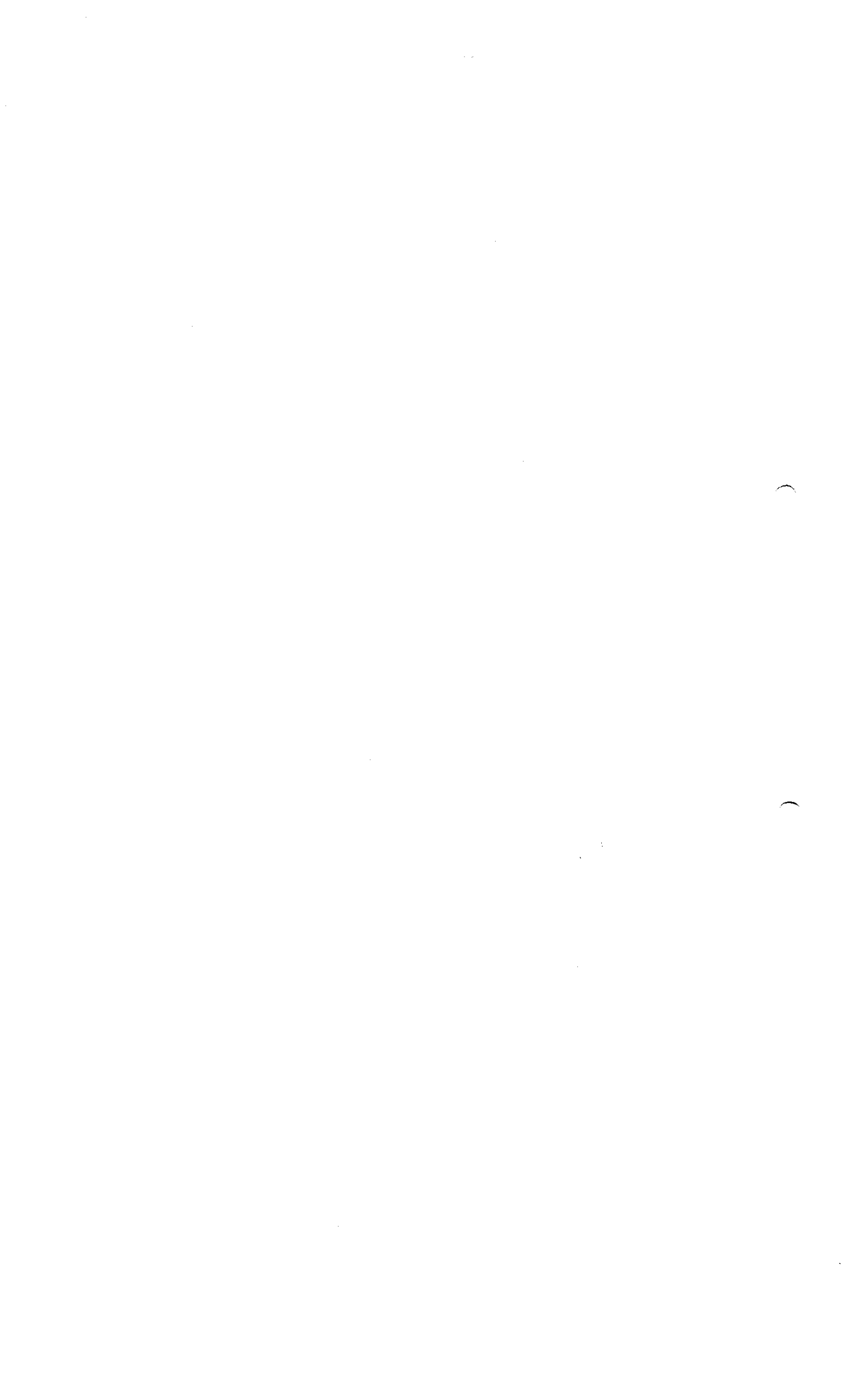


300 cuerpo

1-47-1896/07-5



Trastornos del sistema nervioso

Comunes: cefalea

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: eritema, * dolor/ sensibilidad, * inflamación*

Comunes: hematoma, prurito, calor

La incidencia global de las reacciones adversas del sitio de inyección relacionadas con la vacuna resultaron significativamente mayores para los sujetos vacunados con **ZOSTAVAX** que para los sujetos que recibieron placebo (48% para **ZOSTAVAX** y 17% para placebo).

Al resto de los sujetos en el estudio SPS se les realizó un monitoreo de seguridad de rutina, pero no se les proporcionaron tarjetas de informe. Los tipos de eventos informados en dichos pacientes resultaron generalmente similares a los del subgrupo de pacientes en el Subestudio de Monitoreo de Eventos Adversos.

Dentro del período de información de posvacunación de 42 días en el estudio SPS, la cantidad de rashes con forma de zoster informados entre todos los sujetos fue pequeña (17 para **ZOSTAVAX**, 36 para placebo; $p=0,009$). De dichos 53 rashes tipo zoster, 41 presentaron muestras disponibles y adecuadas para análisis PCR. Se detectó el VZV tipo salvaje en 25 (5 para **ZOSTAVAX**, 20 para placebo) de dichas muestras. La cepa Oka/ Merck del VZV no se detectó en ninguna de dichas muestras.

La cantidad ($n=59$) de rashes informados tipo varicela también resultó baja. De dichos rashes tipo varicela, 10 contaron con muestras disponibles y adecuadas para su análisis por PCR. El VZV no se detectó en ninguna de dichas muestras.

Dentro del mismo período de información de posvacunación de 42 días en el estudio SPS, la cantidad de rashes tipo varicela informados ($n=59$) también resultó pequeña. De dichos rashes tipo varicela, 10 presentaron muestras disponibles y adecuadas para análisis PCR. El VZV no se detectó en ninguna de dichas muestras.

En otros estudios clínicos realizados para respaldar la autorización inicial de la formulación congelada de **ZOSTAVAX**, las tasas de rashes zosteriformes y tipo varicela que no se encontraban en la zona de la inyección informadas dentro de los 42 días posvacunación también fueron bajas tanto en los receptores de la vacuna zoster como en los receptores de placebo. De los 17 rashes

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firm. MARIA CECILIA CAMPOS

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51-928



tipo zoster y varicela informados que no se encontraban en la zona de inyección, 10 muestras se encontraron disponibles y adecuadas para el análisis PCR. La cepa Oka/ Merck se identificó por análisis PCR en las muestras de lesión de sólo dos sujetos que informaron rashes tipo varicela (con inicio los Días 8 y 17).

En los ensayos clínicos en los cuales se evaluó **ZOSTAVAX** en sujetos de 50 años y mayores, inclusive en un estudio de la vacuna contra la gripe inactivada administrada en forma concomitante, el perfil de seguridad resultó generalmente similar al observado en el Subestudio de Monitoreo de Eventos Adversos del SPS. Sin embargo, en dichos ensayos, se informó una tasa superior de experiencias adversas relacionadas con el sitio de inyección de intensidad leve a moderada entre sujetos de 50 a 59 años respecto a sujetos ≥ 60 años de edad.

Para tratar las inquietudes de los individuos con antecedentes no conocidos de vacunación con **ZOSTAVAX**, se evaluó la seguridad y tolerabilidad de una segunda dosis de **ZOSTAVAX**. En un ensayo controlado por placebo y doble ciego 98 adultos de 60 años o mayores recibieron una segunda dosis de **ZOSTAVAX** 42 días después de la dosis inicial. La vacuna resultó generalmente bien tolerada. La frecuencia de experiencias adversas relacionadas con la vacuna después de la segunda dosis de **ZOSTAVAX** resultó generalmente similar a la observada con la primera dosis.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No existen datos referidos a sobredosificación.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

Estuches conteniendo 1 vial de vacuna liofilizada monodosis acompañado de diluyente estéril.

Estuches conteniendo 5 viales de vacuna liofilizada monodosis.

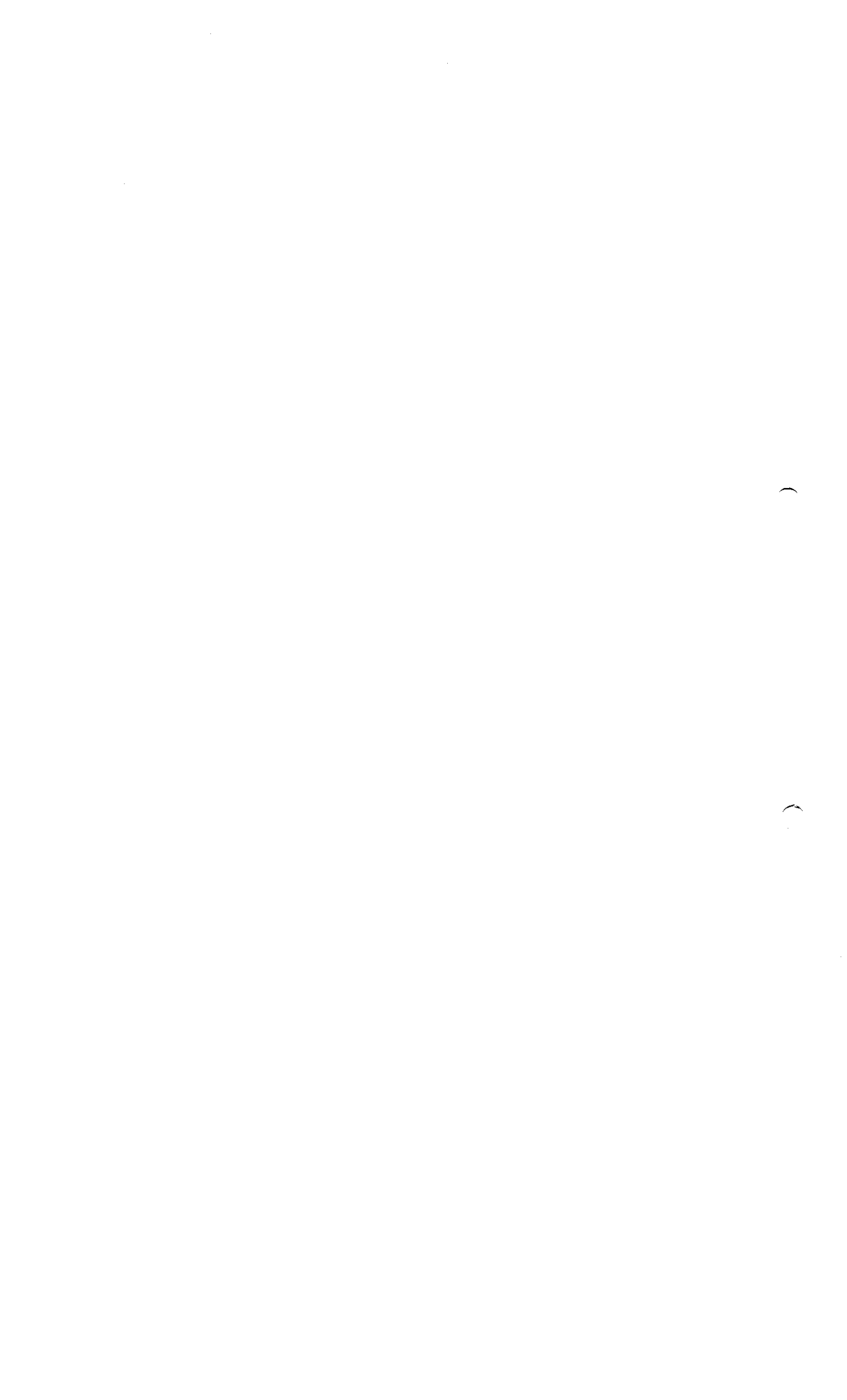
Estuches conteniendo 10 viales de vacuna liofilizada monodosis.

MERCK SHARP & DOHME ARG INC.

Fam. MARIA GECILIA CAMPOS
DIRECTORA
MATR. N. AC. 51-525

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR ADSCRIBIDO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. N. AC. 51-525





CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Para la Vacuna:

**ANTES DE SU RECONSTITUCION, CONSERVAR EN FREZER A TEMPERATURA
MENOR O IGUAL A -15 °C**

MANTENER EL ENVASE CERRADO, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Para el Diluyente:

CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30°C O EN HELADERA A 2-8 °C

MANTENER EL ENVASE CERRADO, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

DESCARTE LA VACUNA RECONSTITUIDA SI NO LA USA DENTRO DE LOS 30 MINUTOS.

LA VACUNA RECONSTITUIDA NO SE DEBE CONGELAR

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA.**

**INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA,
ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS
SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

DIRECTOR TÉCNICO:

María Cecilia Campos – Farmacéutica

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

Fabricado en Estados Unidos por:

Merck & Co., Inc.

770 Sumneytown Pike

West Point, PA 19486-0004 - Estados Unidos

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS

WPC-ZST/F-I-092006

ANEXO

1 Equipo e instalaciones

Este apéndice se presenta como apoyo para la licencia de las instalaciones y el equipo utilizados en la manufactura de la vacuna zoster. La vacuna a granel se producirá en una planta previamente aprobada para la elaboración de vacuna en formulación congelada contra la varicela (VARIVAX™1, con registro en EE.UU. desde 1995 y en Italia desde el año 2001.) La vacuna zoster posteriormente se verterá en contenedores y liofilizará dentro de la misma línea de llenado aprobada actualmente por la FDA y las agencias de regulación internacionales para la producción de VARIVAX™.

Este apéndice incluye los componentes de la infraestructura; entre ellos los sistemas de agua, calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC).

La planta de West Point, Pensilvania, EE.UU., es un sitio para múltiples productos, aprobada para manufacturar productos farmacéuticos y biológicos destinados a la salud humana. Los productos farmacéuticos incluyen las siguientes formas farmacéuticas: tabletas, cápsulas, suspensiones orales, ampollas estériles, productos farmacéuticos estériles, soluciones oftalmológicas estériles, ungüentos; así como documentos con información sobre los productos. Los productos biológicos incluyen vacunas virales, bacterianas y biológicas especiales.

Todas las operaciones para manufacturar la vacuna zoster a granel se realizan en la siguiente planta:

Merck & Co., Inc.
770 Sumneytown Pike
P.O. Box 4
West Point, Pennsylvania, EE.UU. 19486-0004

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 57525

1.1. Información general sobre la vacuna zoster

La vacuna zoster (la vacuna zoster viva (Oka/Merck)) es una vacuna de virus vivo atenuado para la inmunización contra el virus de varicela-zoster (VZV) que previene el herpes zoster (culebrilla), la neuralgia post-herpética y reduce el dolor agudo y crónico por virus zoster en individuos vacunados de 50 años de edad o más.

La vacuna zoster es un producto liofilizado estéril, preparado al formular la cepa de VVZ Oka/Merck atenuada y propagada en cultivo celular MRC-5. La cepa Oka/Merck también se utiliza para una vacuna monovalente congelada que contiene varicela (VARIVAX™), registrada en muchas partes del mundo y una vacuna cuadrivalente que contiene varicela (ProQuad™²) cuyo registro se está tramitando en muchos países. Estas dos vacunas que contienen varicela se manufacturan en Merck & Co., Inc. (Merck), en la planta de West Point, Pensilvania, EE.UU.

El componente activo de la vacuna es un virus vivo y atenuado, derivado de la cepa Oka/Merck de VVZ. Células humanas de fibroblasto diploide (MRC-5) se inoculan con VVZ. Después de varios días de incubación, los fluidos de virus recolectados (HVF) se preparan al remover la capa de células infectadas en cada botella de producción y llevarla a una solución estabilizadora. Los cultivos recolectados se combinan para formar un solo lote de fluido de virus recolectado. Para preparar el granel dispensado y congelado que contiene este virus infeccioso unido a membrana, los fluidos de virus recolectados se sonicán, clarifican por filtración, dispensan en latas y congelan.

1.1.1 Manufactura de la vacuna a granel

Dentro de la planta de West Point, el Edificio de la Unidad 62-700 está autorizado para la elaboración de vacunas a granel.

1.1.2 Manufactura secundaria (formulación, llenado, liofilización, tapado, sellado e inspección)

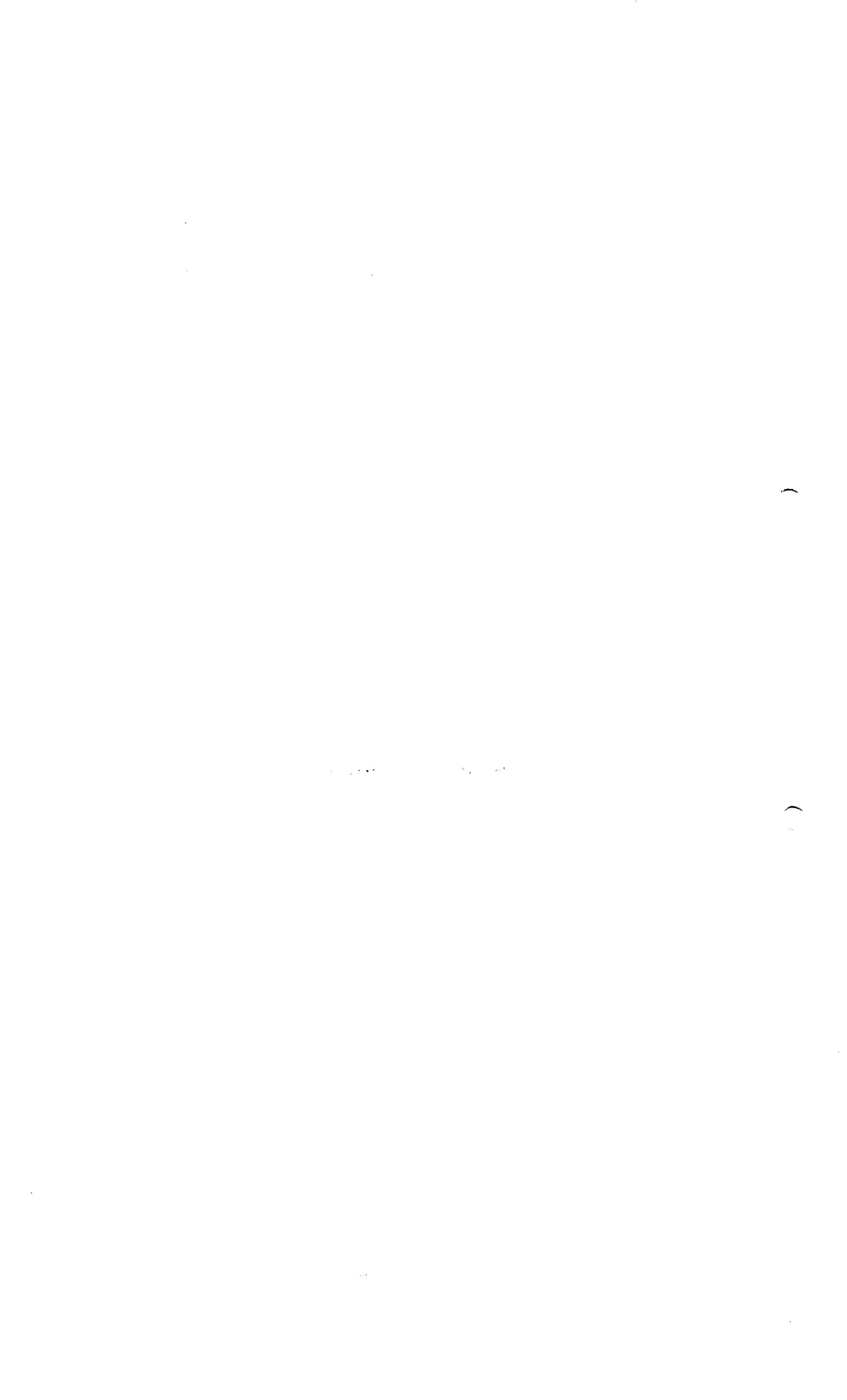
La formulación final del producto, así como el llenado, liofilización, tapado, sellado e inspección de la vacuna zoster se realizan en el Edificio 29.

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



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Restricted
Confidential
Limited access



1.1.3 Planta de empaquetado

El empaquetado del producto final se realiza dentro de la planta de West Point.

1.1.4 Transporte del producto farmacéutico

Las latas de granel dispensado y congelado se transportan hacia la planta de formulación y llenado para la finalización del producto, como se describe en los procedimientos normalizados de operación (PNO o SOP por sus siglas en inglés).

1.2 Descripciones de la planta para producto farmacéutico - Edificio 62-Unidad 700

La Unidad 700 se encuentra localizada en el Edificio 62 y se dedica a la manufactura de graneles de vacuna que contiene varicela; la Unidad no ha sido modificada para la manufactura de los graneles de vacuna usados en la vacuna zoster.

El Edificio 62/Unidad 700 mantiene niveles de clasificación de cuarto adecuados para cada fase de la manufactura aséptica de graneles de vacuna de virus vivo.

En cada uno de los cuartos asépticos se mantiene una presión de ≥ 0.05 pulgadas de agua (12.5 pascales) con respecto a las áreas no controladas. Las operaciones asépticas se localizan en áreas de flujo laminar con aire filtrado de alta eficiencia para partículas (HEPA). La presión dentro del núcleo de procesamiento aséptico se mantiene mediante un sistema de automatización del edificio y se monitorea cada tres meses por medio de estudios de flujo de aire y auditorías de calibración de presión.

La circulación de personal, productos, materia prima, equipo y desperdicio es controlada para prevenir la contaminación cruzada.

1.2.1 Sistemas de los servicios

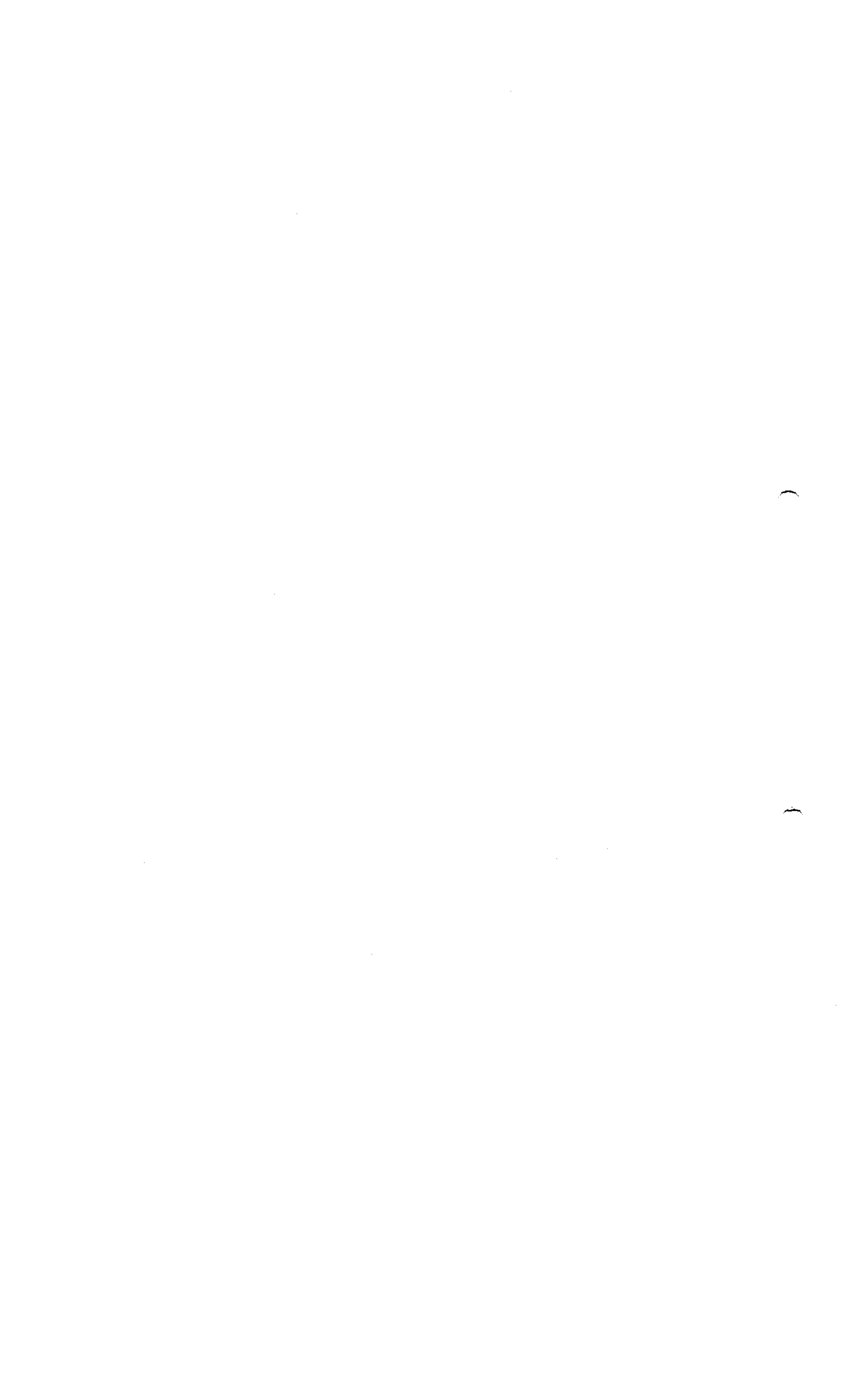
1.2.1.1 Sistema de agua inyectable

En la fabricación de la vacuna a granel sólo se utiliza agua de calidad inyectable (WFI). Esto incluye amortiguadores, medios, formulaciones de vacuna a granel, agua para limpieza y manufactura en el sitio, que se introduce en generadores de vapor limpio, así como el agua para limpiar y enjuagar todos los componentes. El equipo de pre-tratamiento y generación empleado para producir el agua inyectable utilizada en el Edificio 62-Unidad 700 se localiza en el Edificio 60.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

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. 51.525



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Restricted
Confidential
Limited access



1.2.1.1 Programa de monitoreo de rutina para sistemas de agua

Un programa de monitoreo ambiental de rutina (llevado a cabo por el Departamento de Monitoreo de Control) asegura que las áreas clasificadas y los sistemas de servicios asociados operen con un nivel aceptable de control al satisfacer criterios de aceptación establecidos. Desde que se otorgó la licencia en EE.UU. a esta área en 1995, se ha establecido un programa de monitoreo de rutina para los puntos de uso de agua inyectable usados en la manufactura de la vacuna a granel (Edificio 62).

Toda el agua utilizada en la elaboración de la vacuna a granel es agua inyectable. Todo el monitoreo rutinario se realizó de acuerdo con procedimientos establecidos y aprobados. En la [Tabla 3.2.A.1.2: 1] se proporciona un resumen del monitoreo de rutina, nivel de alerta y niveles de acción para los puntos de uso de agua inyectable localizados en las áreas para las operaciones de manufactura de vacuna a granel, manufactura estéril y liofilización.

La prueba de rutina para agua inyectable consiste en una prueba para microbios y endotoxinas (endotoxina de lisado de amebocito de limulus (LAL)), una prueba física/química de la *Farmacopea de los Estados Unidos (USP)*, además de una prueba física/química y de apariencia y color de la *Farmacopea Europea (Ph. Eur.)*, todas ellas practicadas una vez a la semana. Las pruebas realizadas y los niveles de alerta y acción para las pruebas de la *USP* y la *Ph. Eur.* se proporcionan en la [Tabla 3.2.A.1.2: 2].

Para todos los resultados de acción y de nivel de alerta recurrentes se llevan a cabo investigaciones.


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

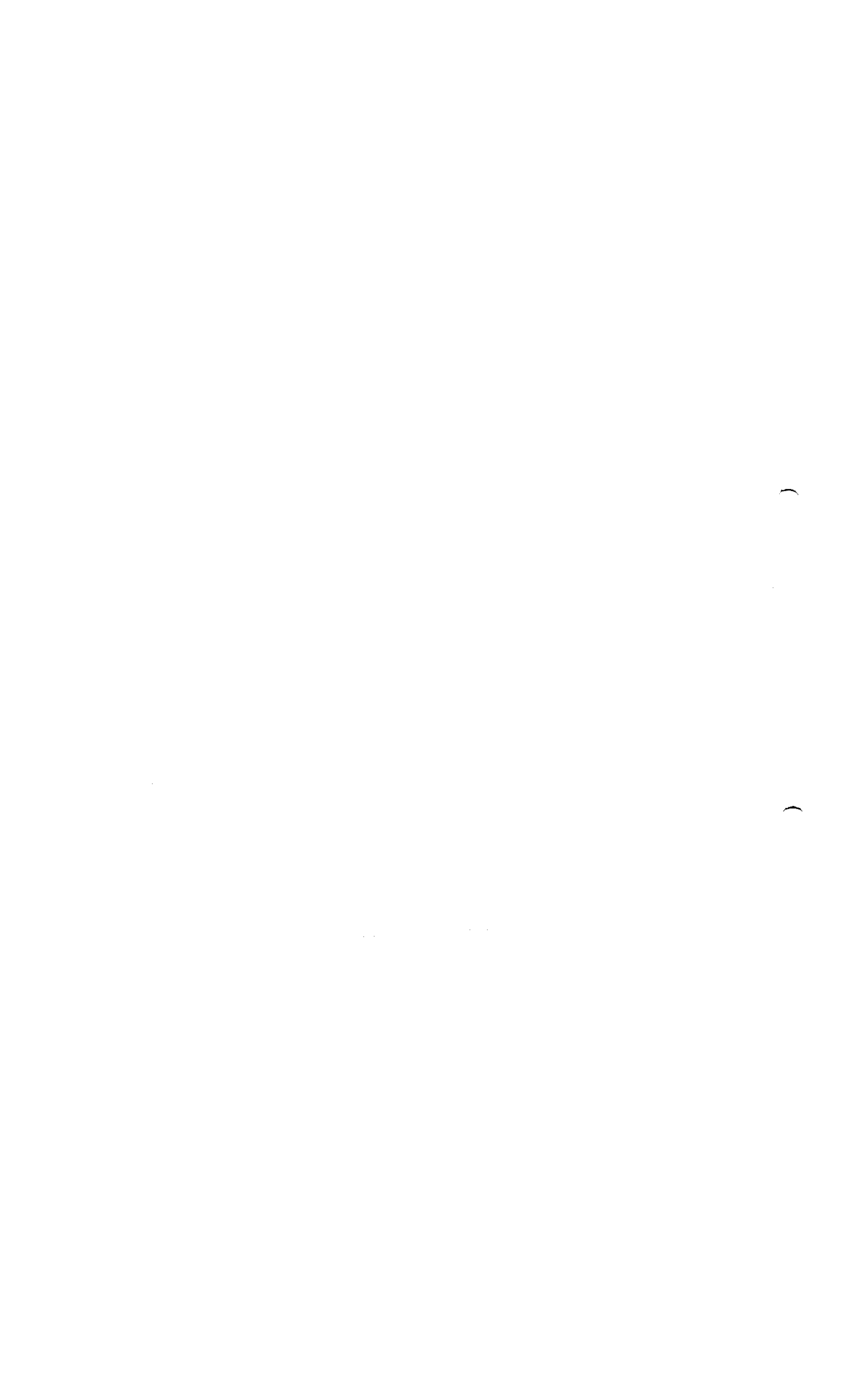


Tabla 3.2.A.1.2: 1: Resumen de las pruebas para los sitios de prueba de agua inyectable

Nivel y frecuencia de las pruebas	Agua inyectable			
	Microbiana (ufc ^a /200 ml)	Endotoxina ^b (UE ^c /ml)	USP ^{d,e} Química/física	Ph.Eur. ^f Química/física
Nivel de alerta	≥8	>0.10	Cumple con USP	Cumple con Ph.Eur.
Nivel de acción	≥20	>0.25	Cumple con USP	Cumple con Ph.Eur.
Frecuencia de la prueba	Una vez por semana ^g	Una vez por semana ^g	Último sitio en el circuito del departamento, una vez a la semana	Último sitio en el circuito del departamento, una vez a la semana

^aUFC: Unidades formadoras de colonias

^bPrueba de endotoxina, Lisado de limulus de amebocito (LAL)

^cUE: Unidades de endotoxina

^dPruebas de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP)

^eTambién debe cumplir con la especificación interna de Merck para color (ninguno) y apariencia (transparente)

^fLos resultados de las pruebas de carbón orgánico total (COT) y conductividad se obtuvieron del sitio USP. Los resultados de las pruebas de nitratos y metales pesados se obtuvieron en el sitio Farmacopea Europea (Ph. Eur.)

^gCada punto de uso de agua inyectable (WFI) se prueba semanalmente, pero diariamente se prueba un sitio del sistema.

Tabla 3.2.A.1.2: 2: Alerta química/física y niveles de acción o criterios de aceptación interna para agua inyectable grado USP y grado Ph. Eur.

Nombre de la prueba	Agua para inyección	
	Nivel de alerta	Nivel de acción
Conductividad (μS/cm ^{a,b})	>1.8	>2.1
Carbón orgánico total (ppb ^c)	>200	>500
Nitrato (ppm)	N/A ^d	>0.2
Metales pesados (ppm)	N/A	>0.1
Criterio de aceptación		
Color/apariencia ^e	Líquido claro, limpio e incoloro, exento de evidencia visible de contaminación	

^aμS/cm; micro-Siemens por centímetro

^bPrueba de conductividad de la Etapa 2 fuera de línea

^cppb: Partes por miles de millones

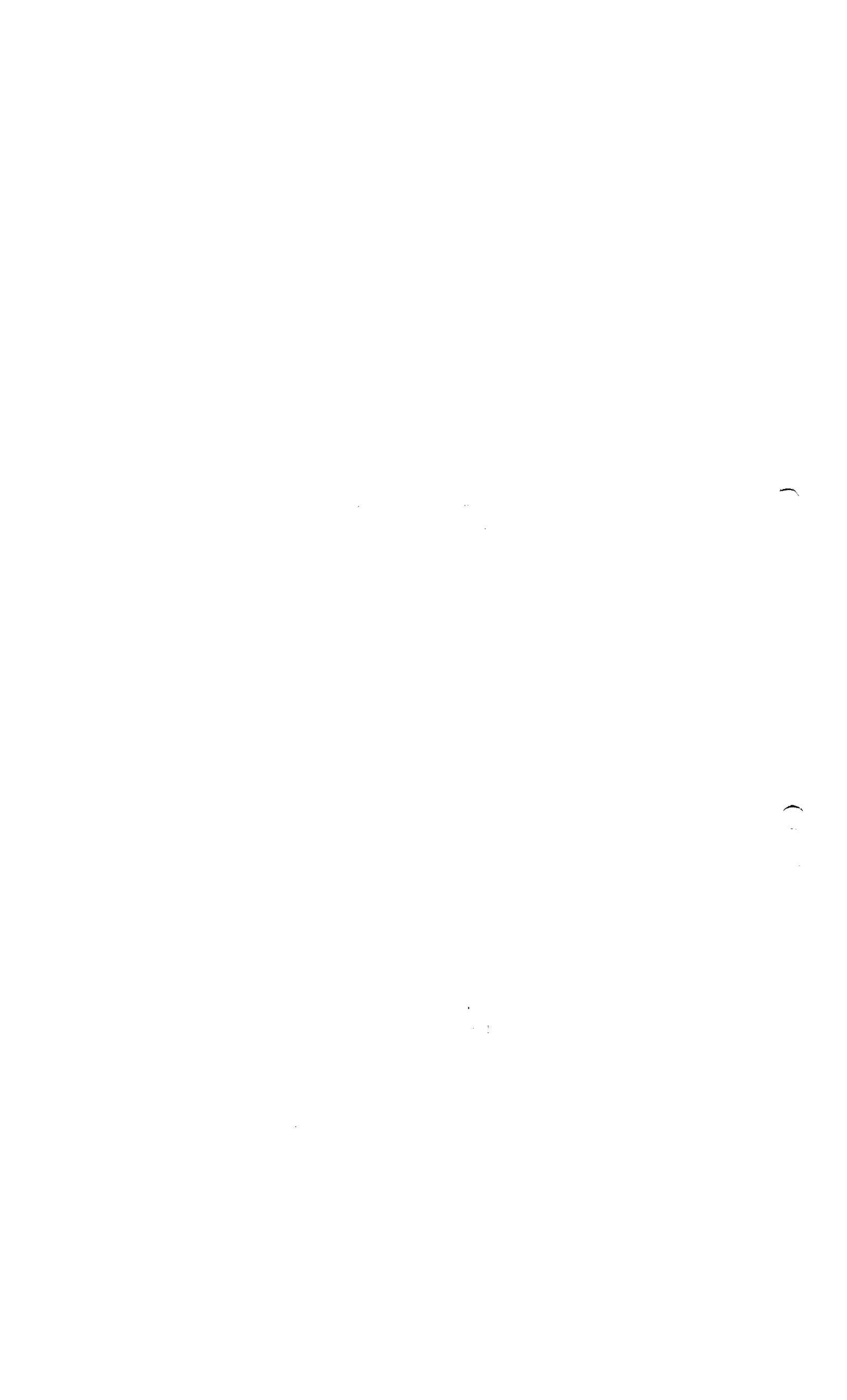
^dN/A: No aplica

^eEspecificación interna de Merck para color y apariencia

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Farm. 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



Sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado

El Edificio 62-Unidad 700 está dividido en áreas y conjuntos de cuartos, con base en los requerimientos del proceso. El Edificio 62-Unidad 700 está dividido en tres áreas separadas y clasificadas: lado para células, lado para virus y áreas de apoyo comunes. Cada área de manufactura fue diseñada para operar con una velocidad de cambio de aire adecuada, con presión relativa y niveles de limpieza proporcionales a la actividad en el espacio. Se cuenta además con múltiples unidades de manejo de aire, dispuestas por zonas para lograr un control de cuarto independiente y una separación del procesamiento del virus desde dentro de la celda.

1.2.1.2.1 Programa de monitoreo rutinario para la calefacción, ventilación y aire acondicionado

El programa de monitoreo ambiental rutinario (realizado por el Departamento de Monitoreo de Control) asegura que los cuartos clasificados y asociados con la manufactura del producto estén operando a un nivel de control aceptable al cumplir con los criterios de aceptación establecidos. Desde que se otorgó la licencia a esta área existe en vigor un programa de monitoreo rutinario para cuartos clasificados que se usan en las operaciones de manufactura de granel (Edificio 62).

El monitoreo rutinario debe llevarse a cabo de manera semanal durante períodos cuando el área está en uso. En caso de registrarse resultados de acción y de nivel de alerta recurrentes, se realizan las investigaciones pertinentes.

1.2.2 Equipo

1.2.2.1 Calificación de la planta y calificación operativa

La calificación de la planta y la calificación operativa (IQ/OQ) es el proceso para obtener evidencia documentada de que una parte del equipo realizará la función que le ha sido asignada. Además, se establece el desempeño basal del equipo, necesario para una validación significativa del proceso. Para operar correctamente, el equipo debe haberse construido de acuerdo con las especificaciones funcionales designadas, estar instalado adecuadamente, poder ser operado con seguridad por personal entrenado y formar parte de un programa de mantenimiento en vigor que asegure un desempeño operativo consistente.

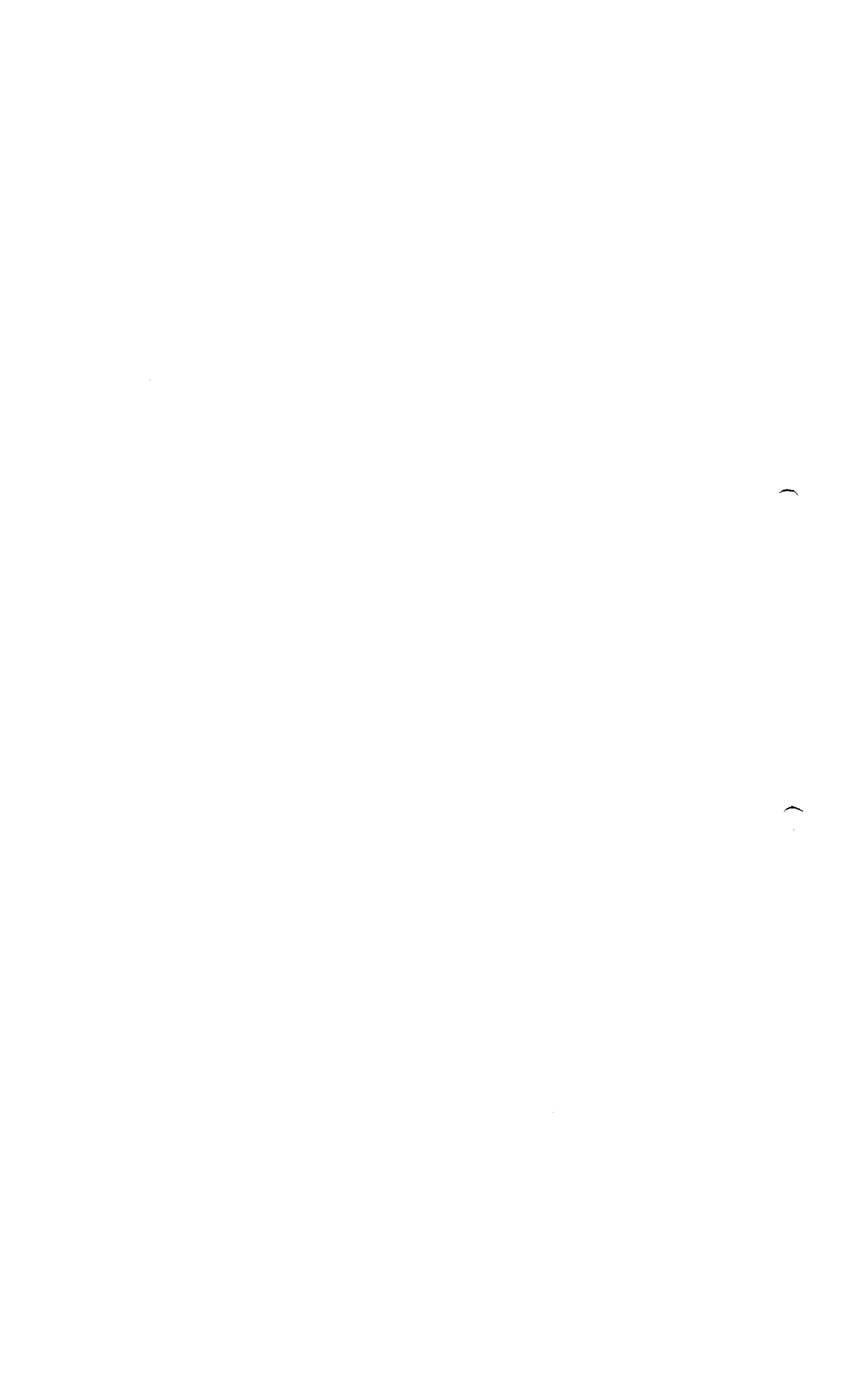
La Calificación de la planta (IQ) provee un método sistemático para verificar que el equipo o el sistema cumplan con la documentación incluida con el equipo al ser comprado y que haya sido instalado de acuerdo con los planos, especificaciones y recomendaciones aprobadas por el fabricante.

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Firma: MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAG. 61.525



La Calificación operativa (OQ) prueba cada función del equipo y sistemas auxiliares para asegurar que las tareas programadas se llevarán a cabo de manera adecuada cuando el equipo se ajuste y opere en todos los rangos recomendados. OQ proporciona una evaluación de la operación del equipo.

1.2.2.2 Calificación del desempeño de las unidades de temperatura controlada

El objetivo de la Calificación del desempeño (PQ) de una unidad de temperatura controlada es demostrar que dicha unidad es capaz de mantener los requerimientos operativos planeados al documentar la distribución satisfactoria de la temperatura en toda la unidad.

1.2.2.3 Validación del equipo de limpieza

Se han desarrollado procedimientos para limpiar todas las superficies en contacto con el producto, a fin de eliminar los residuos hasta un nivel predeterminado. Los métodos de limpieza empleados incluyen sistemas para limpieza in-situ (CIP), lavadoras de partes y métodos de limpieza manual. La selección de un método de limpieza específico depende del tipo, tamaño y diseño del equipo a limpiarse.

La validación de la limpieza del equipo es el proceso para establecer evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza en particular reducirá consistentemente los residuos del agente de limpieza y del producto en las superficies del equipo hasta un nivel predeterminado aceptable. La validación de la limpieza es necesaria en todo el equipo que entre en contacto directo con el producto y que se use en los pasos de manufactura validada de los productos intermedios y finales a granel.

El equipo dedicado exclusivamente a la manufactura de una vacuna a granel en específico o producto terminado debe limpiarse para prevenir la contaminación de lote a lote por remanentes.

Así mismo, se realiza una evaluación de las materias primas, los productos intermedios y los graneles finales del proceso biológico que se encuentren en todas las áreas de manufactura.

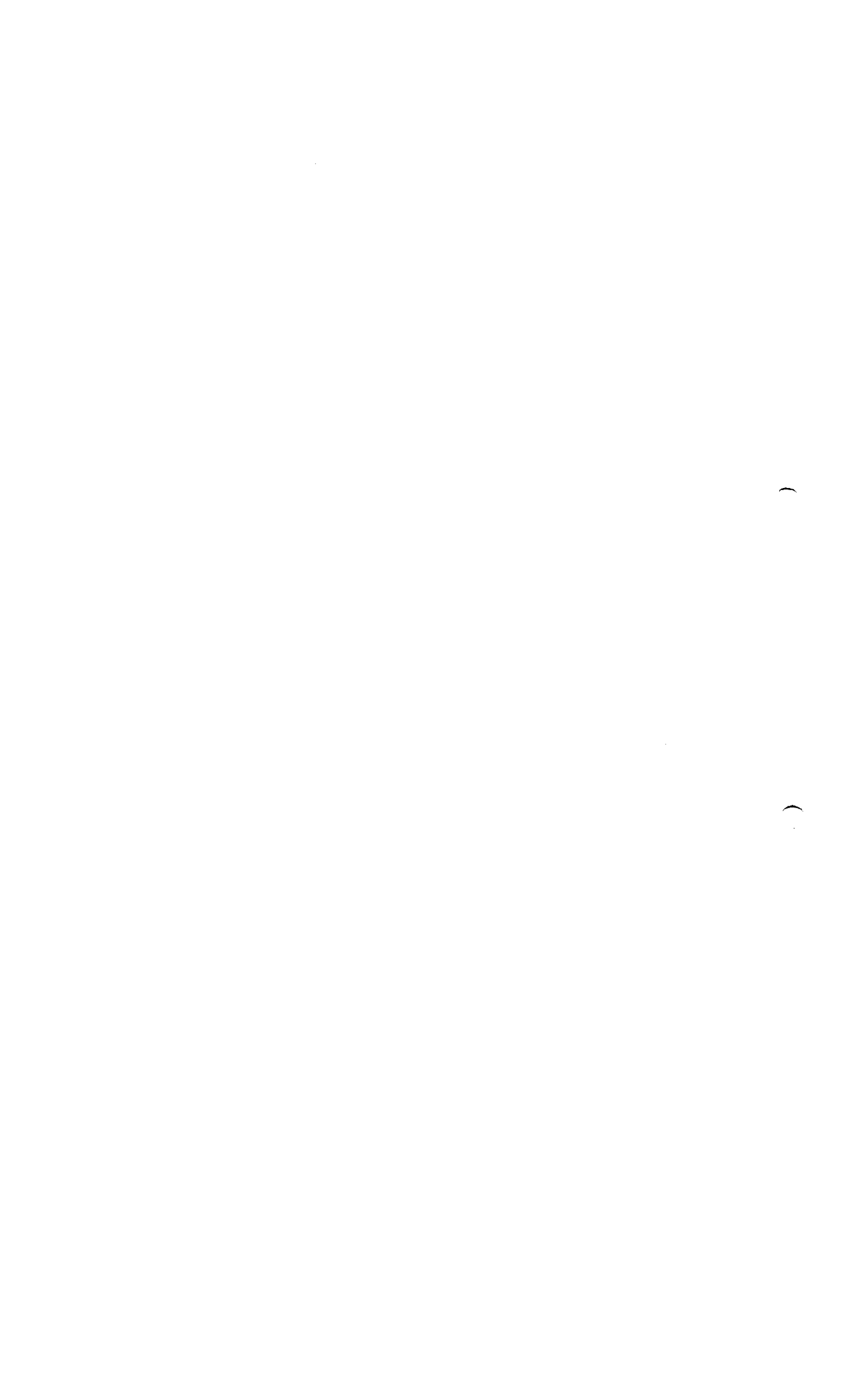
El muestreo combinado de estropajos y agua para enjuague final y la inspección visual se usan para evaluar la eficiencia de los procedimientos de limpieza. El muestreo de estropajos tiene como objetivo identificar el peor de los casos, o los sitios más difíciles de limpiar. El muestreo de agua para enjuague tiene como objetivo evaluar toda el área de superficie en contacto con el producto mediante una cobertura de la superficie total. Junto con la inspección visual, la combinación de las técnicas de muestreo proporciona un enfoque exhaustivo para demostrar la eficacia de los procedimientos de limpieza.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
CALLE 14 NACIONAL 12374

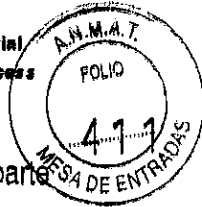
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Restricted
Confidential
Limited access



Cada vez que se usa un agente limpiador, por ejemplo un detergente o solvente que no sea parte constitutiva del siguiente proceso, también se debe demostrar su eliminación. El procedimiento de enjuague final debe ser capaz de reducir los residuos del agente de limpieza, de tal forma que el remanente a un producto o lote subsecuente no exceda el criterio de aceptación predeterminado.

1.2.2.3 Validación de la esterilización

Los dos procesos utilizados en Merck para esterilización son por calor seco y por calor húmedo. Para validar la esterilización se mide la capacidad de exterminio. Las validaciones usan un modelo matemático de inactivación de esporas y endotoxinas y demuestran dicha inactivación. Este enfoque da por resultado un ciclo de esterilización en la manufactura capaz de una reducción teórica de ≥ 12 log y ≥ 3 log para esporas y endotoxinas resistentes a proceso específico, respectivamente.

1.2.3 Microbiología

1.2.3.1 Medios de reto para vacuna a granel

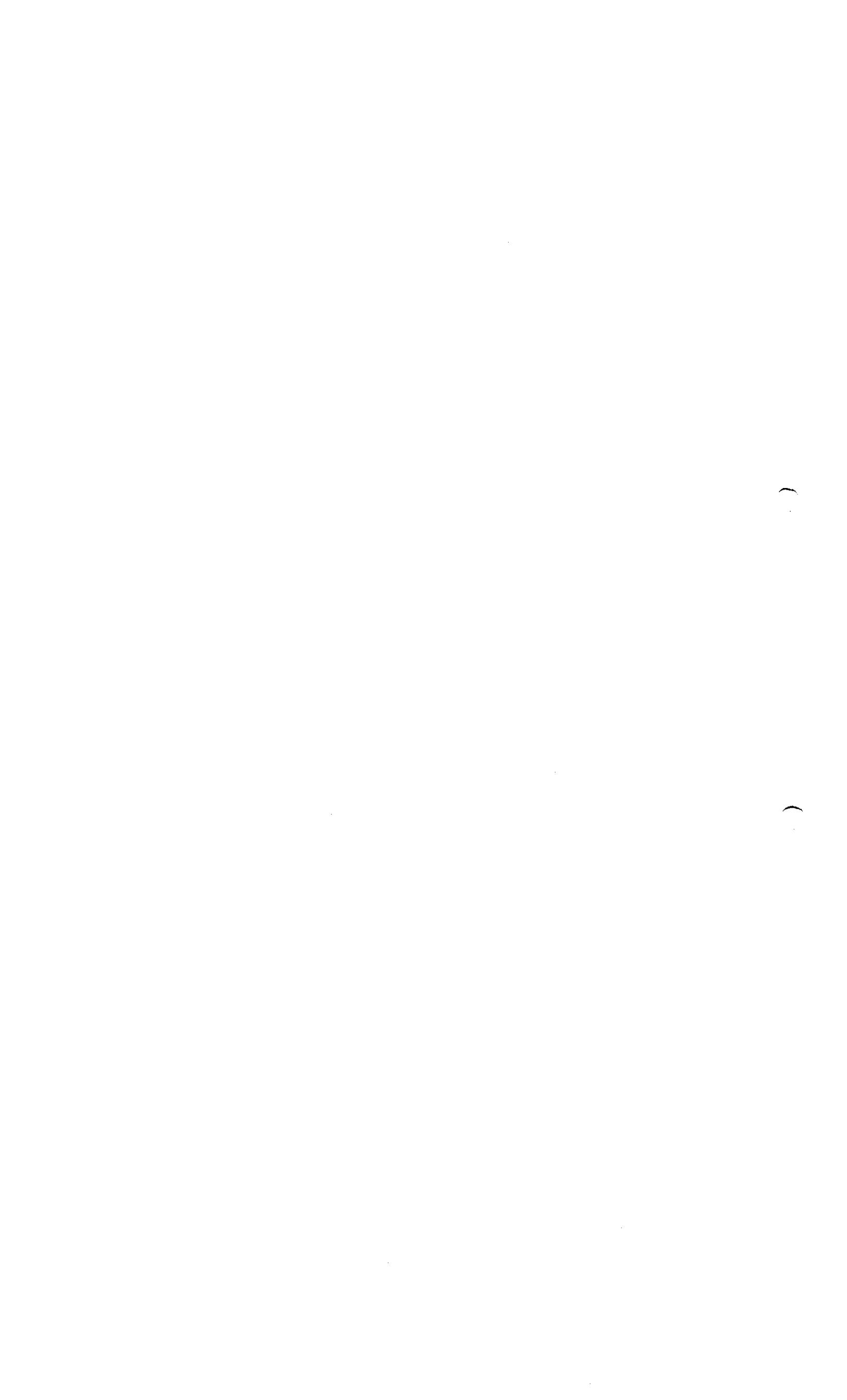
En los procesos asépticos que tienen lugar después de la esterilización final se requieren medios de reto para vacuna a granel. Los medios de reto para vacuna a granel tienen como objetivo imitar todos los pasos de procesamiento correspondientes, tiempos de espera, condiciones de manufactura y cualquier otra característica (por ejemplo, muestreo, pH, etc.) que ocurren después del paso de esterilización final. Estos medios de reto deben capturar el peor de los escenarios e incluir intervenciones y acciones permisibles durante la manufactura. El equipo empleado en múltiples productos se puede calificar usando el proceso del peor escenario. Para calificar inicialmente un proceso se requieren tres medios de reto consecutivos para vacuna a granel con resultado exitoso, además de un reto de vacuna a granel anual para la re-calificación de rutina.

Una vez que se lleva a cabo el reto de la vacuna a granel, el medio de reto se incuba en botellas de vidrio por 14 días a 30-35°C. Después de incubar el medio de reto por 14 días, se evalúa la presencia de turbidez. En este momento, una muestra del medio de reto se lleva al laboratorio para realizar una prueba de promoción del crecimiento. Se considera que un medio de reto para vacuna a granel aprueba cuando no hay presente turbidez en el medio y cuando en la prueba de promoción del crecimiento se obtienen resultados aceptables.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. **MARÍA 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



Se ha seleccionado un enfoque modular para realizar los retos de medio a granel. El proceso para el medio de reto de la vacuna a granel se ha dividido en tres partes: la Parte 1 representa el proceso de expansión celular, la Parte 2 representa el proceso de expansión del virus, y la Parte 3 representa el proceso de combinación.

1.2.3.2 Contención de la contaminación cruzada

1.2.3.2.1 Reducción al mínimo de la contaminación en áreas de procesamiento aséptico

El medio ambiente dentro de las áreas de procesamiento aséptico se mantiene a través de los siguientes pasos de control:

- (1) Se utiliza una presurización más alta del aire filtrado HEPA en las áreas asépticas, con niveles de presurización descendientes en corredores y exclusas adyacente.
- (2) Se imparte entrenamiento sobre técnica aséptica y procedimientos de vestimenta aséptica al personal que labora en áreas asépticas.
- (3) La limpieza y desinfección rutinarias de las áreas asépticas son llevadas a cabo de acuerdo con los Procedimientos Normalizados de Operación propios del departamento.
- (4) La esterilización o desinfectación de todo el equipo que entrará a un área aséptica se realiza de antemano.
- (5) Los robots operando en los gabinetes con filtración HEPA se utilizan para realizar manipulaciones abiertas de matraces y botellas roller. Los gabinetes con robot se ubican en cuartos con aire filtrado HEPA dentro de las áreas para manufactura de vacuna a granel.

Los robots, que están en gabinetes de Clase 100, eliminan esencialmente las manipulaciones abiertas de matraces y botellas roller por parte de los técnicos del proceso. Los robots están programados para realizar operaciones como recuperación, destapado, tapado y agitado.

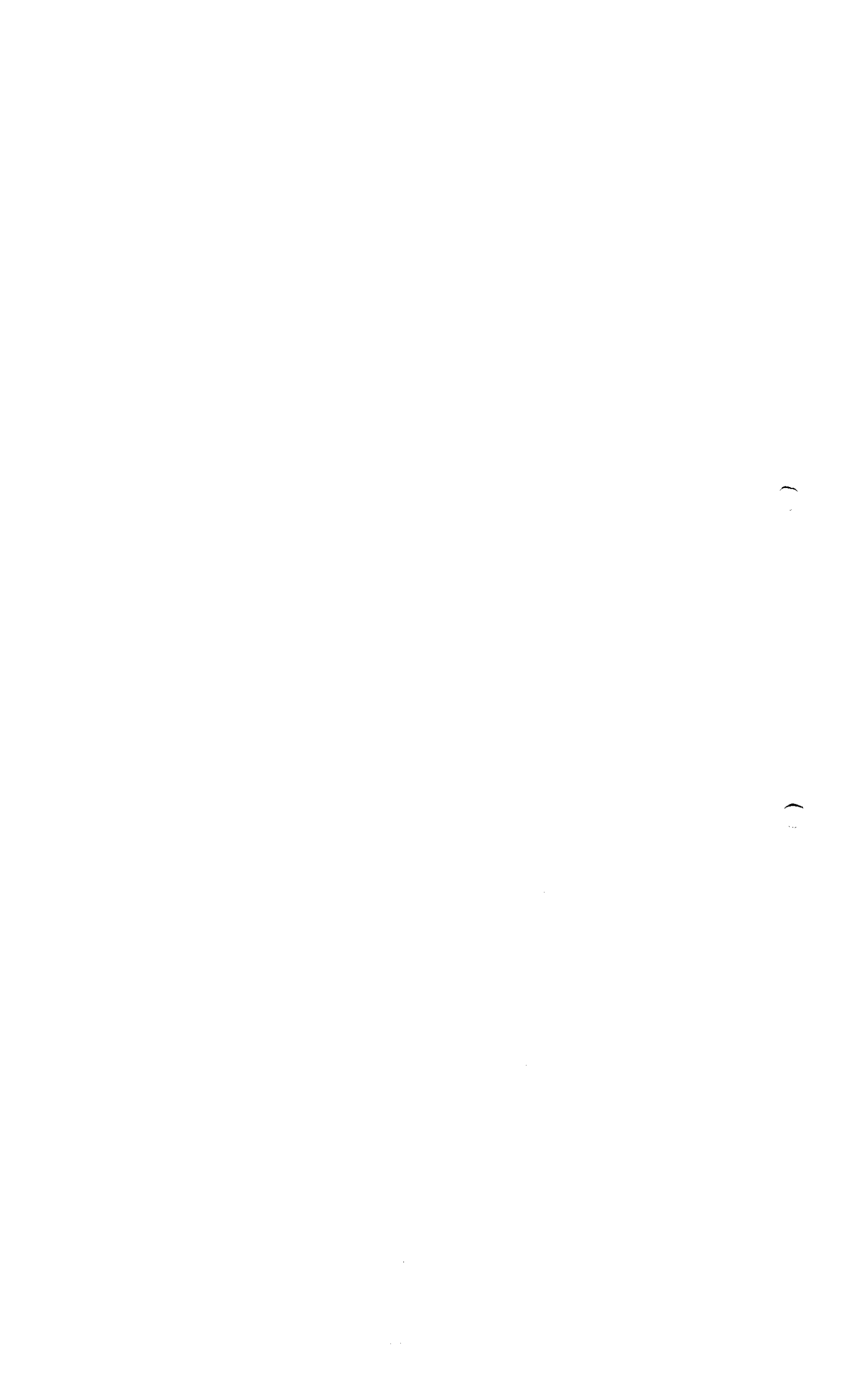
Una serie de subsistema periféricos, que operan en conjunto con el brazo del robot, dispensan medio de cultivo, aspiran producto y desperdicio, incuban recipientes de cultivo para recolección de células, transportan recipientes de cultivo hacia y desde el brazo del robot, y diagnostican el desempeño del robot, a fin de alertar al operador sobre cualquier condición atípica.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Restricted
Confidential
Limited access



1.3 Descripción de la planta de manufactura estéril- Edificio 29

El Edificio 29, ubicado en el complejo de West Point, es una planta para productos múltiples que fue aprobada en EE. UU. desde el 27 de marzo de 1980 para el llenado y liofilización de productos estériles.

Todo el equipo que entra en contacto con el producto se esteriliza usando métodos validados. El área de manufactura aséptica mantiene niveles de clasificación de cuarto adecuados para cada fase de la manufactura aséptica de vacuna de virus vivo. Se utiliza una presurización más alta de aire filtrado con calidad HEPA (aire con alta eficacia para partículas) en las áreas asépticas, con niveles de presurización descendentes en los corredores y exclusas adyacentes.

Cada cuarto posee un sistema para manejo de aire recirculante dedicado, con filtración HEPA terminal mediante una unidad de presurización principal. En cada uno de los cuartos asépticos se mantiene una presión de ≥ 0.05 pulgadas de agua (12.5 pascales) con respecto a las áreas no controladas. Las operaciones de llenado se localizan en áreas de flujo laminar con aire filtrado de alta eficiencia para partículas (HEPA). La presión dentro del área de procesamiento aséptico se mantiene mediante un sistema de automatización del edificio y se monitorea cada tres meses por medio de estudios de flujo de aire y auditorías de calibración de presión. Al área de llenado aséptico sólo tiene acceso el personal autorizado.

El flujo de personal, producto, materia prima, equipo y desperdicio es controlado para prevenir la contaminación cruzada.

1.3.1 Sistemas de los servicios

1.3.1.1 Sistemas de agua inyectable

En la fabricación del producto farmacéutico sólo se utiliza agua de calidad inyectable (WFI). Esto incluye amortiguadores, medios, formulaciones de producto farmacéutico, agua para compensación de limpieza en el sitio (CIP), que se introduce en generadores de vapor limpio, así como el agua para limpiar y enjuagar todos los componentes. El equipo de pre-tratamiento y generación empleado para producir el agua inyectable utilizada en el Edificio 29 se localiza en el Edificio 60.

1.3.1.1.1 Programa de monitoreo de rutina para sistemas de agua

Un programa de monitoreo ambiental de rutina (llevado a cabo por el Departamento de Monitoreo de Control) asegura que las áreas clasificadas y los sistemas de servicios asociados operen con un nivel aceptable de control al satisfacer criterios de aceptación establecidos. Desde que se otorgó la

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. 51.525



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Restricted
Confidential
Limited access



licencia en EE.UU. a estas áreas en 1980, se ha establecido un programa de monitoreo de rutina para los puntos de uso de agua inyectable empleados en la manufactura de la vacuna zoster estéril (Edificio 29) y las operaciones de liofilización (Edificio 29).

Toda el agua utilizada en la elaboración de la vacuna zoster es agua inyectable. Todo el monitoreo rutinario se realizó de acuerdo con los procedimientos normalizados de operación (SOP) establecidos y aprobados. En la [Tabla 3.2.A.1.3: 1] se proporciona un resumen del monitoreo de rutina, nivel de alerta y niveles de acción para los puntos de uso de agua inyectable localizados en las áreas para las operaciones de manufactura y liofilización de la vacuna zoster estéril.

La prueba de rutina para agua inyectable consiste en una prueba para microbios y endotoxinas (endotoxina de lisado de amebocito de limulus (LAL)), una prueba física/química de la *Farmacopea de los Estados Unidos (USP)*, además de una prueba física/química y de apariencia y color de la *Farmacopea Europea (Ph. Eur.)*, todas ellas practicadas una vez a la semana. Los requerimientos de la prueba se muestran en la [Tabla 3.2.A.1.3: 2].

Para todos los resultados de acción y de nivel de alerta recurrentes se llevan a cabo investigaciones.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

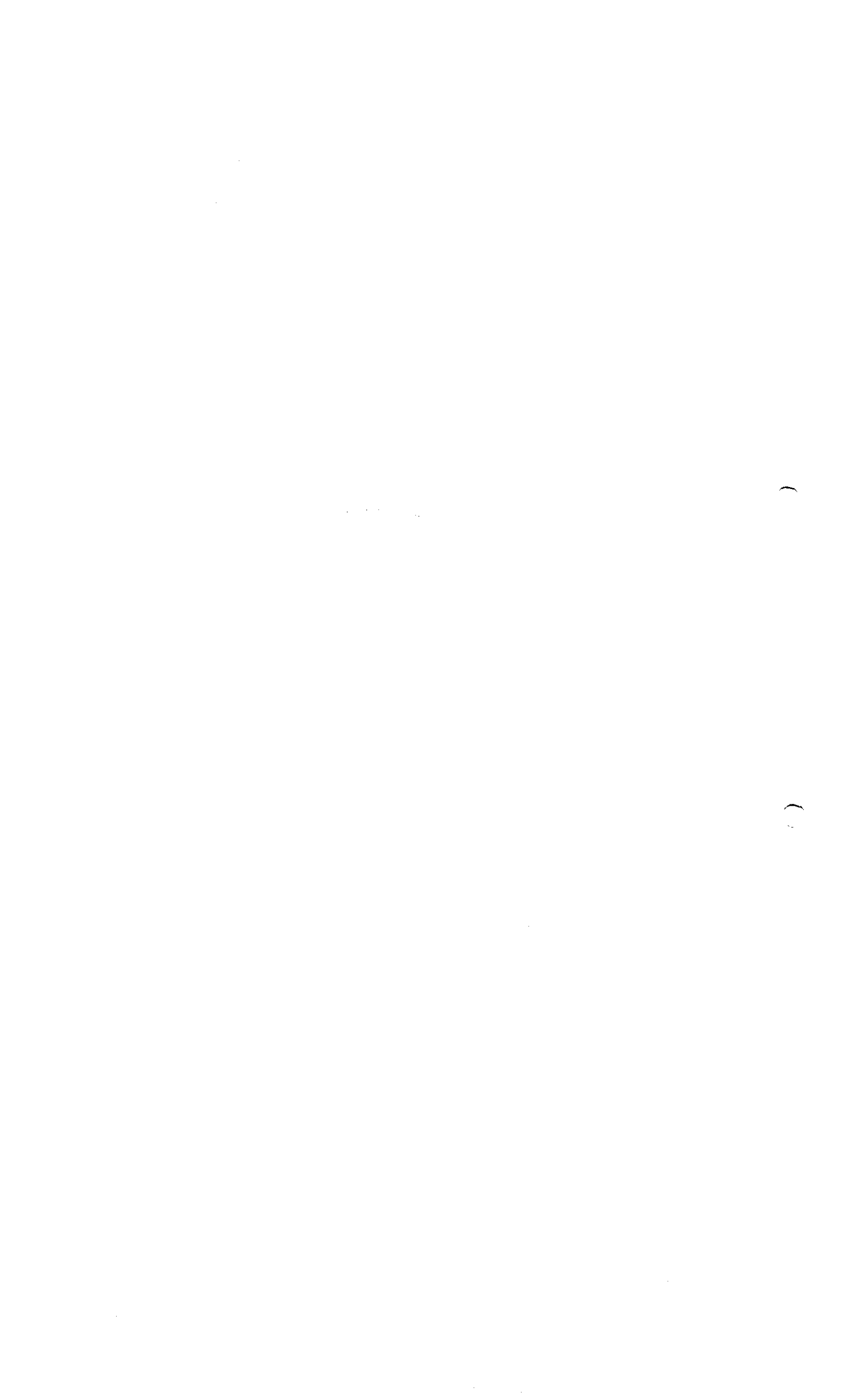


Tabla 3.2.A.1.3: 1>Resumen de las pruebas para los sitios de prueba de agua inyectable

Nivel y frecuencia de las pruebas	Agua inyectable			
	Microblana (ufc ^a /200 ml)	Endotoxina ^b (UE ^c /ml)	USP ^{d,e} Química/física	Ph.Eur. ^f Química/física
Nivel de alerta	≥8	>0.10	Cumple con USP	Cumple con Ph.Eur.
Nivel de acción	≥20	>0.25	Cumple con USP	Cumple con Ph.Eur.
Frecuencia de la prueba	Una vez por semana ^g	Una vez por semana ^g	Último sitio en el circuito del departamento, una vez a la semana	Último sitio en el circuito del departamento, una vez a la semana

^aufc: Unidades formadoras de colonias

^bPrueba de endotoxina, Lisado de amebocito de Limulus (LAL)

^cUE: Unidades de endotoxina

^dPruebas de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP)

^eTambién debe cumplir con la especificación interna de Merck para color (ninguno) y apariencia (transparente)

^fLos resultados de las pruebas de carbón orgánico total (COT) y conductividad se obtuvieron del sitio USP. Los resultados de las pruebas de nitratos y metales pesados se obtuvieron en el sitio Farmacopea Europea (Ph. Eur.)

^gCada punto de uso de agua inyectable (WFI) se prueba semanalmente, pero diariamente se prueba un sitio del sistema.

En la [Tabla 3.2.A.1.3: 2] se muestran las pruebas realizadas y los niveles de acción y alerta para las pruebas USP y Ph. Eur.

Tabla 3.2.A.1.3: 2 Alerta química/física y niveles de acción o criterios de aceptación interna para agua inyectable grado USP y grado Ph. Eur.

Nombre de la prueba (unidades)	Agua para inyección	
	Nivel de alerta	Nivel de acción
Conductividad (µS/cm ^{a,b})	>1.8	>2.1
Carbón orgánico total (ppb)	>200	>500
Nitrato (ppm)	N/A ^c	>0.2
Metales pesados (ppm)	N/A	>0.1
Criterio de aceptación		
Color/apariencia ^d	Líquido claro, limpio e incoloro, exento de evidencia visible de contaminación	

^aµS/cm: micro-Siemens por centímetro

^bPrueba de conductividad de la Etapa 2 fuera de línea

^cN/A: No aplica

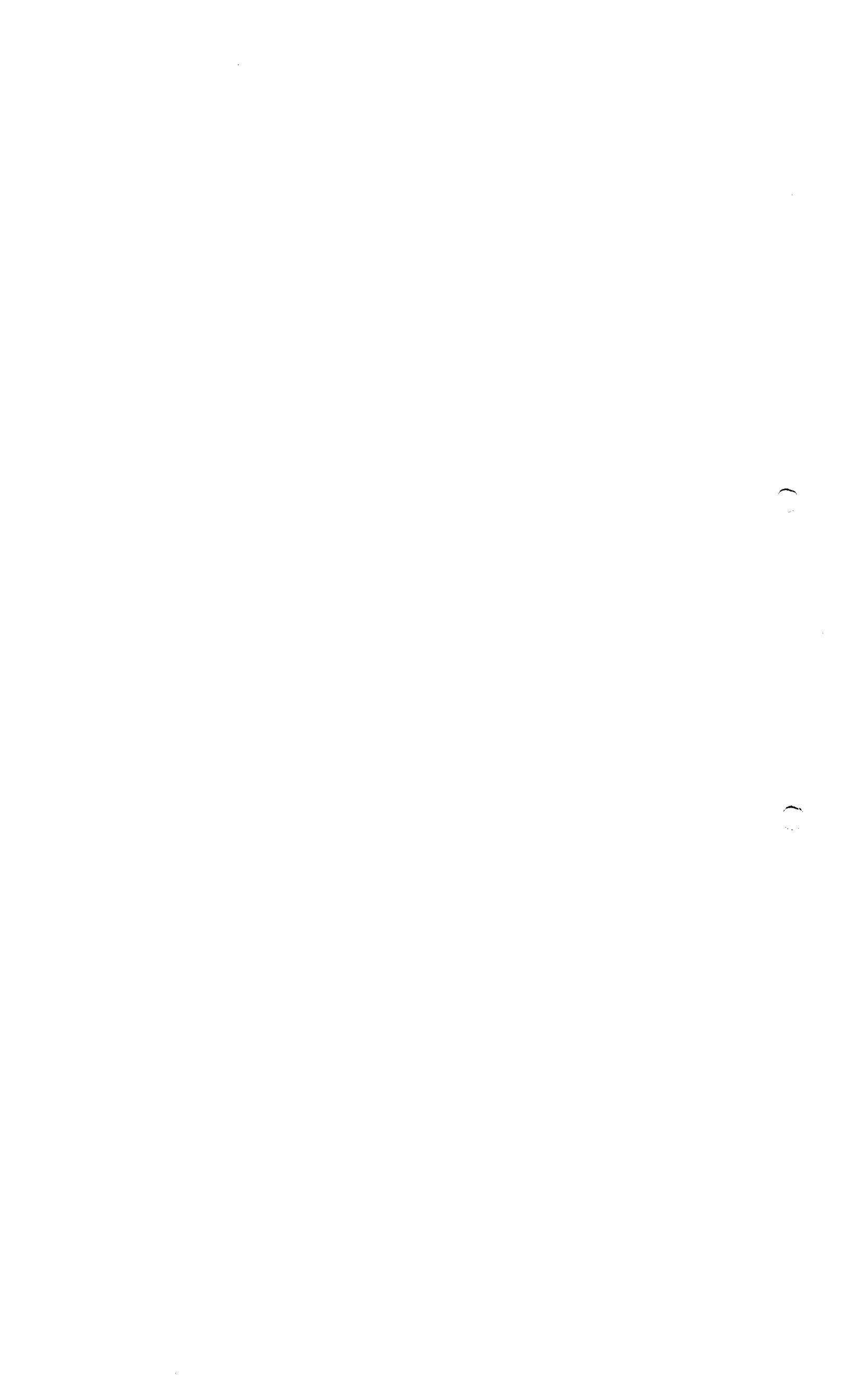
MERCK SHARP & DOHME ARG INC.

^dEspecificación interna de Merck para color y apariencia

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.625





1.3.1.2 Sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado

Las áreas de manufactura de la vacuna zoster en el Edificio 29 se dividen en áreas y conjuntos de cuartos con base en los requerimientos del proceso. Cada área de manufactura fue diseñada para operar con una velocidad de cambio de aire adecuada, con presión relativa y niveles de limpieza proporcionales a la actividad en el espacio. Se cuenta además con múltiples unidades de manejo de aire, dispuestas por zonas para lograr un control de cuarto independiente.

1.3.1.2.1 Programa de monitoreo rutinario para la calefacción, ventilación y aire acondicionado

El programa de monitoreo ambiental rutinario (realizado por el Departamento de Monitoreo de Control) asegura que los cuartos clasificados y asociados con la manufactura del producto estén operando a un nivel de control aceptable al cumplir con los criterios de aceptación establecidos. Desde que se otorgó la licencia inicial a estas áreas existe en vigor un programa de monitoreo rutinario para cuartos clasificados que se usan en las operaciones de manufactura estéril de vacuna zoster (Edificio 29), las operaciones de liofilización (Edificio 29) y los corredores y exclusas comunes para el flujo de producto (Edificio 29).

1.3.2 Equipo

1.3.2.1 Calificación de la planta/calificación operativa

La calificación de la planta y la calificación operativa (IQ/OQ) es el proceso para obtener evidencia documentada de que una parte del equipo realizará la función que le ha sido asignada. Además, se establece el desempeño basal del equipo, necesario para una validación significativa del proceso. Para operar correctamente, el equipo debe haberse construido de acuerdo con las especificaciones funcionales designadas, estar instalado adecuadamente, poder ser operado con seguridad por personal entrenado y formar parte de un programa de mantenimiento en vigor que asegure un desempeño operativo consistente.

La Calificación de la planta (IQ) provee un método sistemático para verificar que el equipo o el sistema cumplan con la documentación incluida con el equipo al ser comprado y que haya sido instalado de acuerdo con los planos, especificaciones y recomendaciones aprobadas por el fabricante.

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Firma. 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



La Calificación operativa (OQ) prueba cada función del equipo y sistemas auxiliares para asegurar que las tareas programadas se llevarán a cabo de manera adecuada cuando el equipo se ajuste y opere en todos los rangos recomendados.

1.3.2.2 Calificación del desempeño de las unidades de temperatura controlada

El objetivo de la Calificación del desempeño (PQ) de una unidad de temperatura controlada es demostrar que dicha unidad es capaz de mantener los requerimientos operativos planeados al documentar la distribución satisfactoria de la temperatura en toda la unidad.

1.3.2.3 Validación del equipo de limpieza

Se han desarrollado procedimientos para limpiar todas las superficies en contacto con el producto, a fin de eliminar los residuos hasta un nivel predeterminado. Los métodos de limpieza empleados incluyen sistemas para limpieza in-situ (CIP), lavadoras de partes y métodos de limpieza manual. La selección de un método de limpieza específico depende del tipo, tamaño y diseño del equipo a limpiarse.

La validación de la limpieza del equipo es el proceso para establecer evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza en particular reducirá consistentemente los residuos del agente de limpieza y del producto en las superficies del equipo hasta un nivel predeterminado aceptable. La validación de la limpieza es necesaria en todo el equipo que entre en contacto directo con el producto y que se use en los pasos de manufactura validada de los productos intermedios y finales a granel.

El equipo dedicado exclusivamente a la manufactura de una vacuna a granel en específico o producto terminado debe limpiarse para prevenir la contaminación de lote a lote por remanentes.

Así mismo, se realiza una evaluación de las materias primas, los productos intermedios y los productos a granel finales del proceso biológico que se encuentren en todas las áreas de manufactura.

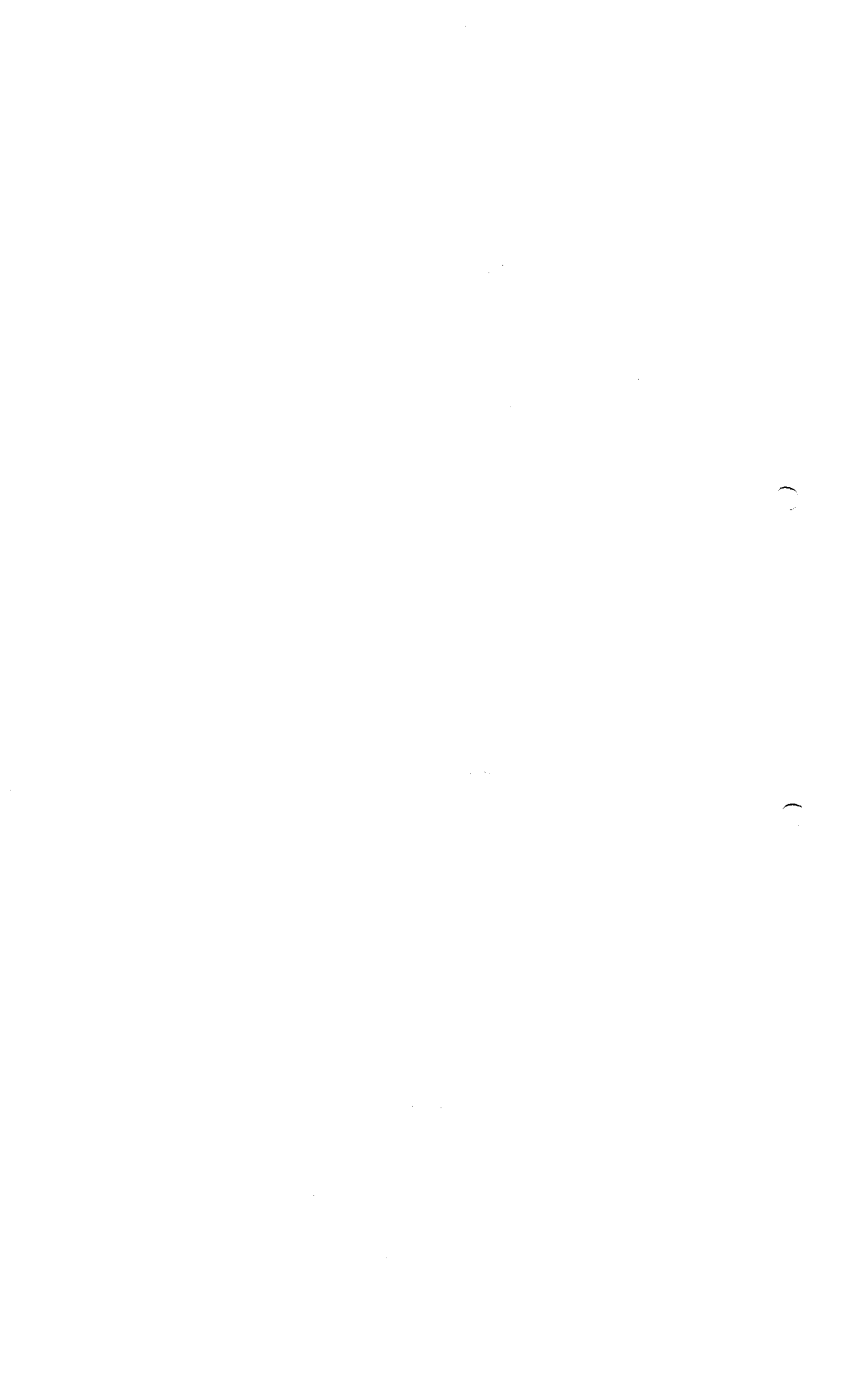
El muestreo combinado de estropajos y agua para enjuague final y la inspección visual se usan para evaluar la eficiencia de los procedimientos de limpieza. El muestreo de estropajos tiene como objetivo identificar el peor de los casos, o los sitios más difíciles de limpiar. El muestreo de agua para enjuague tiene como objetivo evaluar toda el área de superficie en contacto con el producto mediante una cobertura de la superficie total. Junto con la inspección visual, la combinación de las

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



técnicas de muestreo proporciona un enfoque exhaustivo para demostrar la eficacia de los procedimientos de limpieza.

Cada vez que se usa un agente limpiador, por ejemplo un detergente o solvente que no sea parte constitutiva del siguiente proceso, también se debe demostrar su eliminación. El procedimiento de enjuague final debe ser capaz de reducir los residuos del agente de limpieza, de tal forma que el remanente a un producto o lote subsecuente no exceda el criterio de aceptación predeterminado. En caso de que el equipo no se sanitice o esterilice rutinariamente después de terminado el ciclo de limpieza, se recolectan muestras del estropajo y enjuague para análisis de biocarga.

1.3.3 Microbiología

1.3.3.1 Medios de reto para liofilización y manufactura estéril

En el Edificio 29 se requiere que las líneas de llenado aséptico se sometan a retos de llenado dos veces por año civil. Cada reto de medio se lleva a cabo bajo las peores condiciones de llenado, usando la velocidad de línea más lenta y la mayor apertura de frasco con cualquier producto llenado en la línea.

Los frascos se llenan con medio digerido de soya-caseína. Los frascos se incuban por 14 días a 30-35°C y después se inspeccionan manualmente al 100% en busca de turbidez. Los frascos que se usan para establecer las verificaciones de dosis se descartan según la práctica durante la manufactura de rutina. Los frascos se seleccionan aleatoriamente y envían para prueba de promoción de crecimiento después del punto temporal de 14 días. Se considera que un reto tuvo resultado satisfactorio y válido cuando no se observan frascos con turbidez y los resultados de la prueba de promoción de crecimiento son satisfactorios. Un frasco positivo de un total de 5000 frascos se considera un nivel de alerta, y uno o más frascos positivos constituyen un nivel de acción. Si se llenaron <5000 frascos, una unidad positiva se considera un nivel de acción. Para un nivel de alerta, los dos conjuntos anteriores de retos de medio se envían a la línea. Si se descubre una acción o alerta en los dos conjuntos anteriores, la línea debe someterse a un reto adicional. Para un nivel de acción, se requieren tres retos de medio consecutivos para re-calificar a la línea. Se requiere que todo el personal participe en un mínimo de un reto de medio por año civil.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12337

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



1.3.3.2 Contención de la contaminación cruzada

El medio ambiente dentro de las áreas de procesamiento aséptico se mantiene a través de los siguientes controles:

- (1) Se utiliza una presurización más alta de aire filtrado HEPA en las áreas asépticas, con niveles de presurización descendentes en corredores y exclusas adyacente.
- (2) Se imparte entrenamiento sobre técnica aséptica y procedimientos de vestimenta aséptica al personal que labora en áreas asépticas.
- (3) La limpieza y desinfección rutinarias de las áreas asépticas son llevadas a cabo de acuerdo con los Procedimientos Normalizados de Operación propios del departamento.
- (4) La esterilización o desinfección de todo el equipo que entrará a un área aséptica se realiza de antemano.



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firm. 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. 61.628

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Registered
Confidential
Limited access



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

ZOSTAVAX®

VACUNA CON VIRUS VIVOS (OKA/ MERCK) DEL HERPES ZOSTER, MSD

Inyectable para administración subcutánea

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

ZOSTAVAX® es una preparación liofilizada estéril de vacuna de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck.

Una vez reconstituida en la forma que se indica, cada dosis inyectable es de 0,65 ml y contiene no menos de 19.400 UFP** del virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck.

Cada dosis de vacuna de 0,65 ml contiene: sacarosa 31,16 mg; gelatina porcina hidrolizada 15,58 mg; cloruro de sodio 3,99 mg; L-glutamato monosódico 0,62 mg; fosfato dibásico de sodio 0,57 mg; fosfato monobásico de potasio 0,10 mg; cloruro de potasio 0,10 mg; componentes residuales de células MRC-5 incluyendo ADN y proteínas; y trazas de neomicina y suero bovino.

El producto no contiene conservantes.

** UFP = Unidades formadoras de placa

La vacuna reconstituida se debe aplicar por vía subcutánea.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARÍA 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

