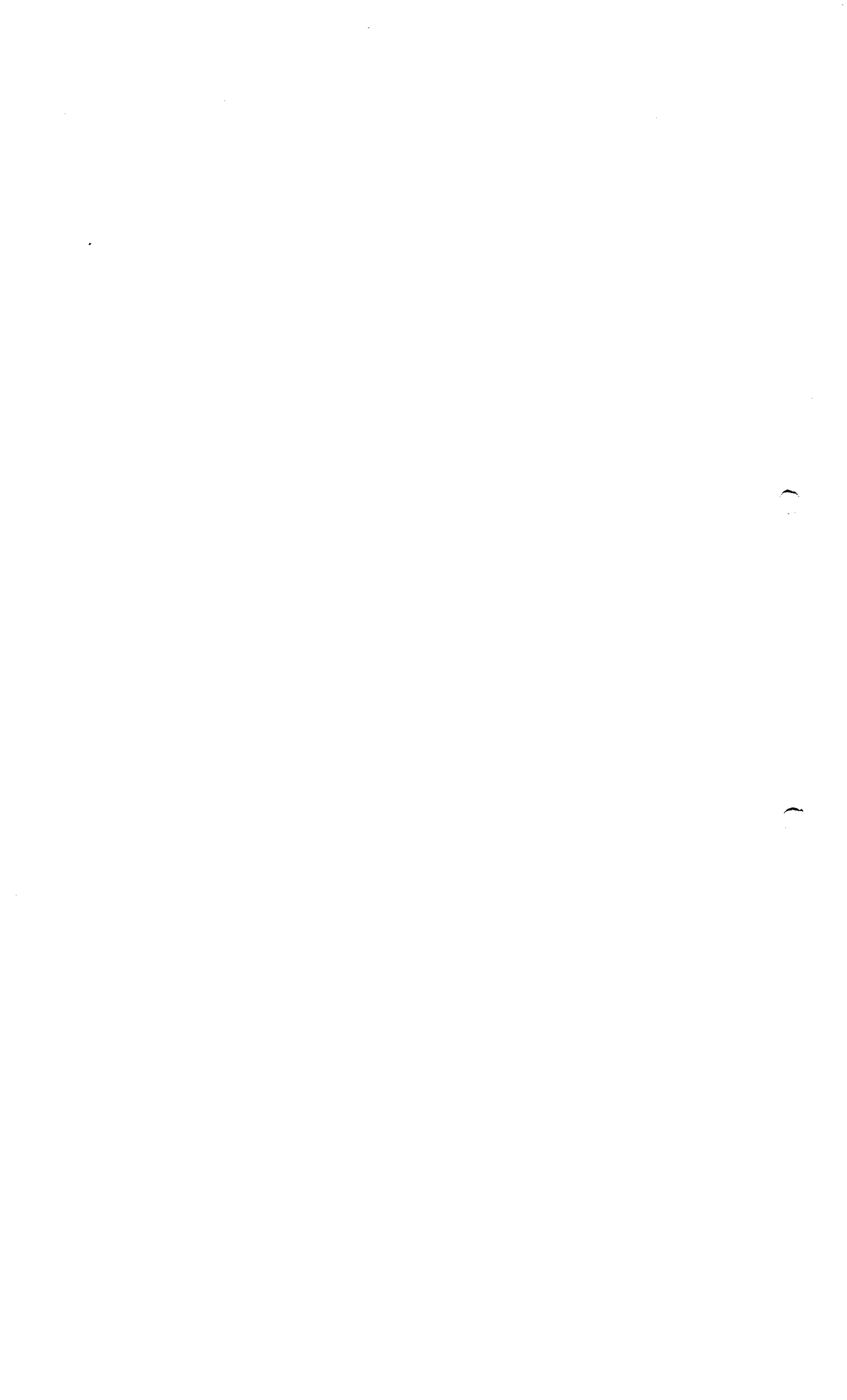


Tabla 28: Resultados de la ensayo de liberación en el lote para desarrollo clínico de 1-ml, 2003

| Etapas/Ensayo | Especificación | Procedimiento | Resultados para el lote BWO03500002 |
|--|--|--------------------------|--|
| Granel formulado final | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | CP-9110.001 | Sin crecimiento |
| Contenedor lleno | | | |
| Forma | Liofilizado | N/A ^a | Liofilizado |
| Color/Apariencia | Pellet blanco compacto, cristalino | N/A | Pellet blanco, compacto, cristalino |
| Tiempo de reconstitución ^b | ≤120 s | CP 9110.696 | 15 s |
| pH | 6.8-7.2 | PNO ^c 224-388 | 7.0 |
| Humedad | ≤3.6% | CP 9110.695 | 1.1% |
| Esterilidad | Sin crecimiento | CP 9110.001 | Sin crecimiento |
| Identidad varicela | Reducción de ≥90% en el título con fluido de ascitis específico anti-varicela | CP 9110.551 | Reducción ≥90% en el título |
| Titulación de infectividad de varicela | 190,000-570,000 UFP ^d /ml ^e | CP 9110.551 ^g | 312,000 UFP/ml |
| Seguridad general - cobayos | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | CP 9110.002 | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |
| Seguridad general - Raton | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | CP 9110.002 | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |
| Albumina sérica bovina | Para información | Por cálculo ^h | 1.14 µg/ml |

^aCP: Procedimiento de control

^bN/A: No aplica

^cTiempo de reconstitución basado en el ensayo de restauración

^dPNO: Procedimiento normalizado de operación

^eUFP: Unidades formadoras de placa

^fRefleja la especificación al momento de la manufactura del lote; la especificación se modificó posteriormente

^gSe usó un formato de ensayo expandido para determinar la potencia de este lote.

^hLa albumina sérica bovina (BSA) en contenedor lleno se calcula en base en los niveles medidos de BSA en la vacuna a granel entrante (determinados de acuerdo con el CP 9110.736), el factor de dilución de la vacuna a granel para el estándar, el volumen de reconstitución del pellet liofilizado combinado (0.03 ml) y el diluyente estéril (0.7 ml)

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

FAM. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 13974

DR. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.54



Tabla 29: Resultados de la liberación en los lotes para desarrollo clínico, 2003

| Etapas/Ensayo | Especificación | Procedimiento | Resultados para el lote | |
|--|---|------------------|--|--|
| | | | BWO035000004 | BWO035000005 |
| Granel formulado final | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | CP- 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Contenedor lleno | | | | |
| Forma | Liofilizado | N/A ^b | Liofilizado | Liofilizado |
| Color/Apariencia | Pellet blanco compacto, cristalino | N/A | Pellet blanco, compacto, cristalino | Pellet blanco, compacto, cristalino |
| Tiempo de reconstitución ^c | ≤120 s | CP 9110.695 | 15 s | 15 s |
| pH | 6.8-7.2 | PNO-224-388 | 7.0 | 7.0 |
| Humedad | ≤2.0% | CP 9110.695 | 0.9% | 0.9% |
| Esterilidad | Sin crecimiento | CP 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Identidad varicela | Reducción de ≥90% en el título con fluido de ascitis específico anti-varicela | CP 9110.551 | Reducción ≥90% en el título | Reducción ≥90% en el título |
| Titulación de infectividad de varicela | 110,000-172,000 UFP/ml ^d (BWO035000004) 60,000-134,000 UFP/ml ^d (BWO035000005) | CP 9110.551 | 115,000 UFP/ml | 87,000 UFP/ml |
| Seguridad general - cobayos | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | CP 9110.002 | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |
| Seguridad general - Ratón | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | CP 9110.002 | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |
| Albumina sérica bovina | ≤1 µg/ml | Por cálculos | 0.3 µg/ml | 0.2 µg/ml |

^aCP: Procedimiento de control ^bN/A: No aplica

^cTiempo de reconstitución basado en el ensayo de restauración

^dPNO: Procedimiento normalizado de operación

^eUFP: Unidades formadoras de placa

Refleja la especificación al momento de la manufactura del lote: la especificación se modificó subsiguientemente.

La albúmina sérica bovina (BSA) en contenedor lleno se calcula con base en los niveles medidos de BSA en la vacuna a granel entrante (determinados de acuerdo con el CP 9110.736), el factor de dilución de la vacuna a granel para el llenado, el volumen de reconstitución del pellet liofilizado combinado (0.03 ml) y el diluyente estéril (0.7 ml).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

FEEL. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

DR. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 54525



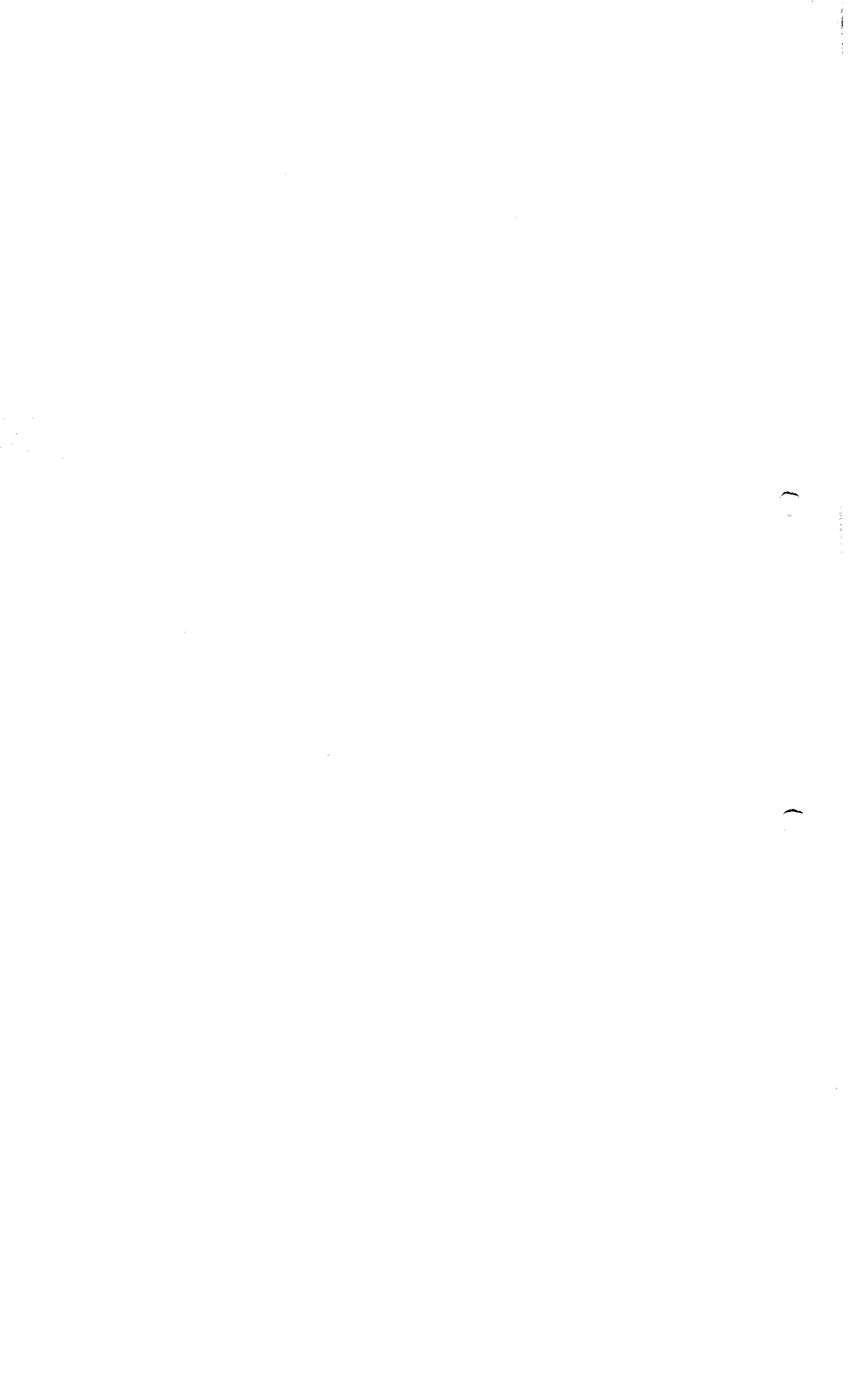


Tabla 30: Resultados de la ensayo de liberación en lotes para estudio de estabilidad formal de 2003

| Etapas/Ensayo | Especificación | Procedimiento | | Resultados para el lote | |
|---|--|--------------------------|--|--|--|
| | | CP- 9110.001 | CP- 9110.002 | V211HLS005E001 | V211HLS005E003 |
| Granel formulado final | | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Contenedor lleno ^b | | | | | |
| Forma | Liofilizado | N/A ^c | Liofilizado | Liofilizado | Liofilizado |
| Color/Apariencia ^b | Pellet blanco compacto, cristalino | N/A | Pellet blanco, compacto, cristalino | Pellet blanco, compacto, cristalino | Pellet blanco, compacto, cristalino |
| Tiempo de reconstitución ^d | ≤120 s | CP 9110.696 | 10 s | 10 s | 10 s |
| pH | 6.8-7.2 | PNO ^e 224-388 | 7.0 | 6.9 | 6.9 |
| Humedad | ≤2.00% | CP 9110.695 | 1.4% | 1.4% | 1.4% |
| Esterilidad | Sin crecimiento | CP 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Identidad varicela | Reducción de ≥90% en el título con fluido de ascitis específico anti-varicela | CP 9110.551 | Reducción ≥90% en el título | Reducción ≥90% en el título | Reducción ≥90% en el título |
| Tubulación de infectividad de varicela ^b | 70,900-312,000 UFP/ml ^b | CP 9110.551 | 161,000 UFP/ml | 149,000 UFP/ml | 107,000 UFP/ml |
| Seguridad general - cobayos | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | CP 9110.002 | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |
| Seguridad general - Ratón | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | CP 9110.002 | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" | Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto" |
| Albumina sérica bovina ^a | <1 µg/ml | Por cálculo ^b | 0.4 µg/ml | 0.6 µg/ml | 0.8 µg/ml |

^aCP: Procedimiento de control

^bLos resultados de liberación de contenedor lleno para todos los ensayos, excepto para forma, identidad de varicela y albumina sérica bovina se proporcionan a partir de las muestras de estudio de estabilidad de

"tiempo cero" de estos lotes.

^cN/A: No aplica ^dTiempo de reconstitución basado en el ensayo de restauración

^ePNO: Procedimiento normalizado de operación UFP: Unidades formadas de placa

^fRefleja la especificación al momento de la manufactura del lote: la especificación se modificó subsecuentemente La albumina sérica bovina (BSA) en el contenedor lleno se realizó en los niveles medidos de BSA en la vacuna a granel entrante (determinados de acuerdo con el CP 9110.736), el factor de dilución de la vacuna a granel para el llenado, el volumen de reconstitución del pellet liofilizado combinado (0.03 ml) y el diluyente estéril (0.7 ml) MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. MARIA CECILIA DAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 18374

DR. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.52



