

**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

que los sujetos de 60 a 69 años de edad. Este incremento llamó más la atención en el grupo de la potencia más alta que en el grupo de la potencia más baja. La incidencia de experiencias adversas clínicas sistémicas no pareció diferir ya sea por la edad o la potencia administrada.

Con respecto a los puntos finales de seguridad primaria en el Protocolo 009, no se reportaron experiencias adversas serias relacionadas con la vacuna en ninguno de los grupos vacunados. En cuanto a la tolerabilidad local, la incidencia de dolor en el sitio de la inyección o inflamación de moderada a severa ocurridas en los 5 días siguientes a la vacunación, la tasa de incidencia estimada para el punto final compuesto fue mayor en el grupo con la potencia más alta que en el grupo con la potencia más baja. Sin embargo, el límite superior del intervalo de confianza del 95% en el grupo con la potencia más alta estuvo por debajo del límite clínicamente significativo que se estableció previamente con base en la experiencia histórica con PNEUMOVAX™ 23. En consecuencia, con base en los criterios especificados previamente, la vacuna con potencia más alta se consideró bien tolerada. Los dos grupos de potencia fueron comparables respecto a todas las experiencias adversas en el sitio de inyección, excepto por el dolor y la inflamación.

Con respecto a los puntos finales de la seguridad secundaria en el Protocolo 009, esto es, varicela o erupción cutánea parecida a varicela con >100 lesiones y herpes zoster o erupción cutánea parecida a herpes zoster ocurridas en los 42 días posteriores a la vacunación, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de potencia. Se reportaron temperaturas elevadas (temperatura oral máxima reportada  $\geq 101.0$  °F) ocurridas en los 21 días después de la vacunación en <1% de los sujetos de cualquiera de los grupos. Los índices reportados de experiencias adversas clínicas sistémicas y experiencias adversas clínicas sistémicas relacionadas con la vacuna fueron comparables en todos los grupos de vacunación.

En resumen, la dosis de potencia más alta de la vacuna contra zoster pareció ser bien tolerada generalmente. Aunque el grupo con la potencia más alta tuvo un índice en cierta forma elevado de dolor o inflamación moderadas o severas en el sitio de la inyección, en comparación con el grupo de potencia más baja, el índice observado no se consideró clínicamente significativo, con base en la

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Dr. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

experiencia histórica con PNEUMOVAX™ 23. Es importante señalar que este estudio respaldó el perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable de la vacuna contra zoster a la potencia sugerida para su máxima especificación de liberación.

El Protocolo 009 no incluyó un grupo placebo. El aumento en la frecuencia de experiencias adversas en el sitio de la inyección para los sujetos de 50 a 59 años de edad con respecto a aquellos  $\geq 60$  años de edad fue bastante sustancial. Sin embargo, el incremento se limitó a eventos de intensidad leve a moderada. Así mismo, no se observó una diferencia por la potencia o la edad en las experiencias adversas clínicas sistémicas. En consecuencia, el impacto clínico global del aumento en el índice de reacciones en el sitio de la inyección en sujetos de 50 a 59 años de edad pareció ser relativamente pequeño.

Los índices reportados de erupciones cutáneas aparentemente ocasionadas por virus herpes zoster dentro de los 42 días después de la vacunación fueron bajos en todos los estudios clínicos. En tales situaciones, se realizaron esfuerzos por recolectar especímenes de lesión para análisis por reacción en cadena de la polimerasa. Se reportaron un total de 99 erupciones aparentemente ocasionadas por varicela o herpes zoster (82 del Protocolo 004 y 17 de los Protocolos 001, 002, 007, 009 y VARIVAX™ 049). En el Protocolo 004 se encontró que todas las erupciones cutáneas con apariencia de varicela o herpes zoster que fueron positivas para virus de herpes zoster por análisis de reacción en cadena de la polimerasa fueron ocasionadas por virus de varicela zoster de tipo silvestre [Ref. 5.3.5.1: P004]. De los Protocolos 001, 002, 007, 009 y el Protocolo 049 de VARIVAX™, se confirmó que 1 muestra correspondió a virus de varicela zoster de tipo silvestre, y 2 muestras fueron positivas para la cepa Oka/Merck [Ref. 5.3.5.1: P001, P002, P007, P009, P049, P049V210].

#### 2.5.5.2 Experiencias Adversas en Sujetos no Afectados por Virus de Varicela Zoster

A pesar del esfuerzo concertado por el Solicitante en el Protocolo 003 (1148 sujetos potenciales fueron seleccionados), el número de sujetos en los estudios clínicos de la vacuna zoster que fueron seronegativos para el virus varicela zoster y  $\geq 50$  años de edad es muy limitado. Por ello, todos los

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.828

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

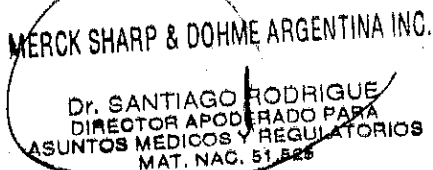
sujetos seronegativos para VVZ y seropositivos para VVZ del Protocolo 003 (10 sujetos) y todos los sujetos seronegativos para VVZ  $\geq 30$  años de edad (17 sujetos) del Protocolo 049 de VARIVAX™ se describen en la [Sec. 2.7.4.2.1.1.2]. Los índices reportados de experiencias adversas en el sitio de inyección, de experiencias adversas clínicas sistémicas y de temperaturas elevadas en estos sujetos generalmente fueron similares a los índices reportados en los sujetos afectados por el virus varicela zoster. De un total de 27 sujetos, 10 reportaron experiencias adversas en el sitio de la inyección, 17 reportaron experiencias adversas clínicas sistémicas, y 2 reportaron una temperatura oral elevada [ $\geq 101.0^{\circ}\text{F}$  ( $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ )]. Los datos disponibles sugieren que la seronegatividad al VVZ es muy poco común conforme avanza la edad. Con base en el número pequeño de sujetos, no fue evidente algún problema de seguridad.

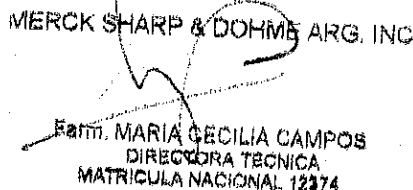
#### 2.5.5.2.3 Experiencias Adversas Después de una Segunda Dosis de Vacuna Contra Zoster

Como se presentó en la [Sec. 2.7.4.2.1.1.3], un total de 481 sujetos recibieron una segunda dosis de vacuna zoster o vacuna para varicela con proceso actualizado (PUVV) en 4 estudios clínicos (176 sujetos en el Protocolo 002, 196 sujetos en el Protocolo 005, 98 sujetos en el Protocolo 007, y 647 sujetos en el Protocolo 049 de VARIVAX™, de los cuales 11 fueron  $\geq 50$  años de edad). Los índices de experiencias adversas en el sitio de la inyección, de experiencias adversas clínicas sistémicas y de temperaturas elevadas después de una segunda dosis de vacuna generalmente fueron similares a los reportados después de una dosis única. Sólo 5 de los 481 sujetos que recibieron 2 dosis de vacuna zoster reportaron temperaturas elevadas después de la segunda dosis.

#### 2.5.5.2.4 Muertes, Experiencias Adversas Serias y Retiro del Estudio

Para el total de la población participante en el Protocolo 004, cuyas experiencias adversas serias se reportaron hasta el Día 42 después de la vacunación, no se observaron diferencias en el número de sujetos con experiencias adversas serias (255 en el grupo con vacuna zoster y 254 en el grupo placebo). De estas experiencias adversas serias, el investigador del estudio determinó que sólo 4 (2 en el grupo de vacuna [polimialgia reumática; exacerbación de asma] y 2 en el grupo placebo [reacción

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

  
MERC SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12274



**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

anafiláctica; polimialgia reumática]) estaban relacionadas con la vacuna. Así mismo, un sujeto en el grupo placebo desarrolló una experiencia adversa seria relacionada con la vacuna (síndrome de Goodpasture) en el Día 53 después de la vacunación. Sólo 1 sujeto en cada grupo de vacunación fue retirado del estudio debido a una experiencia adversa clínica (el sujeto en el grupo placebo se retiró del estudio debido a una experiencia adversa seria relacionada con la vacuna).

Para la población total en el Protocolo 004, del Día 0 al Día 42 después de la vacunación, se reportaron 30 muertes (14 receptores de vacuna zoster y 16 receptores de placebo). Durante todo el estudio, se reportaron 1588 muertes (793 sujetos que recibieron vacuna contra zoster y 795 que recibieron placebo). Para la población global del estudio, no se registró la causa de la muerte. Sin embargo, el índice de mortalidad de 4.0% observado en el estudio parece ser menor de lo esperado en este segmento de edad. No se consideró que las muertes se hayan relacionado con la vacuna o el herpes zoster. En la parte final del programa de la vacuna contra zoster, la única otra muerte que se reportó ocurrió en el Protocolo 049 de VARIVAX™, debido a un accidente de tránsito en un sujeto que recibió la vacuna para varicela con proceso actualizado.

En todos los estudios del programa para desarrollo de la vacuna zoster, un total de 549 sujetos reportaron experiencias adversas serias (2 sujetos en el Protocolo 001; 15 sujetos en el Protocolo 002; 1 sujeto en el Protocolo 003; 509 sujetos en el Protocolo 004; 4 sujetos en el Protocolo 005; 5 sujetos en el Protocolo 007; 5 sujetos en el Protocolo 009, 8 sujetos en el Protocolo 049 de VARIVAX™). De estos, sólo 5 sujetos (todos en el Protocolo 004) reportaron experiencias adversas serias que se determinaron como posiblemente relacionadas con la vacuna contra zoster y 2 sujetos (en el Protocolo 049 de VARIVAX™) reportaron experiencias adversas serias que se determinaron como probablemente relacionadas con la Vacuna para Varicela con Proceso Actualizado. En este número pequeño de eventos no hubo evidencia de que éstos se pudieran clasificar por órgano humano o por síndrome clínico. En la [Sec. 2.7.4.2.1.3] se presentan detalles adicionales. Así mismo, en todos los estudios, un total de 60 sujetos fueron retirados del estudio debido a una experiencia clínica adversa (2 sujetos en el Protocolo 002; 29 sujetos en el Protocolo 004; 5 sujetos en el Protocolo 007; 24 sujetos en

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.628

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 12374



**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

el Protocolo 049 de VARIVAX™). El retiro del estudio de los 2 sujetos en el Protocolo 002 fue decisión del investigador, debido a experiencias adversas serias. Ningún sujeto fue retirado del estudio debido a una experiencia clínica adversa en los Protocolos 003, 005 y 009. Más detalles al respecto se presentan en la [Sec. 2.7.4.2.1.3] y en la [Sec. 2.7.4.2.1.4].

### 2.5.5.3 Limitaciones de la Base de Datos sobre Seguridad

Los datos exhaustivos de seguridad presentados en la [Sec. 2.7.4] y que se abordan brevemente en este Resumen Clínico apoyan firmemente el uso de la vacuna contra zoster en adultos de edad avanzada sin una inmunodeficiencia conocida. El número de sujetos evaluados para seguridad fue adecuado para evaluar experiencias adversas comunes y poco comunes. Con información de 20,456 sujetos  $\geq 50$  años de edad que recibieron la formulación de la vacuna contra zoster a comercializarse, la base de datos sobre seguridad proporciona una potencia del 97.5% para detectar una experiencia adversa que haya ocurrido en una proporción de 1.8 por 10,000 personas (1 por cada 5549 personas) y también proporciona una potencia del 80% para detectar una experiencia adversa ocurrida en una proporción de 0.8 por 10,000 personas (1 por cada 12,717 personas). Los estudios clínicos que se llevaron a cabo en el programa de la vacuna contra zoster utilizaron diferentes bases de datos y diccionarios, esto debido a la tecnología disponible al momento de realizar cada estudio. Aunque no fue factible la integración formal de todos los datos, una revisión profunda de los datos de seguridad de cada uno de los estudios respalda la conclusión de un perfil de seguridad clínicamente aceptable.

Una limitación de la base de datos sobre seguridad que se presenta en esta Solicitud es la distribución de la edad en la población de pacientes estudiada. Los sujetos  $\geq 60$  años de edad se seleccionaron en el estudio de eficacia grande debido a que la neuralgia postherpética, uno de los puntos finales primarios, ocurre con muy poca frecuencia en adultos más jóvenes, pero sí ocurre en más de un tercio de los pacientes con herpes zoster que tienen  $\geq 60$  años de edad. Existe información sobre la experiencia de seguridad clínica en sujetos  $\geq 50$  años de edad en el Protocolo 009 y el Protocolo 049 de VARIVAX™ [Ref. 5.3.5.1: P009, P949V210]. En particular, la admisión en el Protocolo 009 se estratificó

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FARM. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

por edad (50 a 59 años [n=185], ≥60 años de edad [n=510]), para permitir que el Solicitante proporcione datos sobre seguridad y tolerabilidad en el grupo de sujetos de 50 a 59 años de edad. Este estudio, que también proporcionó datos sobre seguridad con la potencia más alta evaluada en el programa clínico de la vacuna zoster, demostró que la vacuna zoster generalmente fue bien tolerada en sujetos de 50 a 59 años de edad. Es importante señalar que, a excepción de un incremento en la incidencia de experiencias adversas leves y moderadas en el sitio de la inyección, según se describe en la [Sec. 2.5.5.2.1], el perfil de seguridad fue similar al observado en los más de 20,000 sujetos que tenían ≥60 años de edad. En vista de los argumentos para proporcionar la vacuna contra zoster a la población en general a partir de los 50 años de edad, el Solicitante planea incluir sujetos de 50 a 59 años de edad en sus próximos estudios clínicos con la vacuna zoster, a fin de ampliar la experiencia clínica con la vacuna contra zoster en este grupo de edad.

En el Protocolo 004 [Ref. 5.3.5.1: P004], un subgrupo de 6616 (17.2%) de los 38,546 sujetos fue admitido en el Sub-estudio para Monitoreo de Evento Adverso. Aunque el sub-estudio representó únicamente una fracción de los pacientes que participaron en el estudio de eficacia principal, a los 31,930 sujetos restantes (incluyendo 15,925 sujetos que recibieron la vacuna contra zoster) se les dio seguimiento para experiencias adversas serias y no serias, temperaturas elevadas, erupciones cutáneas y hospitalizaciones dentro de los 42 días posteriores a la vacunación. La experiencia de seguridad en el Protocolo 004 se describe extensamente en la [Sec. 2.7.4] y la [Sec. 2.5.5.2]. En su conjunto, los datos sobre estas 2 cohortes de estudio en el Protocolo 004 fueron adecuadas para descartar la presencia de experiencias adversas relacionadas con la vacuna, clínicamente importantes, más allá de las reacciones esperadas en el sitio de la inyección. La diferencia estadísticamente significativa, pero numéricamente pequeña (1.4%), en el índice observado de experiencias adversas clínicas sistémicas relacionadas con la vacuna y reportadas por los sujetos, no se pudieron agrupar por órgano o síndrome clínico.

Existen datos disponibles para 7 sujetos con historial previo de herpes zoster (violaciones al protocolo) de los Protocolos 004 (3 sujetos), 005 (1 sujeto), 009 (2 sujetos) [Ref. 5.3.5.1: P004, P009] [Ref.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.925

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Dr. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

5.3.5.2: P005], y 049 de VARIVAX™ (1 sujeto) [Ref. 5.3.5.1: P049V210]. En este número muy limitado de sujetos con herpes zoster previo, no se observaron cuestiones de seguridad en particular con la administración de la vacuna contra zoster. Aunque era de esperarse que una fracción relativamente pequeña de individuos con antecedentes de herpes zoster se beneficiara con la vacuna contra zoster, dicha información, más el perfil de seguridad aceptable de una segunda dosis de vacuna zoster en los Protocolos 002, 005 y 005, podría proporcionar el respaldo para la vacunación contra zoster en el entorno de un historial de herpes zoster desconocido.

Los pacientes inmunocomprometidos corren un riesgo cada vez mayor de desarrollar herpes zoster y sus complicaciones. El inmunocompromiso existe como un continuo. Aunque en el programa clínico participaron sujetos con enfermedades como diabetes mellitus, soriasis e insuficiencia cardiaca congestiva, la seguridad de la vacuna zoster en individuos abiertamente inmunocomprometidos no ha sido establecida. Existen datos disponibles sobre 5 sujetos inmunocomprometidos (violaciones al protocolo) quienes inadvertidamente participaron en el Protocolo 004 (3 sujetos, todos con cáncer) y en el Protocolo 009 (2 sujetos, con sospecha o confirmación de disfunción inmune). No se reportaron cuestiones de seguridad específicas después de la vacunación entre este número pequeño de sujetos inmunosuprimidos. Dada la formulación de potencia alta de esta vacuna de virus vivo y la ausencia de estudios diseñados para abordar esta cuestión, en este momento los datos disponibles no respaldan la vacunación de personas inmunocomprometidas. Aunque no se ha estudiado ni se ha comprobado, es posible que la vacunación de adultos de edad avanzada antes del desarrollo de una condición inmunosupresora pueda reducir potencialmente el riesgo de sufrir posteriormente herpes zoster o neuralgia postherpética. Algunas poblaciones de pacientes que podrían beneficiarse con la vacuna contra zoster fueron excluidas o no se han estudiado hasta la fecha. Estudios clínicos formales en grupos seleccionados de pacientes inmunocomprometidos, en quienes el riesgo de herpes zoster y sus complicaciones son mayores, deberán considerar juiciosamente el beneficio respecto al riesgo.

No se han realizado hasta la fecha estudios de interacción específicos con otras vacunas. En los estudios clínicos en esta Solicitud, 40 sujetos recibieron vacuna del polisacárido del neumococo,

**MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

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

**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.**

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

toxoides diftérico/tetánico, vacuna contra hepatitis, vacuna contra influenza, vacuna contra enfermedad de Lyme, o toxoide tetánico dentro de los 42 días después de recibir la vacuna zoster. En estos sujetos no se observaron experiencias adversas de importancia clínica. En el Protocolo 003 [Ref. 5.3.5.1: P003] ningún sujeto recibió una vacuna concomitante. Se deben evaluar estudios formales de uso concomitante con otras vacunas.

#### 2.5.5.3.1 Plan de Farmacovigilancia

Véase la [Ref. 5.3.5.4: R2] para conocer el Plan de Farmacovigilancia de la vacuna contra zoster. La especificación de seguridad en dicho plan establece que el perfil de seguridad de la vacuna es aceptable, sin que se hayan identificado señales de seguridad en ninguno de los estudios clínicos. Se propone un enfoque multifacético, incluyendo farmacovigilancia pasiva de rutina, expansión del Programa de Identificación de Virus Varicela-Zoster (VZV IP) a la vacuna contra zoster y un registro para monitorear los resultados en mujeres que inadvertidamente se hayan expuesto a la vacuna zoster durante el embarazo.

#### 2.5.5.4 Experiencia de Mercadotecnia en todo el Mundo

La vacuna zoster no ha obtenido registro de venta en ningún país y, en consecuencia, no hay disponibles datos sobre la experiencia del producto a la venta. Sin embargo, existe disponible suficiente experiencia para VARIVAX™, que ha estado a la venta desde 1995. El Solicitante realizó un resumen de la experiencia posterior a la experiencia de mercadotecnia hasta el 31 de diciembre de 2004 en personas  $\geq 50$  años de edad, y en personas de 30 a 49 años de edad. Los resultados de dicha consulta se presentan en la [Sec. 2.7.4.6], el [Apéndice 2.7.4: 27] y el [Apéndice 2.7.4: 28]. La revisión de los datos posterior a la experiencia de mercadotecnia identifico muy pocos reportes de eventos adversos en asociación temporal con la administración de VARIVAX™ a personas  $\geq 50$  años de edad. Aunque sustancialmente se han presentado más reportes en el grupo de 30 a 49 años de edad, una revisión de los eventos reportados en el [Apéndice 2.7.4: 28] no indica situaciones de alarma o tendencias inusuales.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA GECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

Adicionalmente a la vigilancia pasiva de rutina, Merck & Co., Inc. ha establecido el Programa de Identificación de Virus Varicela-Zoster (VZV IP). Este programa está en vigor en Estados Unidos desde 1995 y en Europa desde 2003. Como se señaló en el Plan de Farmacovigilancia, el Solicitante propone expandir el Programa de Identificación de Virus Varicela-Zoster existente para incluir a la vacuna contra zoster.

En resumen, la información disponible sobre la experiencia de mercadotecnia en todo el mundo para VARIVAX™ respalda la seguridad y tolerabilidad general de la vacuna contra zoster en individuos  $\geq 50$  años de edad.

#### 2.5.5.5 Conclusiones con Respecto a la Seguridad

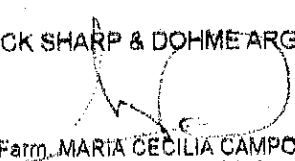
Los datos sobre seguridad de los estudios clínicos de Fase II y III de la vacuna contra zoster respaldan las siguientes conclusiones:

1. La vacuna contra zoster generalmente es bien tolerada en los adultos  $\geq 50$  años de edad.
2. Después de una dosis de vacuna contra zoster, la incidencia de reacciones en el sitio de la inyección es consistente en mayor grado que la incidencia después de una dosis de placebo, siendo estas experiencias adversas generalmente de intensidad leve y corta duración.
3. La incidencia global de experiencias adversas clínicas sistémicas después de una dosis de vacuna contra zoster es similar a la observada después de una dosis de placebo. La incidencia de experiencias adversas clínicas sistémicas relacionadas con la vacuna es ligeramente más alta después de una dosis de vacuna contra zoster, que después de una dosis de placebo; pero no se reporta consistentemente una experiencia adversa individual con un índice mayor entre los receptores de vacuna contra zoster.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

  
Patm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

4. Después de una dosis de vacuna contra zoster, son poco comunes las erupciones con apariencia de varicela o con apariencia de zoster, observándose con una frecuencia sustancialmente más baja que la observada en individuos seronegativos para el virus de varicela zoster después de haber recibido la vacuna VARIVAX™.

#### 2.5.6 Conclusiones sobre los Beneficios y Riesgos

Los datos presentados en esta Solicitud confirman que la vacuna viva contra zoster (Oka/Merck) es inmunogénica y posee un perfil de seguridad favorable. Los resultados de estudio de eficacia multicéntrico, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y a gran escala respaldan la indicación propuesta de prevención del herpes zoster, prevención de la neuralgia postherpética y la reducción del dolor agudo y crónico asociado con herpes zoster. La magnitud del beneficio clínico es impresionante y, en consecuencia, la vacunación contra zoster debería convertirse en un avance clínico importante para los adultos de edad avanzada.

No se han identificado riesgos de seguridad clínicamente importantes con el uso de la vacuna contra zoster. Los datos de los 20,841 sujetos que recibieron la vacuna contra zoster en los estudios clínicos confirman que la vacuna posee un perfil de seguridad muy bueno. Más allá de las reacciones en el sitio de la inyección, que son de esperarse en asociación con cualquier vacuna, no aparecieron experiencias adversas en los receptores de la vacuna zoster con una frecuencia sustancialmente más alta que entre los receptores de placebo; en algunos estudios se observó un pequeño incremento relativo en la frecuencia de cefalea, no sucediendo así en otros. Debido al perfil de seguridad establecido para VARIVAX™, principalmente en poblaciones seronegativas para virus de varicela zoster, no resulta sorprendente la experiencia de seguridad favorable con la vacuna zoster entre huéspedes seropositivos para virus de varicela zoster. Las erupciones cutáneas con apariencia de virus de varicela zoster, que podrían reflejar un problema potencial de seguridad para los receptores de la vacuna o para individuos susceptibles en alto riesgo con quienes entre en contacto, no han sido comunes en los estudios clínicos de la vacuna contra zoster. Estas erupciones cutáneas se han reportado con una incidencia un par de veces menor que la observada en conjunción con VARIVAX™. Se pidió a los investigadores que

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

obtuvieran especímenes en hisopos de los sujetos que desarrollaron erupciones cutáneas con apariencia de virus de varicela zoster después de la vacunación. Los resultados disponibles de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para 54 de las 82 erupciones cutáneas con apariencia de virus de varicela zoster reportadas, mostraron que casi todos los especímenes positivos para el virus de varicela zoster correspondían a virus de tipo silvestre; sólo dos, de entre más de 20,000 receptores de la vacuna zoster, correspondieron a la cepa Oka/Merck identificada en el análisis de reacción en cadena de la polimerasa. En consecuencia, el perfil de seguridad global de la vacuna contra zoster en los estudios clínicos no proporciona una indicación de potencial para un riesgo significativo, en caso de comenzarse la vacunación extendida. Sin embargo, existe el riesgo teórico de transmisión del virus de la vacuna Oka/Merck a un individuo susceptible. En la práctica clínica, el riesgo de transmisión de la cepa de virus atenuado necesitará evaluarse contra el riesgo de desarrollar herpes zoster natural que podría ser transmitido a un individuo susceptible.

El beneficio potencial de la vacuna contra zoster es significativo. A pesar de la disponibilidad de numerosas modalidades terapéuticas, la prevención y el tratamiento del herpes zoster y la neuralgia postherpética representan una necesidad médica significativa sin satisfacer. Actualmente no hay disponibles opciones preventivas satisfactorias. Se ha demostrado que el inicio temprano de tratamiento con un agente antiviral como aciclovir, famciclovir, valaciclovir o brivudina reduce la severidad del herpes zoster agudo, según lo define el tiempo para la curación de la erupción cutánea por herpes zoster, y la duración del dolor asociado a herpes zoster. Sin embargo, a fin de obtener el máximo beneficio de los medicamentos antivirales actualmente registrados, los pacientes con posible herpes virus deben estar concientes de que necesitan buscar atención médica tempranamente en el curso de la enfermedad. Así mismo, no se han llevado a cabo estudios doble ciego y controlados usando agentes antivirales que muestren un impacto sobre la neuralgia postherpética *per se*, y por ello el efecto sobre la neuralgia postherpética es incierto, aunque el inicio rápido de la terapia antiviral puede acortar la duración de la neuralgia postherpética [Ref. 5.4: 68, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79]. En estudios bien diseñados, los corticosteroides demostraron tener un efecto modesto sobre la fase aguda del herpes zoster, pero no redujeron la frecuencia o severidad de la neuralgia postherpética [Ref. 5.4: 5,

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

11

12

**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

38, 74, 80]. El tratamiento de herpes zoster que combina medicamentos antivirales y corticosteroides tampoco previene la neuralgia postherpética. En algunos estudios se ha demostrado que el bloqueo neural prolongado, con o sin la adición de corticosteroides, reduce la duración del dolor por herpes zoster. Aunque este procedimiento puede ofrecer un efecto protector menor contra la neuralgia postherpética, la duración necesaria de la hospitalización y el potencial para efectos adversos hacen que dicho tratamiento sea inadecuado para la mayoría de los pacientes y los sistemas de cuidado de la salud [Ref. 5.4: 81, 82, 83].

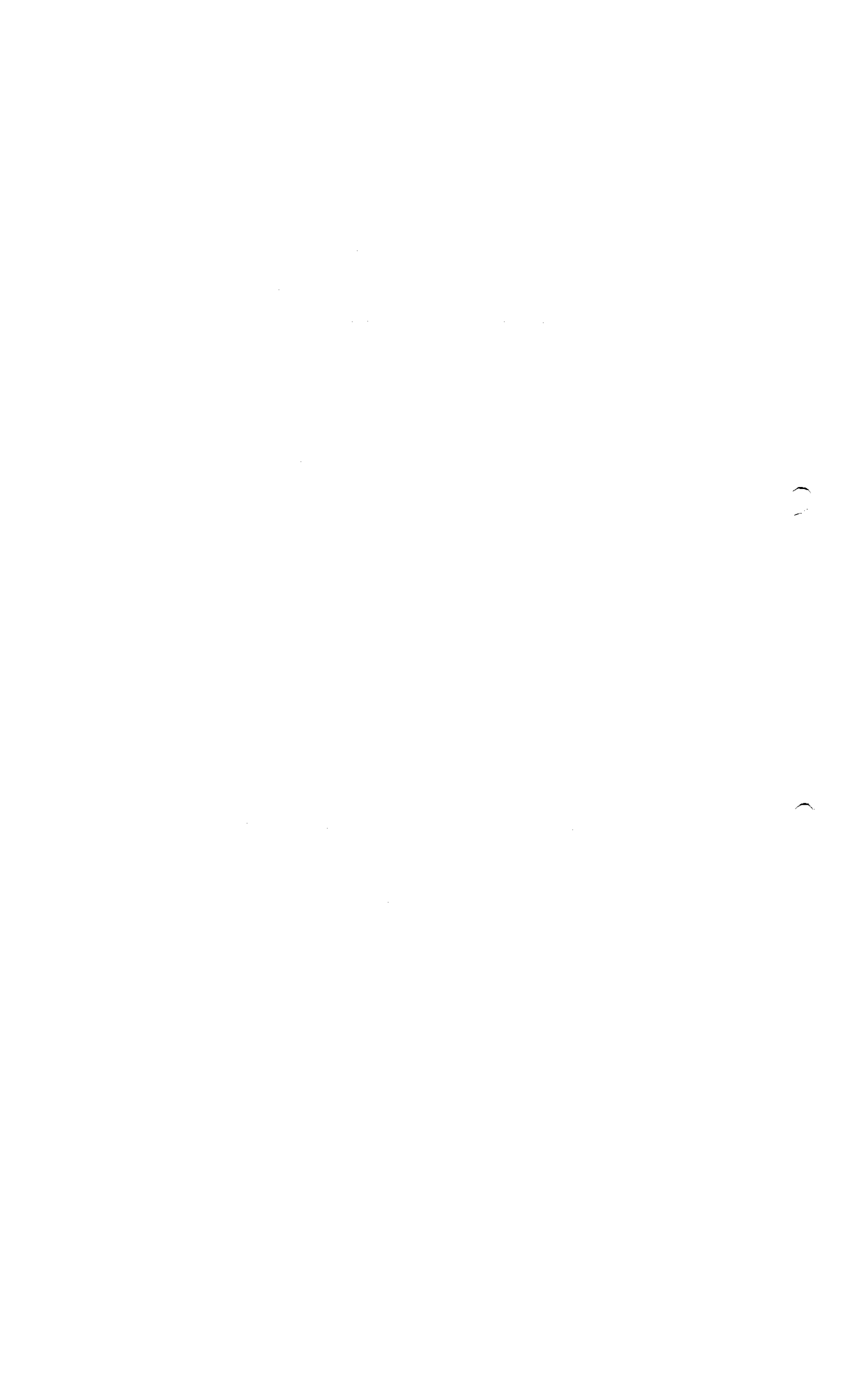
La neuralgia postherpética es una causa común de dolor debilitante e intratable en los pacientes de edad avanzada que, una vez establecida, resulta notoriamente difícil de tratar. El manejo actual de la neuralgia postherpética incluye un rango de estrategias farmacológicas, invasivas o de carácter médico que con frecuencia no tienen éxito. Los medicamentos comúnmente usados, como los antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina), los agentes con propiedades anticonvulsivas (por ejemplo, gabapentina) y los opiáceos fuertes (por ejemplo la morfina, oxicodona) son parcialmente efectivos, pero se asocian típicamente con altos índices de eventos adversos, especialmente en los pacientes de edad avanzada, que pueden posteriormente desorganizar el funcionamiento día a día de los pacientes con neuralgia postherpética [Ref. 5.4: 47, 84, 85, 86]. Incluso los medicamentos recientemente registrados, como la gabapentina y pregabalina, han demostrado únicamente una modesta reducción del dolor entre los pacientes con neuralgia postherpética, y tienen marcados efectos secundarios que limitan su utilidad [Ref. 5.4: 38, 43, 46, 84, 86, 87]. El uso tópico combinado de parches de lidocaína o capsaicina puede ser útil para algunos pacientes. En un estudio se demostró que metilprednisolona intratecal es eficaz [Ref. 5.4: 88], pero falta evidencia confirmatoria y dicho tratamiento es considerado peligroso por algunas autoridades [Ref. 5.4: 89, 90]. Debido a la eficacia y tolerabilidad limitada de los medicamentos disponibles, la neuralgia postherpética a menudo da como resultado fatiga, insomnio, depresión, ansiedad, malestar emocional e interferencia con las actividades diarias sociales y funcionales [Ref. 5.4: 23, 91, 92, 93] y anecdóticamente se ha reportado que provoca intento de suicidio en algunos pacientes. Actualmente no se conocen tratamientos médicos o intervenciones prácticas que puedan prevenir consistentemente la neuralgia postherpética.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

Además de ser condiciones médicas difíciles de manejar con efectividad, el herpes zoster y la neuralgia postherpética son más comunes de lo que generalmente se cree. Como se indicó en la [Sec. 2.5.1.4], anualmente ocurren en Estados Unidos un estimado de 1 millón de casos de herpes zoster, y aproximadamente 1.4 millones más en Europa Occidental. El número frecuente de casos de neuralgia postherpética no se puede determinar con precisión. Sin embargo, con base en la literatura publicada, algunos autores han estimado una frecuencia de 500,000 a 1 millón de casos en Estados Unidos [Ref. 5.4: 25, 44, 94].

Cada año, un estimado de 50,000 a 60,000 hospitalizaciones se relaciona con herpes zoster (12,000 a 19,000 como la razón primaria para hospitalización) en Estados Unidos [Ref. 5.3.5.4: R1]. Los índices de hospitalización relacionada con herpes zoster en Europa, Canadá y Australia varían por país, pero tienden a ser más altos que los observados en Estados Unidos. Así mismo, la duración promedio de la estadía para las hospitalizaciones relacionadas con herpes zoster es más corta en Estados Unidos (aproximadamente de 5 a 7 días) [Ref. 5.3.5.4: R1] que en otros países (10 a 11 días en el Reino Unido y Canadá, aproximadamente 13 días en España y Australia) [Ref. 5.4: 17, 56, 57, 58]. Así mismo, la duración de la estancia en el hospital tiende a aumentar con la edad avanzada [Ref. 5.4: 17, 24].

Debido a los resultados a menudo no satisfactorios asociados con el tratamiento, y a la perspectiva de dolor crónico debilitante, el impacto de la vacuna contra zoster en el estudio de eficacia central se traduce en un conjunto de hallazgos clínicos impresionantes e importantes; esto es, disminución del dolor agudo y crónico (la denominada carga de la enfermedad por herpes zoster) en más del 60%, reducción de la incidencia de herpes zoster en más de la mitad y reducción de la incidencia de neuralgia postherpética en dos tercios.

Otros factores en la ejecución del estudio de eficacia deben mencionarse. En los pacientes que se presentan tempranamente en el curso de herpes zoster, la terapia antiviral es el estándar de cuidado. El Protocolo 004 especificó la administración de famciclovir de manera rutinaria y permitió medicamentos analgésicos *ad lib* en los sujetos con sospecha de herpes zoster. Es importante señalar

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 151.925

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

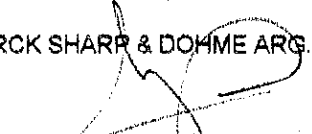
que a los sujetos que desarrollaron herpes zoster en este estudio se les practicaron evaluaciones de la salud frecuentes y exhaustivas, y estuvieron bajo el cuidado de expertos en herpes zoster, quienes habrían de tratar el dolor de la enfermedad al máximo. A pesar del manejo de los casos presumiblemente agresivo, los beneficios de la vacuna contra zoster siguieron siendo muy dramáticos. En este respecto, el Protocolo 004 proporcionó una evaluación realista, aunque en cierta forma conservadora, del beneficio de una vacuna que habría de experimentarse en la práctica clínica de rutina.

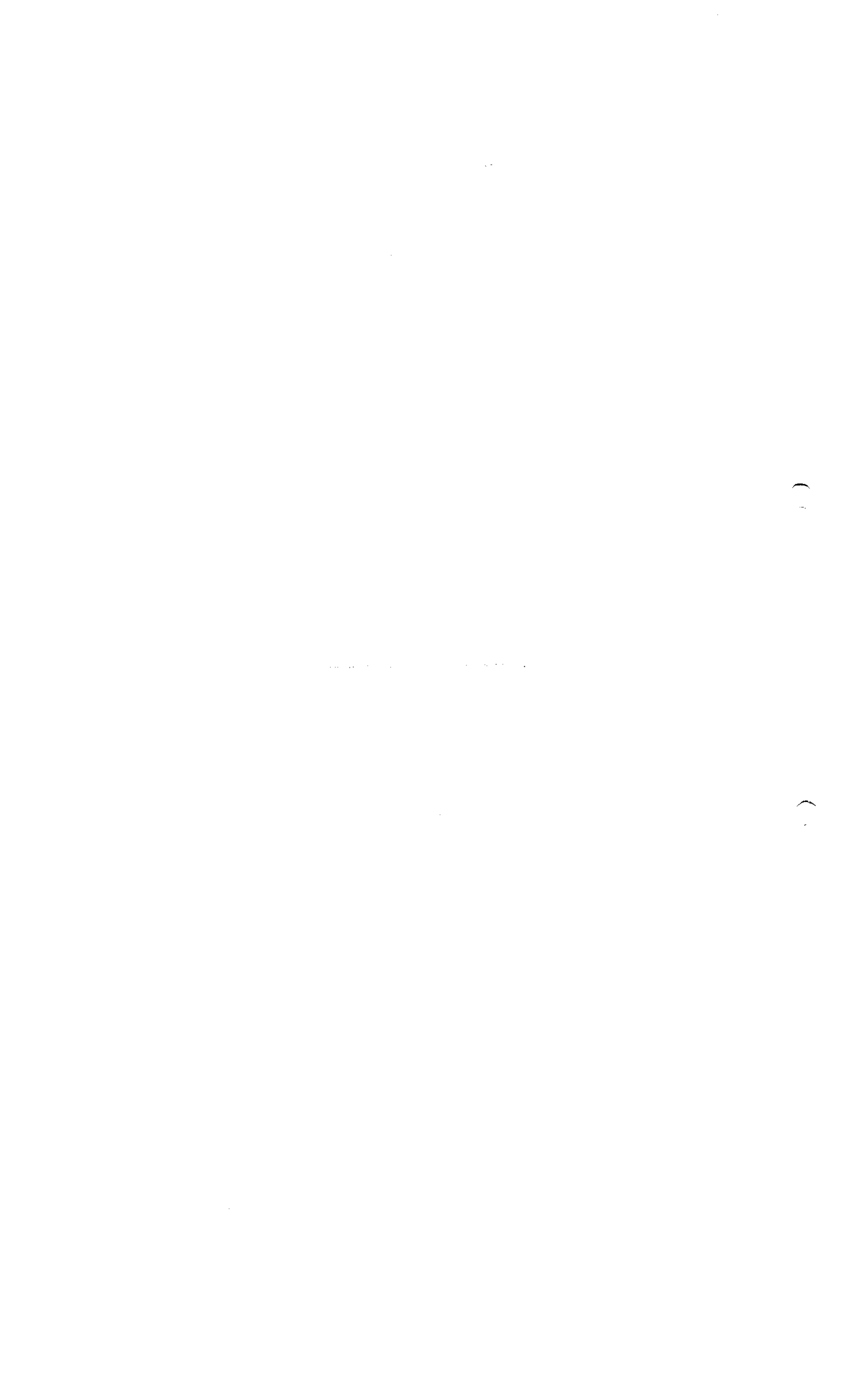
Una vez que el beneficio de la vacuna contra zoster es claro a partir de los resultados del estudio, a continuación debe identificarse a la población a la que la vacuna brindará dicho beneficio. Aunque el estudio de la eficacia clínica incluyó únicamente a sujetos  $\geq 60$  años de edad, los datos epidemiológicos presentados en la [Sec. 2.5.1.4] y los argumentos presentados en la [Sec. 2.5.4.1.3] proporcionan el respaldo suficiente para adoptar los 50 años como la edad a la cual debe comenzarse la vacunación rutinaria contra zoster. En adultos jóvenes inmunocompetentes, la incidencia de herpes zoster es bastante baja, y la enfermedad típicamente es leve. El aumento agudo relacionado con la edad en la incidencia de herpes zoster comienza en la sexta década de la vida (esto es, de los 50 a los 59 años de edad), con una duplicación aproximada de la incidencia respecto a la incidencia observada en personas de 40 a 49 años de edad [Ref. 5.4: 15, 17, 20]. Usando los índices de incidencia de herpes zoster de Hope-Simpson y los datos de población para 2005, cada año ocurren un estimado de 200,000 casos de herpes zoster en Estados Unidos, en individuos de 50 a 59 años de edad; esto es, ~21% de todos los casos de herpes zoster. En comparación, ~40% de todos los casos de herpes zoster ocurren en individuos  $\geq 60$  años de edad. En consecuencia, la vacunación a partir de los 50 años de edad (y no a los 60 años de edad) podría aumentar en aproximadamente 50% el número de casos de herpes zoster que podrían prevenirse o mejorarse. En el Protocolo 004, la eficacia de la vacuna para herpes zoster (VE<sub>HZ</sub>) fue más alta (64%) en los sujetos de 60 a 69 años de edad que en los sujetos  $\geq 70$  años de edad (38%). Por ello, la VE<sub>HZ</sub> global del 51% observada en el Protocolo 004 es probable que sea un estimado conservador para la categoría de 50 a 59 años de edad.

**MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

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

**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.**

  
**Farró-MARIA CECILIA CAMPOS**  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

Además del impacto médico sustancial, la vacunación de adultos jóvenes podría prevenir pérdidas de productividad en el trabajo, debido a que la mayoría de los individuos (~70% en Estados Unidos) de 50 a 59 años de edad son empleados [Ref. 5.3.5.4: R3]. Suponiendo un promedio de 3 a 5 días de trabajo perdidos por caso de herpes zoster (lo cual igualmente es un estimado conservador [Ref. 5.4: 95]), tan sólo en Estados Unidos cada año se pierden aproximadamente de 400,000 a 700,000 días de trabajo debido a esta enfermedad entre los individuos de 50 a 59 años de edad.

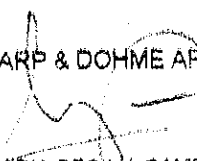
Para evaluar por completo el beneficio de la vacuna versus el riesgo, es importante examinar los grupos de pacientes que no se incluyeron en los estudios clínicos. En todos los estudios se excluyó la participación de individuos inmunocomprometidos. El Solicitante usó una definición muy amplia para inmunocompromiso; sin embargo, en el presente los datos no pueden respaldar la vacunación contra zoster en ningún individuo en condiciones inmunocomprometidas. No obstante, es posible que alguien en riesgo creciente de herpes zoster y con inmunocompromiso relativamente leve (por ejemplo, personas infectadas con VIH que esté bien controlado con terapia antirretroviral) pueda beneficiarse con la vacuna contra zoster. En contraste, la exclusión de personas con esclerosis múltiple y virus herpes simplex del estudio de eficacia no constituye una razón para negar la vacuna contra zoster a personas con estas condiciones médicas. La exclusión de estos sujetos no se relacionó con un problema de seguridad, sino con el potencial de que estas condiciones concomitantes obstruyeran la evaluación de la eficacia de la vacuna. No hay motivo para pensar que el índice de beneficio/riesgo para dichos pacientes sería diferente del observado en otros individuos de edad similar.

Quedan algunas preguntas sin resolver acerca de la vacuna contra zoster. Lo más importante es que se desconoce la duración de la eficacia de la vacuna. En el Protocolo 004, la eficacia permaneció relativamente estable hasta el cuarto año después de la vacunación, después de un descenso inicial en el ~1er año. Sin embargo, la duración del efecto y la posible necesidad para una dosis de "refuerzo" siguen siendo desconocidas. Es esencial que se implementen estudios sobre eficacia y/o efectividad a largo plazo después de obtener el registro de la vacuna.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Firma:   
MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

El beneficio potencial de una dosis de "refuerzo" de vacuna contra zoster puede inferirse de la base de datos actual. Sin buscar la indicación para la revacunación, el Solicitante ha proporcionado datos sobre seguridad e inmunogenicidad de algunos cientos de sujetos que recibieron una segunda vacuna contra zoster. En estos estudios, no surgieron problemas de seguridad después de una segunda dosis de vacuna contra zoster. Así mismo, una segunda dosis de vacuna contra zoster después de un corto intervalo (en el Protocolo 007) o un intervalo largo (en el Protocolo 005) generó respuestas inmunes generalmente similares a las observadas después de la primera dosis. Por ello, en caso de observarse un descenso en la eficacia de la vacuna en el transcurso del tiempo en los estudios de seguimiento a largo plazo, los datos disponibles sugieren que la segunda dosis brinda un beneficio inmunológico. Así mismo, será necesario evaluar si una segunda dosis también proporciona beneficios clínicos.

La demostración de que una segunda dosis de vacuna contra zoster es bien tolerada tiene un beneficio adicional muy práctico. El auto-reporte del estado de la vacunación por parte de los adultos de edad avanzada con frecuencia no es confiable. Un estudio del estado de la vacunación contra neumococo reportada por el paciente en adultos  $\geq 65$  años de edad descubrió valores de predicción positivos y negativos únicamente de 78% y 61%, respectivamente [Ref. 5.4: 96].

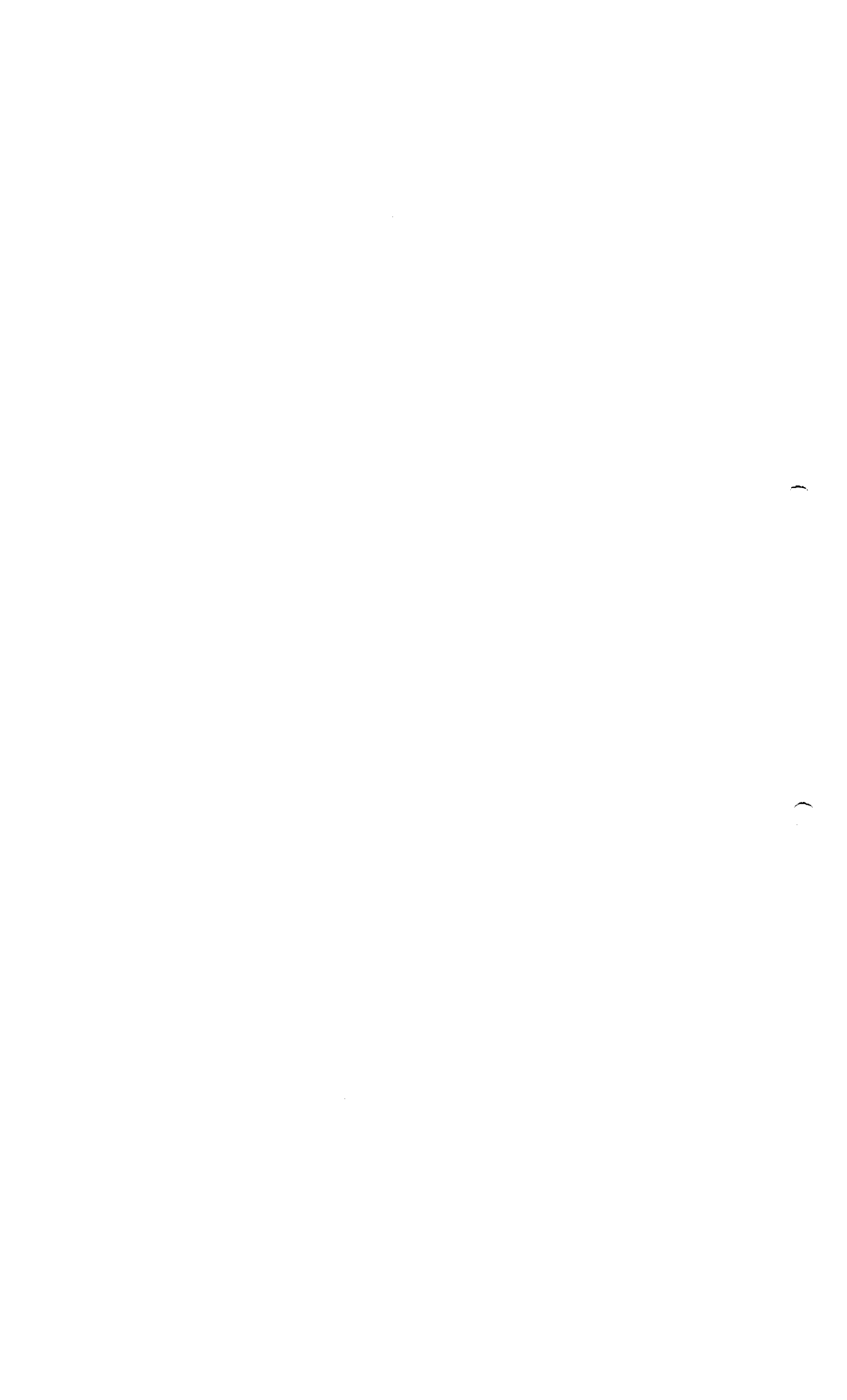
Es necesario realizar estudios de interacción (uso concomitante), administrando la vacuna contra zoster junto con vacunas para adulto comúnmente administradas (por ejemplo, influenza, neumococo) para determinar si la co-administración ocasiona alguna interferencia clínica o problemas de seguridad. Así mismo, no es claro si la vacuna debe administrarse a cualquier persona con antecedentes de herpes zoster. Aunque se puede argumentar que la vacuna probablemente no beneficie a pacientes con antecedentes de herpes zoster en el pasado reciente, los adultos de edad avanzada con antecedentes de herpes zoster de hace muchos años probablemente corran el mismo riesgo de herpes zoster que la gente de la misma edad. A pesar del beneficio limitado que podría obtenerse, al parecer es pequeño el riesgo desde el punto de vista de la seguridad, en caso de que la vacuna se administre a una persona con herpes zoster previo, dado que incluso aquellos pacientes sin antecedentes previos de herpes zoster tienen una inmunidad sustancial y específica para el virus de varicela zoster en la línea basal.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



**ZOSTAVAX®**  
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)  
Estudios Clínicos

En resumen, el programa para el desarrollo clínico de la vacuna contra zoster fue bien diseñado, ejecutado, analizado y respalda la obtención del registro. La vacuna proporcionó evidencia sólida de eficacia en una población representativa de la población objetivo, sin un riesgo de seguridad sobresaliente. La vacuna ha demostrado tener, sin lugar a duda, un índice favorable de beneficio/riesgo.

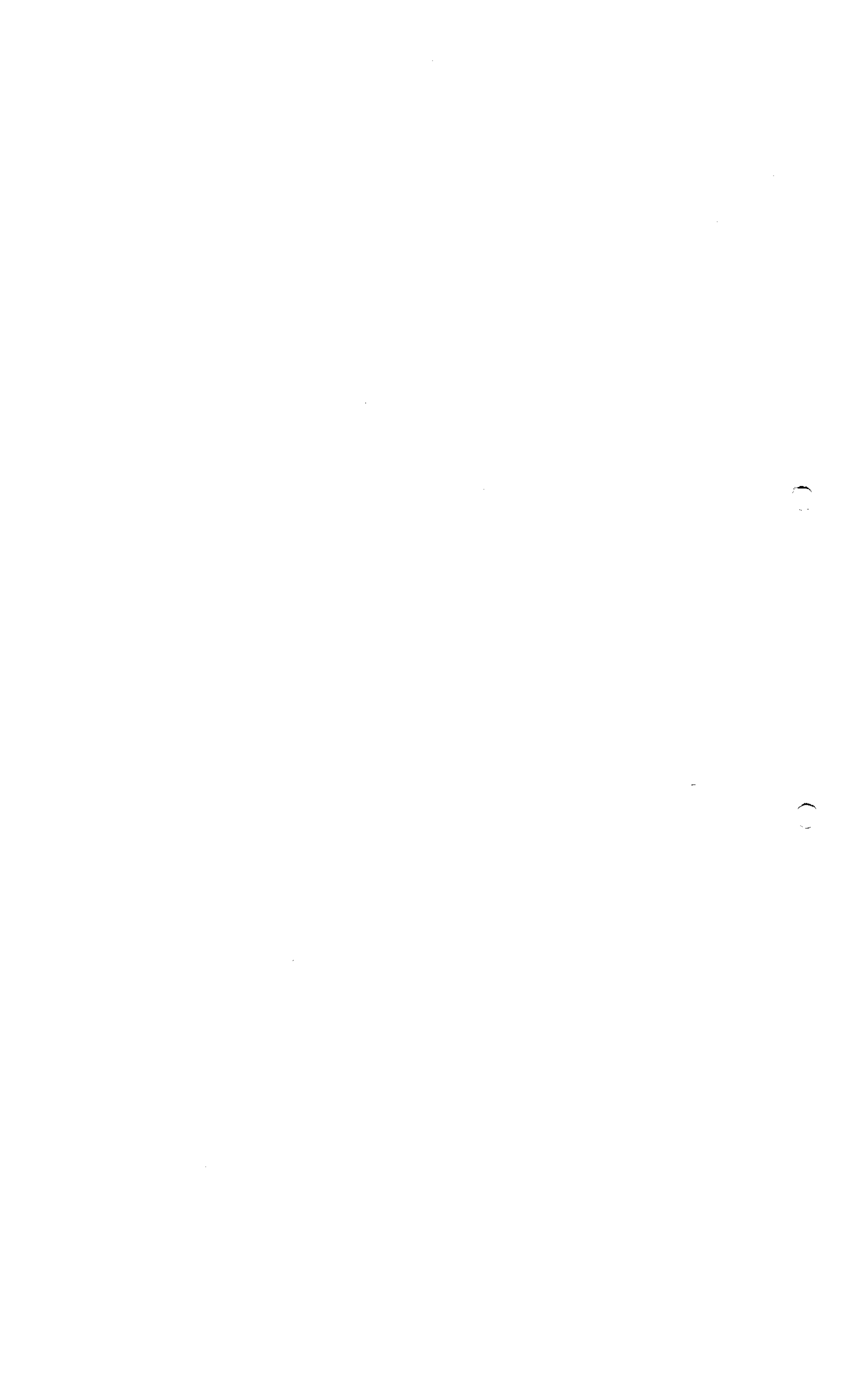


**MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

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

**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC**

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



## 12. INFORMACION PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

M.S.D. Argentina desarrolla un plan de Farmacovigilancia para la vacuna ZOSTAVAX® basado en:

- 1) Esta vacuna, formara parte de un programa regular de Farmacovigilancia que M.S.D. Argentina tiene actualmente en funcionamiento y que incluye seguimiento constante de todos los productos en comercialización, con reportes a nuestra Casa Central y A.N.M.A.T., según correspondiera.
- 2) Es nuestro plan hacer un seguimiento de la incidencia de esta patología en nuestro país.



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA

Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51528

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 1237a





ACTUACION NOTARIAL

B.A. 05408408



ARTURO RAFAEL HORTIGUERA

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

1 PRIMERA COPIA.- TRESCIENTOS CUARENTA Y OCHO.- Sustitución de poder;  
 2 Francisco Gutiérrez y otro en representación de "MERCK, SHARP & DOH-  
 3 ME (ARGENTINA) INC" a favor de Eduardo Daniel Olivera y otros.- En  
 4 la localidad de Vicente López, Partido del mismo nombre, Provincia  
 5 de Buenos Aires, a cinco de Junio de dos mil seis, ante mi, Arturo  
 6 Rafael Hortiguera, Notario Adscripto del Registro 33, COMPARECEN:  
 7 don Francisco GUTIERREZ, estadounidense, mayor de edad, casado, Pa-  
 8 saporte expedido por Estados Unidos de Norte América 700.499.510, y  
 9 don Guillermo Pedro DIFILIPPO, argentino, mayor de edad, soltero,  
 10 Documento Nacional de Identidad 17.449.032, Cédula de Identidad ex-  
 11 pedida por Policía Federal 10.323.618, domiciliados en Avenida del  
 12 Libertador 1410 de este Partido, vecinos, hábiles y de mi conoci-  
 13 miento, doy fe, y DICEN: Que vienen por el presente, conforme lo  
 14 normado por el artículo 1924 y concordantes del Código Civil, a SUS-  
 15 TITUIR PARCIALMENTE en los términos que más adelante se detallarán,  
 16 el Poder General que les fuera otorgado por escritura número 68 del  
 17 25 de Febrero de 2004 pasada ante mi al folio 181 de este Registro  
 18 de mi adscripción, instrumento cuyo original tengo a la vista para  
 19 este acto, doy fe. A continuación se transcribe íntegramente el po-  
 20 der que los requirientes sustituyen: "PRIMERA COPIA.- SESENTA Y O-  
 21 CHO.- Poder a Funcionarios Ejecutivos y Poderes Bancarios: "MERCK,  
 22 SHARP & DOHME (Argentina) Inc." a Francisco Gutiérrez y otros.- En  
 23 la localidad de Vicente López, Partido del mismo nombre, Provincia  
 24 de Buenos Aires, a veinticinco de Febrero de dos mil cuatro, ante  
 25 mi, Arturo Rafael Hortiguera, Notario Adscripto al Registro 33, COM-



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA GECUJIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. N.º 51.522



BAA05408405



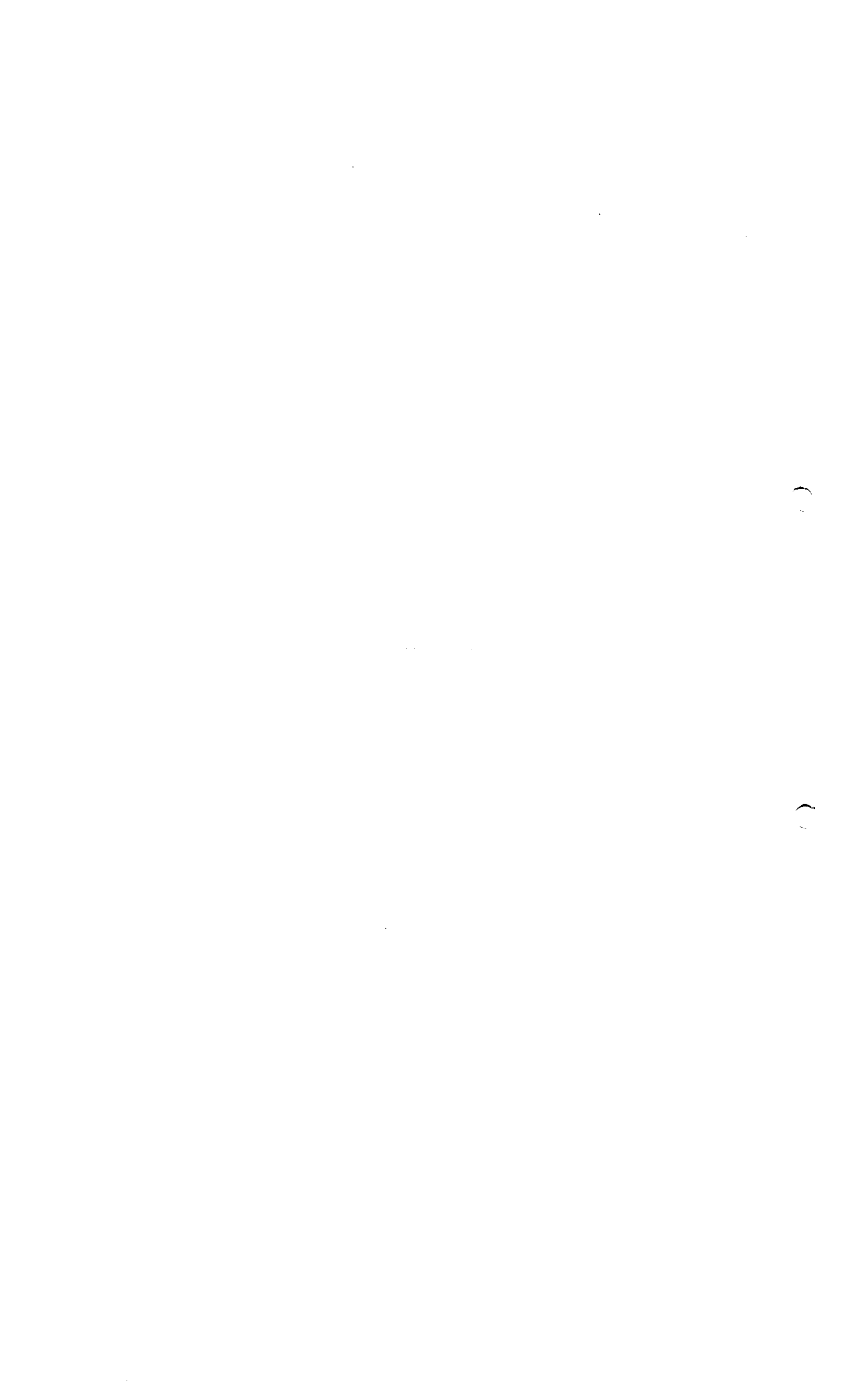
PARECEN: don Guillermo Pedro DIFILIPPO, argentino, mayor de edad, soltero, Documento Nacional de Identidad 17.449.032, y doña María Cristina QUINTEIRO, argentina, mayor de edad, casada, 11.044.467, domiciliados legalmente en Avenida del Libertador 1406 de esta localidad, vecinos, hábiles y de mi conocimiento, doy fe, así como de que INTERVIENEN en su carácter de representantes legales, como Director de Asuntos Legales y Directora de Recursos Humanos respectivamente, de la entidad que con domicilio constituido en Avenida del Libertador 1406/10 de Vicente López, Provincia de Buenos Aires, gira bajo la denominación "MERCK, SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC." lo que justifican con: a) Estatutos otorgados el 25 de Enero de 1978 en Estados Unidos de Norteamérica, Estado de Nueva Jersey, Condado de Unión, ante la Escribana Helen M. Essex, que en testimonio tengo a la vista para este acto inscriptos en la Inspección General de Justicia bajo el número 31 del Libro 51 Tomo B de Estatutos Extranjeros con fecha 29 de Marzo de 1978; b) constancia de cancelación de inscripción en la Inspección General de Justicia por cambio de jurisdicción de la sucursal, emitida con fecha 19 de Diciembre de 1997; c) Resolución adoptada por Consentimiento Unánime por Escrito del Directorio del 6 de Noviembre de 1996 suscripta por el Secretario de la entidad, don H. A. Glasser, ante el Escriban de Nueva Jersey, Estados Unidos de Norteamérica, Michele L. White el 27 de Noviembre de 1996 por la que se resuelve constituir domicilio en la República Argentina en la Avenida del Libertador 1406/1410 Vicente López, Provincia de Buenos Aires, inscripto en la Dirección Provincial de Personas

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





ACTUACION NOTARIAL

BA 05408406

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

1) Jurídicas en la Matrícula 46932 de Sociedades Comerciales Legajo  
 2) 82393 por Apertura de Sucursal, fechado en La Plata el 30 de Octubre  
 3) de 1997; d) Resolución del Directorio de fecha 19 de Febrero de 1998  
 4) suscripta por el Secretario de la entidad don Haroldo A. Glasser an-  
 5) te el Escribano de Nueva Jersey, Condado de Hunderton, Estados Uni-  
 6) dad de Norteamérica, Michele L. White el 19 de Febrero de 1998, ins-  
 7) cripta en la Inspección General de Justicia por Cambio a Jurisdic-  
 8) ción Provincial de la Sucursal, el 19 de Diciembre de 1997. Conste  
 9) que tengo toda la documentación relacionada a la vista para este ac-  
 10) to, con las legalizaciones de ley, doy fe, y en fotocopia por mi au-  
 11) tenticadas corren agregadas al folio 283 año 1998; e) Resolución a-  
 12) doptada por Consentimiento Unánime del Directorio de fecha 10 de No-  
 13) viembre de 2003, suscripta por Kay Boulware-Miller y otros ante la  
 14) escribana del Estado de New Jersey doña Rebekah Harms en la misma  
 15) fecha, por la cual se designan Funcionarios Ejecutivos de Sucursales  
 16) y se dispone el Otorgamiento de Poderes Explícitos a los Funciona-  
 17) rios Ejecutivos de las Sucursales, instrumento cuyo original con la  
 18) debida apostilla y la correspondiente traducción al español, tengo a  
 19) la vista para este acto, doy fe, así como de que agrego copia por mi  
 20) certificada por cabeza de la presente. Y los requirentes, en la re-  
 21) presentación invocada y acreditada DICEN: Que solicitan de mí, el  
 22) autorizante, transcriba íntegra y textualmente la resolución del Di-  
 23) rectorio relacionada en el ítem e) precedente: En cumplimiento de mi  
 24) cometido transcribo a continuación el acta referida: "TRADUCCION PU-  
 25) BLICA: APOSTILLA: APOSTILLA: (CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Fam. 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. 51.825



BAA05408406



DE 1961). 1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. 2. ESTE DOCUMENTO PU- 1  
BLICO HA SIDO FIRMADO POR: REBEKAH HARMS. 3. QUIEN ACTUA EN CARACTER 2  
DE: ESCRIBANO PUBLICO DE NUEVA JERSEY. 4. LLEVA EL SELLO DE: REBEKAH 3  
HARMS, ESCRIBANA. CERTIFICADO. 5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY. 6. EL 6 4  
DE ENERO DE 2004 7. POR: John E. McCormac, CONTADOR PUBLICO MATRICU- 5  
LADO, TESORERO DE NUEVA JERSEY. 8. N° A189624.9. SELLO: SE OBSERVA 6  
UNA OBLEA DORADA CUYA LEYENDA ES ILEGIBLE. 10. FIRMA. Se observa una 7  
firma ilegible. TRADUCCION: MERCK, SHARP & DOHME (ARGENTINA), INC. 8  
ACCION TOMADA POR CONSENTIMIENTO UNANIME POR ESCRITO DEL DIRECTORIO 9  
EN LUGAR DE LA ASAMBLEA ANUAL - 10 de noviembre de 2003. LOS SUS- 10  
CRIPOTOS, al constituir la totalidad de los miembros del Directorio 11  
de Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc., una sociedad anónima de De- 12  
laware (la "Compañía"), por la presente toman la siguiente acción y 13  
otorgan su consentimiento para adoptar las resoluciones siguientes 14  
conforme el Artículo 141 (f) de la Ley General de Sociedades Anóni- 15  
mas de Delaware: RESOLUCION DEL DIRECTORIO, PRIMER PUNTO DEL ORDEN 16  
DEL DIA. Designación de Funcionarios Ejecutivos de Sucursales y O- 17  
torgamiento de Poderes Explicitos a los Funcionarios Ejecutivos de 18  
las Sucursales. SE RESUELVE, que la designación de Funcionarios E- 19  
jecutivos de Sucursales para la Sucursal Argentina de la Compañía, 20  
hasta la oportunidad de la elección y calificación de sus respecti- 21  
vos sucesores, recaiga sobre las personas citadas a continuación: 22  
Director General: el señor Francisco Gutiérrez, de nacionalidad nor- 23  
teamericana, pasaporte norteamericano número 700.499.510.- Director 24  
de Recursos Humanos: la señora María Cristina Quinteiro, de naciona- 25

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





ACTUACION NOTARIAL

BAIA05408407

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

A.N.M.A.  
FOLIO  
516  
DE EN

EL HORTIGUERA  
CABO

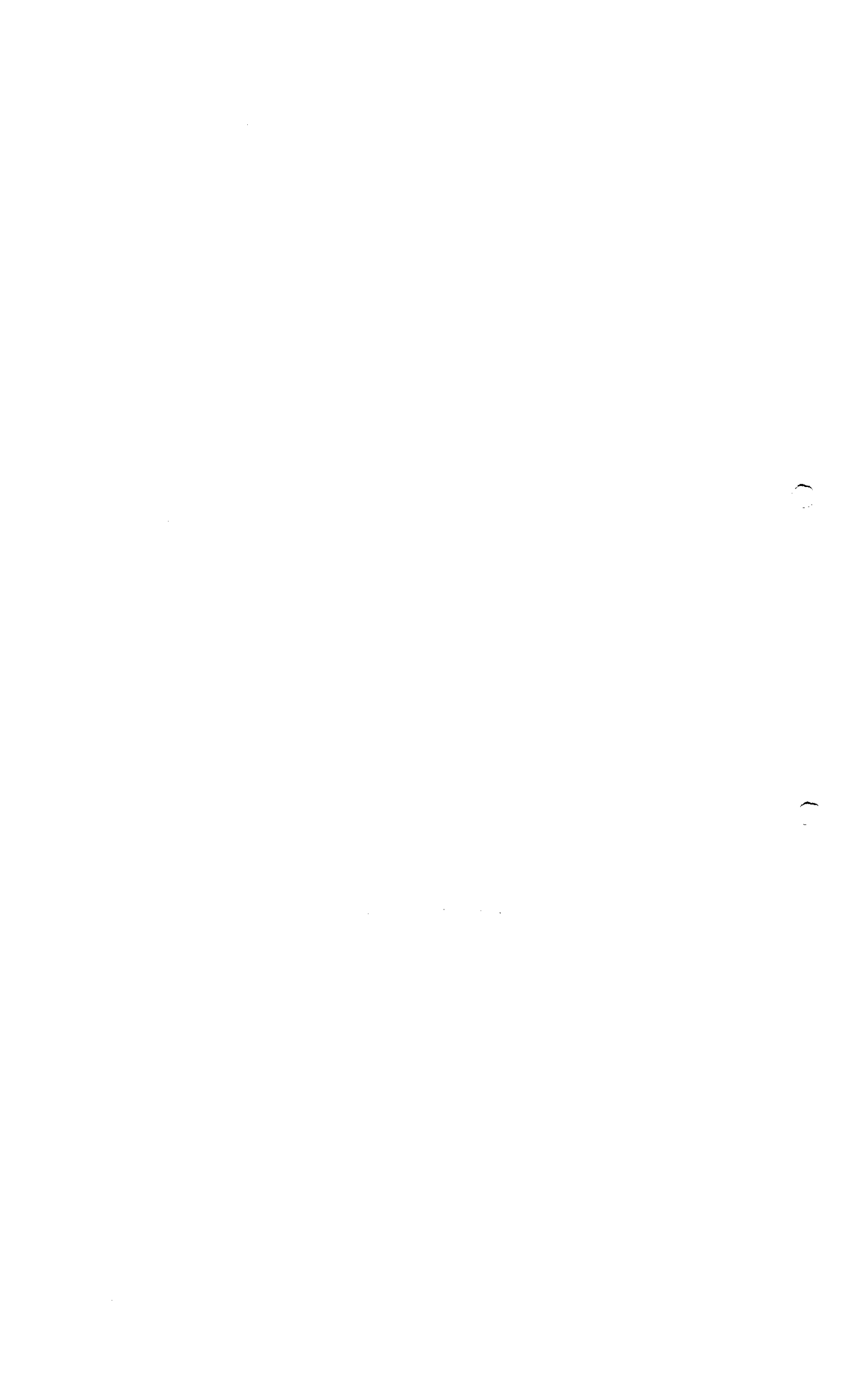
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25

lidad argentina, documento nacional de identidad número 11.044.467.-  
Director Financiero; el señor Horacio Alberto Rosendo, de nacionali-  
dad argentina, documento nacional de identidad número 16.280.526.-  
Secretario; el señor Grey Fairfield Warner, de nacionalidad nortea-  
mericana, pasaporte norteamericano número 110.597.655.- Prosecretaria-  
rios: (a) la señora Kay Boulware-Miller, de nacionalidad norteameri-  
cana, pasaporte norteamericano número 110.966.074; (b) el señor Ran-  
dall Todd Freides, de nacionalidad norteamericana, pasaporte nortea-  
mericano número 140.021.802; y (c) el señor Guillermo Pedro Difilip-  
po, Director de Asuntos Legales, de nacionalidad argentina, documen-  
to nacional de identidad número 17.449.032.- SE RESUELVE revocar en  
todos y cada uno de sus términos el siguiente poder: Poder General  
Amplio formalizado por escritura número 343 del 31 de Julio de 2001  
pasada ante el escribano del Partido de Vicente López, Provincia de  
Buenos Aires, República Argentina, don Arturo Rafael Hortiguera al  
folio 1113 del Registro Notarial Número 33 de su adscripción. El re-  
ferido Poder se formalizó en cumplimiento de la Resolución por Con-  
sentimiento Unánime por Escrito del Directorio de la Compañía de fe-  
cha 15 de Mayo de 2001. SE RESUELVE, designar al señor Francisco Gu-  
tiérrez, de nacionalidad norteamericana, pasaporte norteamericano N°  
700.499.510, Director General a cargo de Merck, Sharp & Dohme (Ar-  
gentina) Inc., Sucursal Argentina, y extender al mencionado direc-  
tor, como así también a cada uno de los demás Funcionarios Ejecuti-  
vos de la Sucursal, es decir a la Sra. María Cristina Quintero, de  
nacionalidad argentina, documento nacional de identidad número 11.

MERCK SHARP & DOHME ARG IN

FANTI MARIA CEOLIA CAMPOS  
DIRECTORA EJECUTIVA  
MATRICULA NACIONAL 1237

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



BAA05408407



ARTURO BAF  
1980

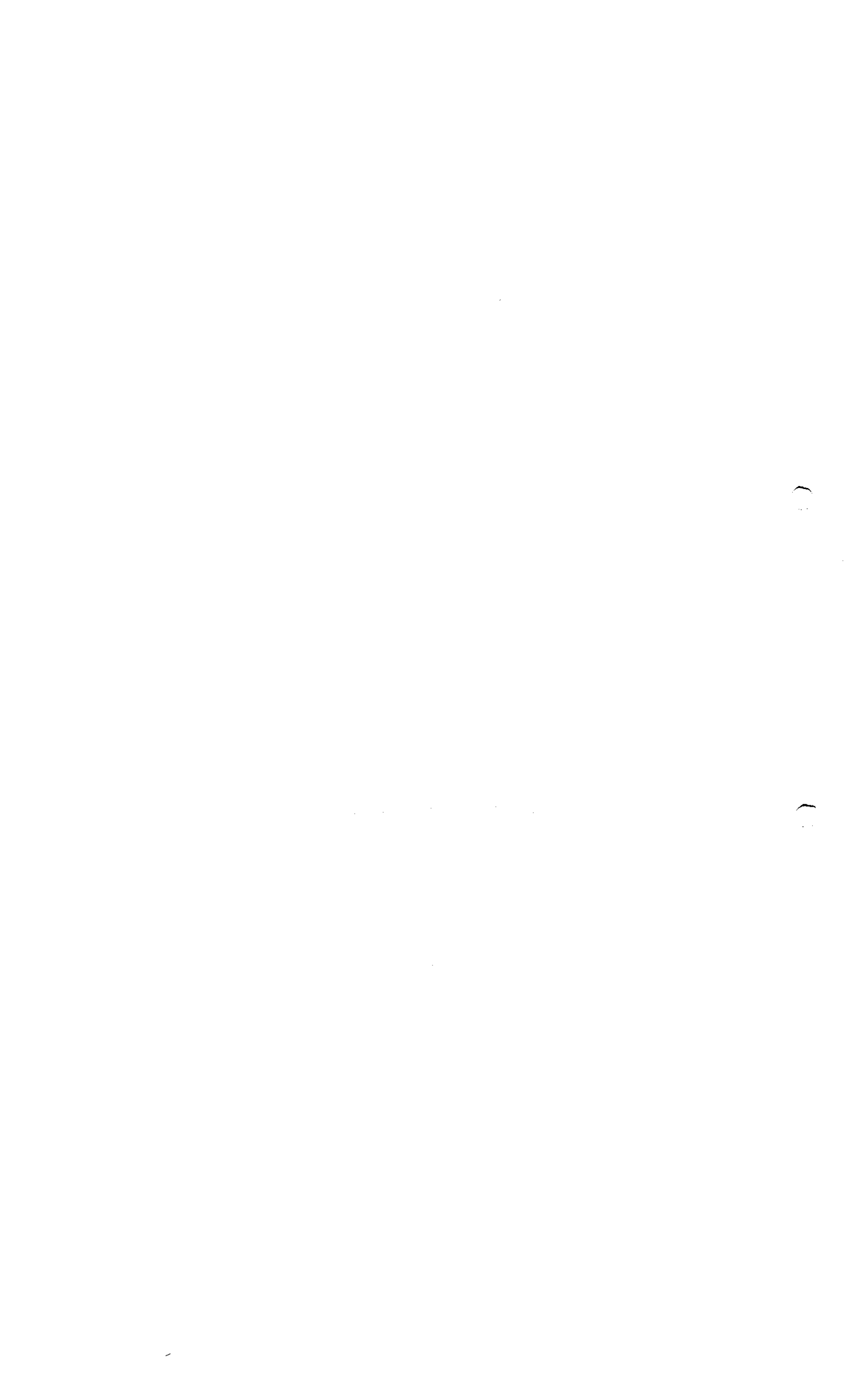
044.467, y a los Sres. Horacio Alberto Rosendo, de nacionalidad ar- 1  
gentina, documento nacional de identidad número 16.280.526; Guiller- 2  
mo Pedro Difilippo, Director de Asuntos Legales, de nacionalidad ar- 3  
gentina, documento nacional de identidad número 17.449.032; Grey 4  
Fairfield Warner, de nacionalidad norteamericana, pasaporte nortea- 5  
mericano número 110.597.655; a la Sra. Kay Boulware-Miller, de na- 6  
cionalidad norteamericana, pasaporte norteamericano número 110.966. 7  
074; y al Sr. Randall Todd Freides, de nacionalidad norteamericana, 8  
pasaporte norteamericano número 140.021.802, un poder para que cual- 9  
quiera de ellos, en forma indistinta, a menos que se indicare lo 10  
contrario en el presente, realice los siguientes actos en nombre y 11  
representación de la Compañía: a) Celebrar y otorgar todo tipo de 12  
contratos, instrumentos y acuerdos, incluyendo contratos de suminis- 13  
tro, de distribución y de fabricación, firmar pagarés, contratos de 14  
comodato, locación de servicios, locación de obras; adquirir y/o e- 15  
najonar el dominio, condominio o la nuda propiedad de toda clase de 16  
bienes, inmuebles, muebles y automotores, créditos, derechos, accio- 17  
nes, cédulas o bonos hipotecarios y demás títulos cotizables o no, 18  
marcas, patentes, fórmulas, frutos, mercaderías u otros valores y e- 19  
fectos, ya sea por compra, permuta, cesión, dación en pago, división 20  
o disolución de condominio, aporte, incluso de la nuda propiedad o 21  
de su usufructo o por cualquier otro acto o contrato de carácter o- 22  
neroso o gratuito, con facultad para pactar en cada caso de adquisi- 23  
ción o enajenación, las modalidades, condiciones, cláusulas, precios 24  
y/o formas de pago, al contado o a plazos, con garantías reales o 25

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Fam. 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. 51.635





ACTUACION NOTARIAL

BAJOS SOBRES

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

FOLIO 518  
ENTRADA

EL HORTIGUERA  
Y AÑO

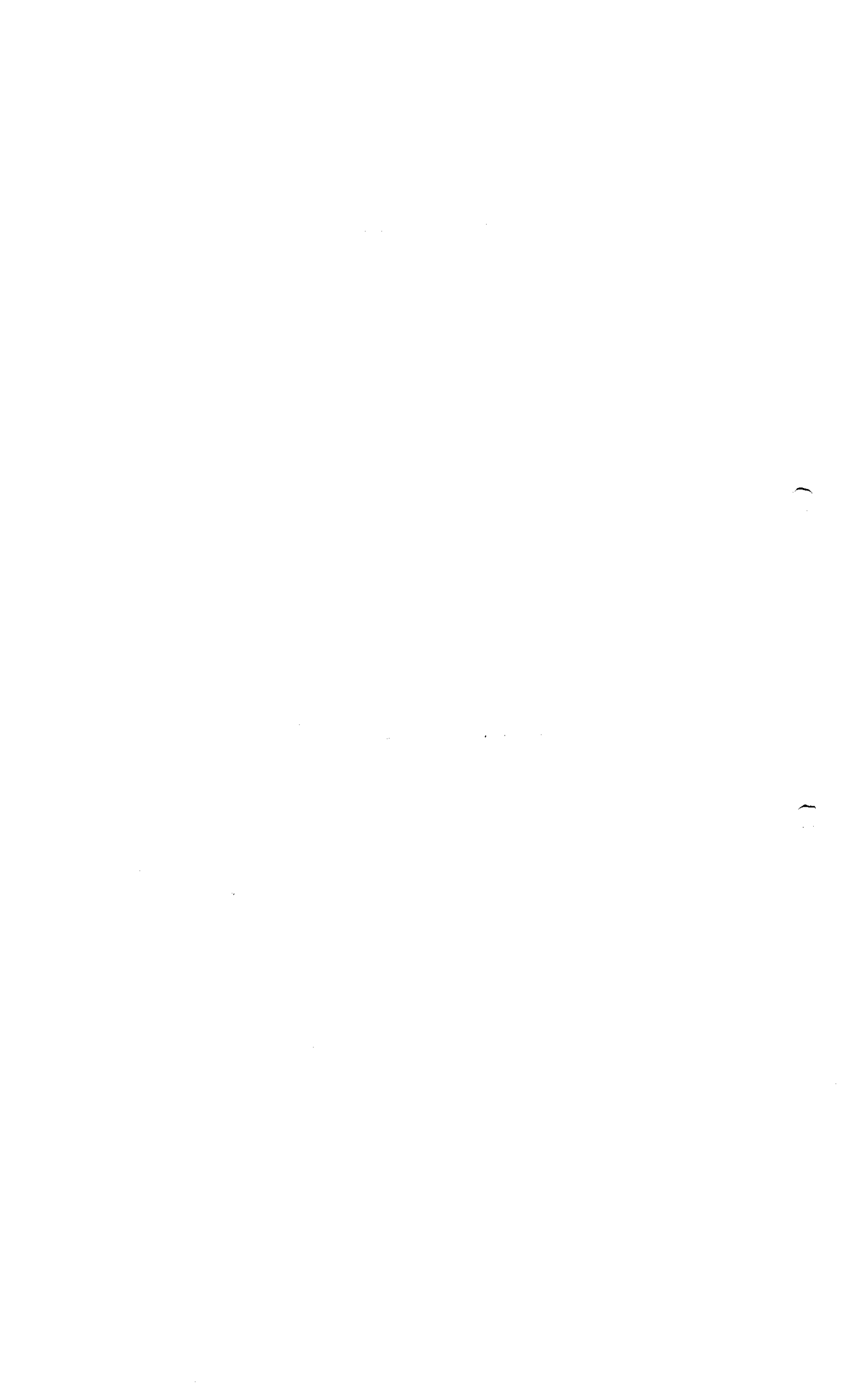
1 personales de cada operación, y satisfacer su importe y tomar o dar  
 2 la posesión de las cosas materia de la convención o del acto; dar o  
 3 tomar en arrendamiento bienes muebles e inmuebles, ajustando en cada  
 4 caso los precios, plazos y condiciones de las locaciones, con facul-  
 5 tad para otorgar, aceptar, rescindir, modificar, renovar o prorrogar  
 6 los contratos respectivos; ceder o aceptar cesiones de locaciones,  
 7 cobrar y percibir y dar o exigir recibos y cartas de pago; prestar y  
 8 exigir fianzas o depósitos y requerir de los locatarios o sublocata-  
 9 rios el pago de los impuestos y reparaciones a su cargo, constituir,  
 10 aceptar o reconocer hipotecas, prendas comerciales, civiles, agrar-  
 11 rias o industriales, servidumbres y demás derechos reales, pudiendo  
 12 cancelarlos, dividirlos, subrogarlos, relevarlos, convertirlos,  
 13 transferirlos o prorrogarlos total o parcialmente, como también can-  
 14 celar derechos reales constituidos con anterioridad al mandato por  
 15 la Compañía o consentir o aceptar divisiones, subrogaciones, trans-  
 16 ferencias, cancelaciones, renovaciones, relevaciones, novaciones y  
 17 conversiones; celebrar cualquier otro contrato, actuando como loca-  
 18 dor, locatario, fiador, comprador, vendedor o en otro carácter; con  
 19 la excepción de que cuando los mencionados contratos o acuerdos im-  
 20 pliquen el desembolso por parte de la Compañía de una suma que exce-  
 21 da los U.S. \$ 25.000 (veinticinco mil dólares estadounidenses) o su  
 22 equivalente, o bien la recepción por parte de la Compañía de una  
 23 contraprestación por un valor que exceda la mencionada suma, los  
 24 mismos deberán ser firmados por dos de los apoderados mencionados  
 25 anteriormente en este apartado.- b) Con respecto a todos y cada uno

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. NAQ. 51325



BAA05408408



ARTURO

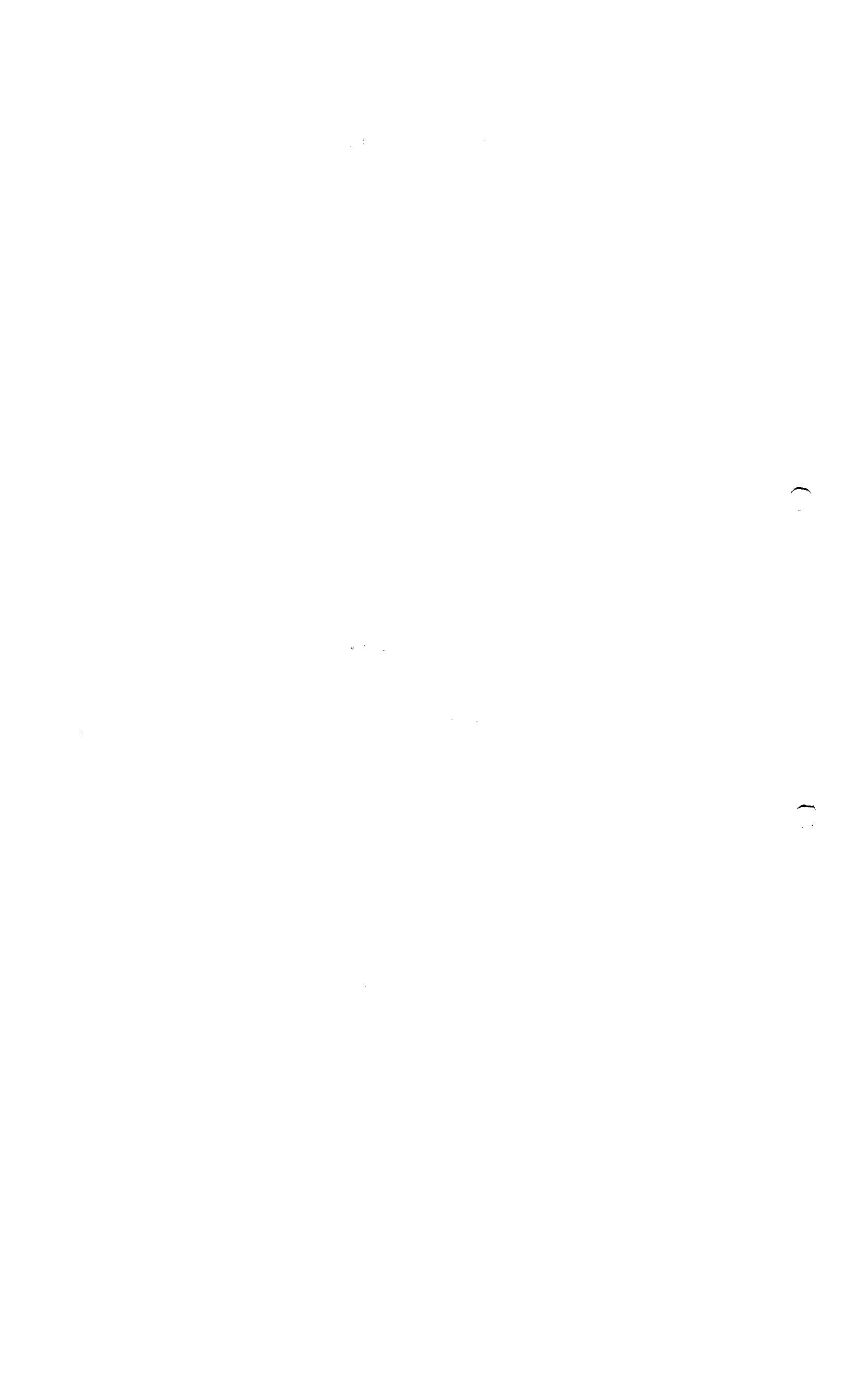
de los activos de la Compañía, realizar, gestionar y negociar toda 1  
clase de operaciones, incluyendo efectuar cobranzas y pagos, emitir 2  
y aceptar recibos, efectuar conciliaciones de todas las cuentas, e- 3  
fectuar intimaciones, iniciar acciones, y efectuar toda otra acción 4  
tendiente al cumplimiento o al reclamo del cumplimiento de obliga- 5  
ciones derivadas de deudas, impuestos u otras causas, existentes o 6  
que en el futuro pudieran ser adeudadas por la Compañía o pagaderas 7  
a ésta.- c) Obtener o tomar préstamos de dinero, que a su criterio 8  
sean necesarios y convenientes a los efectos de la debida adminis- 9  
tración de los recursos financieros de la Compañía, por medio de: 1) 10  
negociación, obtención y endoso de préstamos; 2) emisión de títulos 11  
valores de renta fija; 3) emisión, endoso y giro conforme a cartas 12  
de crédito, cartas de garantía e instrumentos similares; 4) celebra- 13  
ción y otorgamiento de acuerdos de cambio de moneda y de tasas y de 14  
intereses; y 5) celebrar y otorgar acuerdos de garantía y fianza. En 15  
todos los casos, los mencionados acuerdos, actos e instrumentos re- 16  
querirán la firma de dos de los apoderados mencionados anteriormente 17  
en este apartado. No obstante lo anteriormente establecido, la firma 18  
de uno cualquiera de dichos apoderados será suficiente para celebrar 19  
y otorgar, en nombre de la Compañía, todo préstamo, obligación, car- 20  
ta de crédito, carta de garantía, acuerdo cambiario, acuerdo de tasa 21  
de interés, o acuerdo de garantía entre la Compañía y Merck & Co. 22  
Inc., o cualquiera de sus subsidiarias, sucursales o afiliadas. d) 23  
Iniciar, contestar, reconvenir, comprometer, conciliar, someter a 24  
arbitraje, y ceder demandas judiciales, acciones administrativas, 25

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Fam. 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



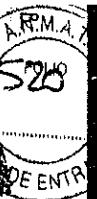


ACTUACION NOTARIAL

87705408407

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO



ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

1 procesos arbitrales, mediaciones y demás procedimientos judiciales o  
 2 administrativos, o de cualquiera otra manera participar en litigios  
 3 relacionados con la Compañía o con los bienes que constituyen pro-  
 4 piedad de ésta. En tal sentido, se los faculta para representar y  
 5 defender a la Compañía en todas las causas, asuntos, pleitos o demás  
 6 cuestiones que actualmente tenga pendientes o en adelante se le sus-  
 7 citen o deba promover como parte actora, demandada, tercerista, o en  
 8 cualquier otro carácter, en asuntos judiciales o extrajudiciales,  
 9 ante los Tribunales de la Nación, de las Provincias, del Gobierno  
 10 Autónomo de la Ciudad de Buenos Aires, o del extranjero, de cual-  
 11 quier fuero o jurisdicción. A tales efectos quedan facultados para  
 12 presentarse ante los señores Jueces, Tribunales y demás autoridades  
 13 judiciales y administrativas competentes con escritos, escrituras,  
 14 títulos, partidas, testigos y cuantos medios de prueba fueren proce-  
 15 dentes; deducir y contestar demandas y reconvencciones de cualquier  
 16 naturaleza; oponer y rechazar toda clase de excepciones; interponer  
 17 todos los recursos legales y recusar; asistir a audiencias verbales,  
 18 juicios de la misma naturaleza y a exámenes periciales; poner y ab-  
 19 solver posiciones; tachar, recusar, transar, arreglar, terminar a-  
 20 rreglos, transigir y rescindir transacciones; cobrar y percibir en  
 21 juicio o extrajudicialmente; dar recibos y cartas de pago; prorrogar  
 22 y declinar de jurisdicciones; prestar cauciones, juramentos estima-  
 23 torios y decisorios, fianzas, arraigos y demás garantías; pedir em-  
 24 bargos preventivos, definitivos e inhibiciones y sus cancelaciones o  
 25 levantamientos, total o parcialmente; pedir la venta y remate de los

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 1237-

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



BAA05408409

bienes de los deudores de la Compañía; su quiebra o concurso civil y  
 asistir a juntas de acreedores en juicios de esa misma naturaleza;  
 aceptar, observar o desaprobar concordatos y adjudicaciones de bie-  
 nes; designar liquidadores y comisión de vigilancia; verificar u ob-  
 servar créditos y su graduación; reconocer obligaciones anteriores o  
 posteriores a este mandato; conceder o aceptar esperas, quitas y  
 bienes en pago; hacer consignaciones; constituir domicilios especia-  
 les y legales; exigir el cumplimiento de cualquier contrato formu-  
 lando cargos por daños y perjuicios y demandando indemnizaciones e  
 intereses; hacer protestos y protestas; intervenir en todas las ins-  
 cripciones e incidentes, desistir y renunciar derechos, pedir inventa-  
 rios, avalúos, inscripciones, rectificaciones, liquidaciones y peri-  
 cias y aprobarlas o impugnarlas; estimar honorarios, pedir regula-  
 ciones y apelarias; proponer y nombrar toda clase de peritos, marti-  
 lleros, tasadores, rematadores, escribanos y demás funcionarios ne-  
 cesarios; producir toda clase de informaciones; iniciar juicios de  
 mensura, expropiación, amojonamiento y demás voluntarios; pedir de-  
 salojos y lanzamientos; pedir términos ordinarios, extraordinarios y  
 su ampliación; oponer e interrumpir prescripciones o renunciar a las  
 adquiridas; demandar el cobro de todas las sumas de dinero que por  
 cualquier concepto se adeuden o se llegaren a adeudar a la Compañía,  
 así como las provenientes de daños y perjuicios u otras causales;  
 formar parte de sociedades accidentales que se constituyan para la  
 liquidación de los bienes de los deudores; gestionar la reivindica-  
 ción de los bienes de los deudores; hacer mensuras; fijar límites y

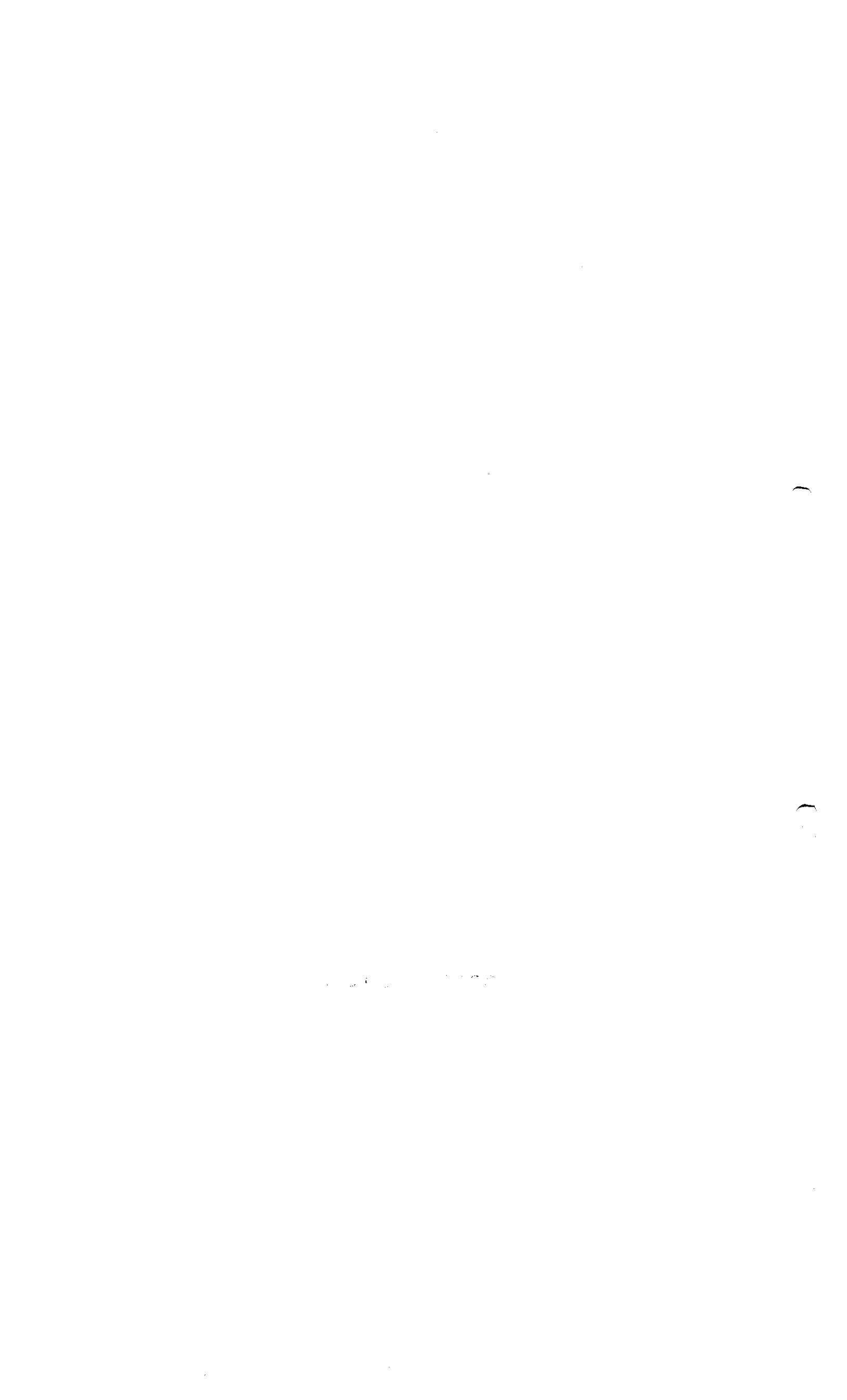


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

MARI, MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12974

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

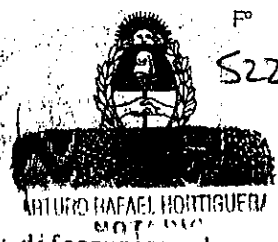




ACTUACION NOTARIAL

BA 105408410

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO



1 pagar deudas legítimas, someter las cuestiones y diferencias al ar-  
 2 bitraje de Arbitros arbitradores, firmando las escrituras de compro-  
 3 miso con o sin imposición de multas e intervenir ante las reparti-  
 4 ciones públicas nacionales, provinciales y municipales, empresas del  
 5 Estado y demás instituciones públicas y privadas en todos los asun-  
 6 tos de su competencia, formulando toda clase de peticiones, notifi-  
 7 cándose de las resoluciones recaídas e interponer recursos; pedir el  
 8 reconocimiento de letras, firmas, documentos, o el cotejo de los  
 9 mismos, proponiendo los indubitados, requerir medidas policiales y  
 10 conservatorias; pedir el nombramiento de administradores, curadores  
 11 y tutores; exigir y prestar rendiciones de cuentas, aprobándolas o  
 12 impugnándolas, diligenciar exhortos, oficios o mandamientos; tomar  
 13 posesión de bienes; ratificar, aclarar, rectificar, confirmar y re-  
 14 gistrar actos jurídicos o contratos; solicitar testimonios y cons-  
 15 tancias judiciales; iniciar acciones para recuperar, asegurar y/o  
 16 defender el derecho de propiedad de la Compañía y practicar todo ac-  
 17 to, cuestión y diligencia que fuere conducente a la representación  
 18 judicial o extrajudicial de la Compañía. e) Establecer oficinas, a-  
 19 gencias o sucursales en cualquier parte del territorio de la Repú-  
 20 blica Argentina, con domicilio constituido en Libertador 1406/ 1410,  
 21 Vicente López; (1638), Provincia de Buenos Aires, Argentina.- f) De-  
 22 signar, despedir o suspender directores, gerentes, supervisores, em-  
 23 pleados o cualquier otro trabajador, diferente de ellos mismos, ya  
 24 sean efectivos o temporarios, y conferirles las facultades que con-  
 25 sideren necesarias o de utilidad, de aquellas que la Compañía les

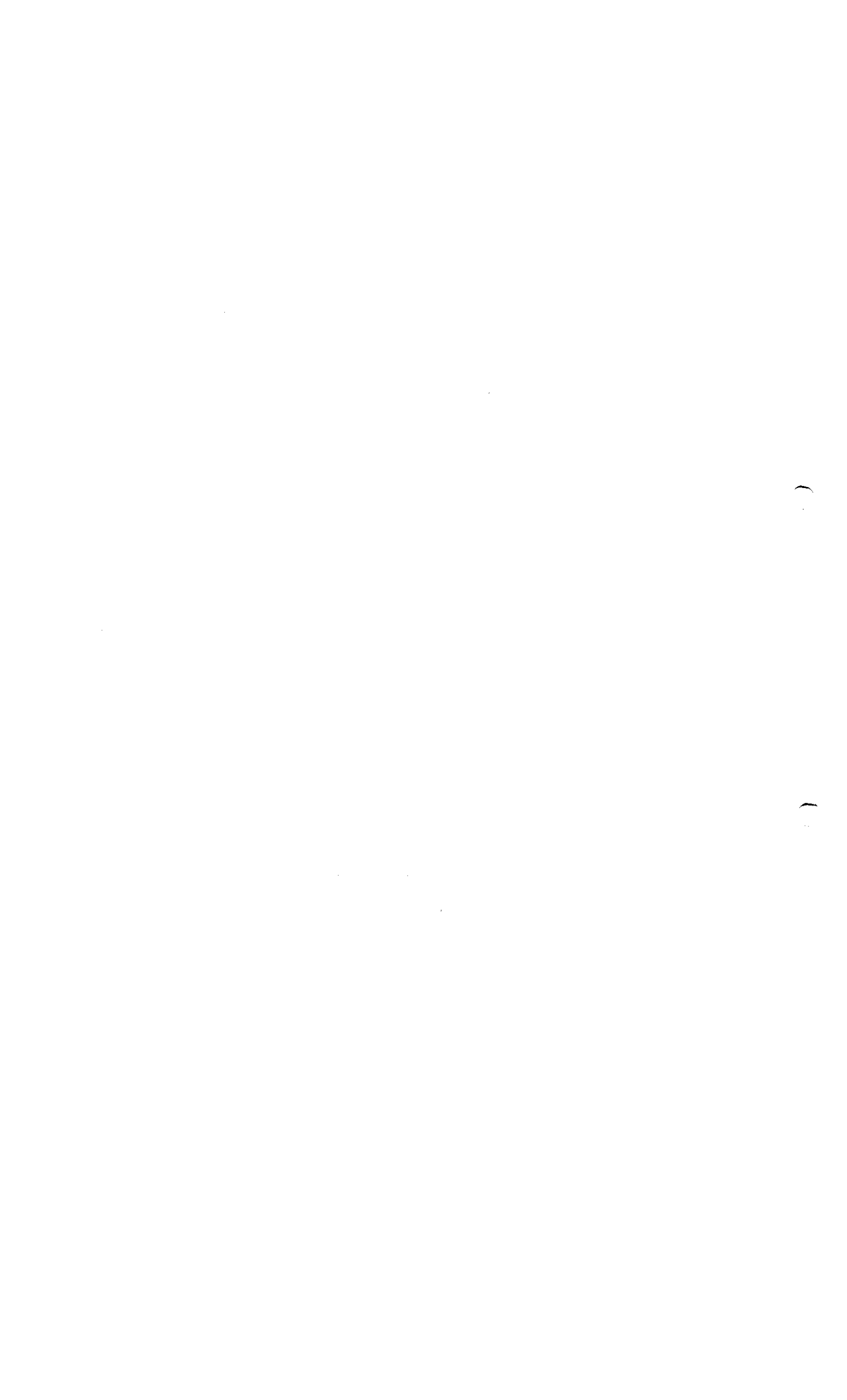
HORTIGUERA

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR (PODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525



BAA05408410

hubiere conferido, y fijar sus obligaciones, sueldos y remuneraciones como así también cambiar o modificar en cualquier momento las facultades o beneficios conferidos y las condiciones de trabajo estipuladas. g) Representar a la Compañía ante todo funcionario o autoridad, sea ejecutiva, legislativa, judicial o administrativa, de orden nacional, provincial o municipal, en todo el territorio de la República Argentina, incluyendo Presidencia, gobernaciones, ministerios, intendencias, secretarías, departamentos, divisiones, direcciones y juntas, comisiones de fomento, empresas estatales, entidades gubernamentales autónomas, incluyendo, pero sin limitarse a: Aduanas; Dirección General Impositiva; Instituto Nacional de la Propiedad Industrial; Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Instituto Nacional de Medicamentos; Ministerios o Secretarías de Salud nacionales o provinciales; Dirección Nacional de Migraciones; Policía Federal; Policías Provinciales; Cámaras Paritarias; Inspección General de Justicia; Registro de Comercio; Registro de la Propiedad Inmueble; Registros de Propiedad Automotor; Gobierno Autónomo de la Ciudad de Buenos Aires; Tribunales de Faltas; Tribunales de Cuentas y Tribunales Fiscales Nacionales y Provinciales; Registro Nacional de las Personas; Registro Civil; Cajas de Jubilaciones; Boletines Oficiales; y todo otro ente gubernamental de cualquier nivel, y presentar ante ellos cualquier clase de asuntos, formular peticiones, elevar mociones, títulos, declaraciones juradas, pruebas y documentos y realizar todos aquellos actos que pudieran requerirse, retirar cartas, telegramas, valores, giros,

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25



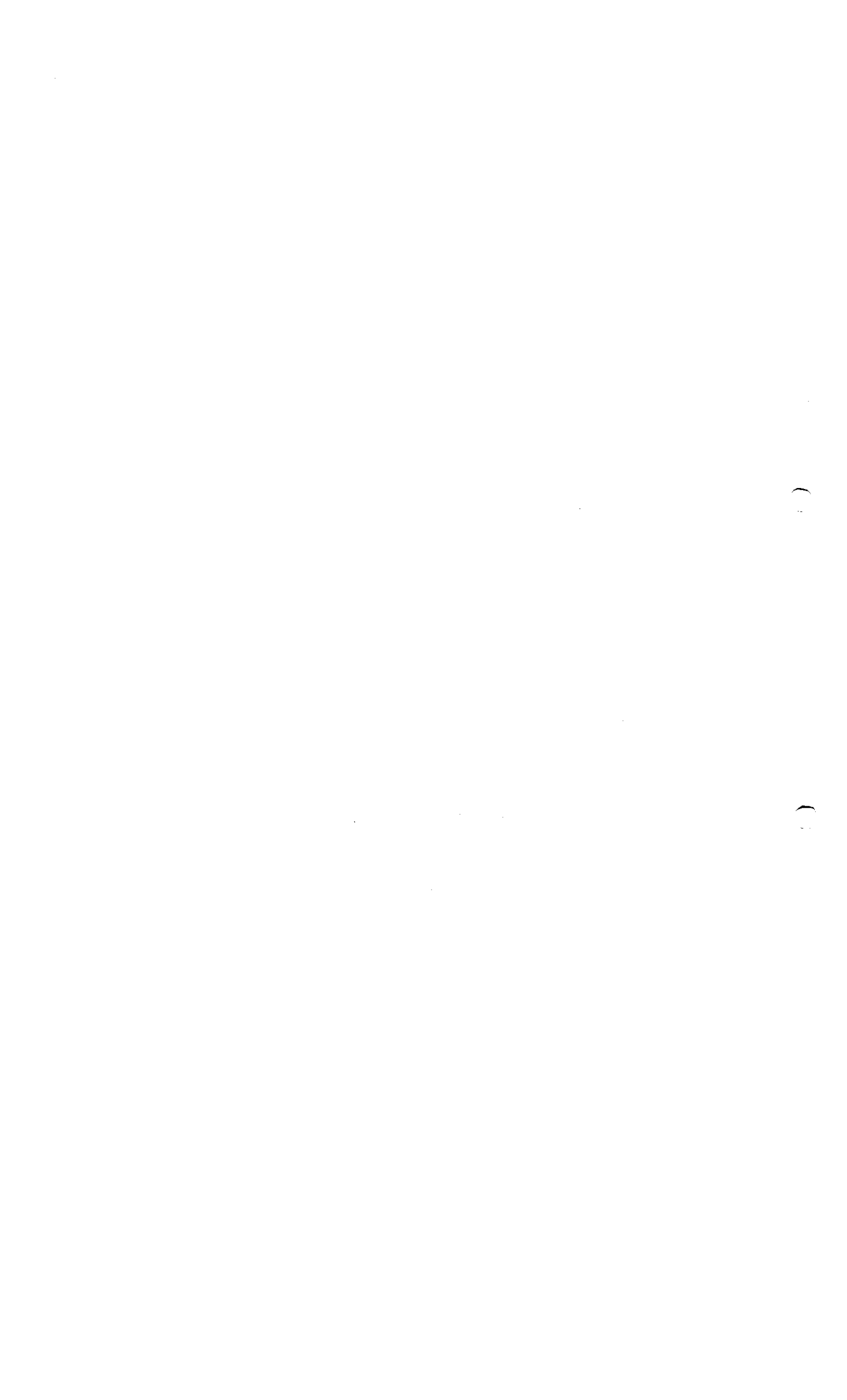
*[Handwritten signature]*

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Dr. MARIA DECILIA 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





ACTUACION NOTARIAL

BA 405408411

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

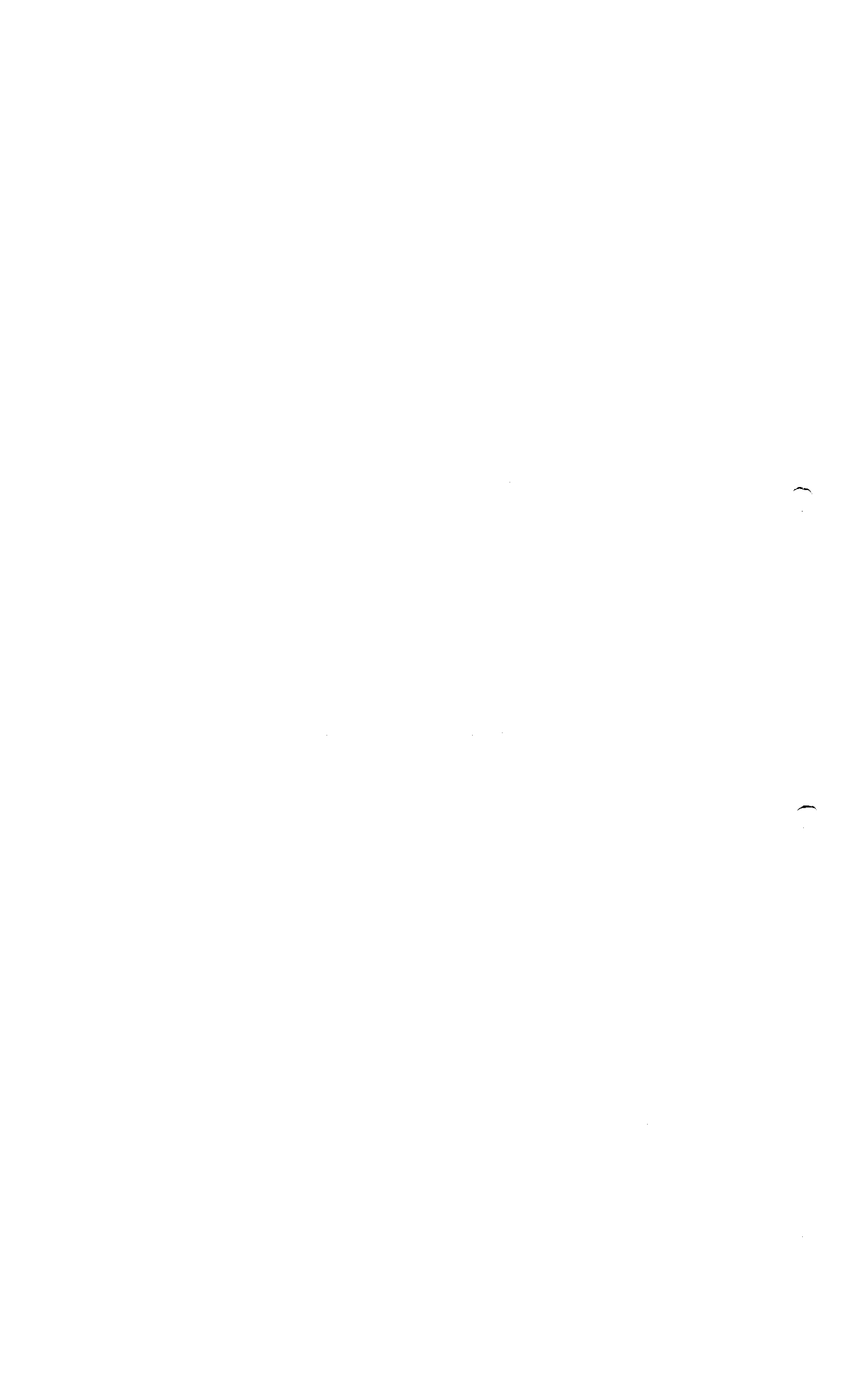
1 cartas certificadas y cartas documentos y encomiendas, ya sea por  
 2 correo terrestre, aéreo o marítimo, firmar notificaciones, recibos y  
 3 otros comprobantes, realizar todos los trámites relativos a la com-  
 4 pra, y patentamiento de automotores para la Compañía y a la inscrip-  
 5 ción de los mismos en el Registro Nacional de la Propiedad del Auto-  
 6 motor de la Capital Federal u otras jurisdicciones; realizar todos  
 7 los trámites relativos a la venta y transferencia de automotores,  
 8 pudiendo firmar todos los documentos, formularios y declaraciones  
 9 que le sean requeridos a tales fines; solicitar prórrogas y renova-  
 10 ciones, pagar derechos e impuestos, efectuar publicaciones, otorgar  
 11 instrumentos públicos o privados, presentar oposiciones formales e  
 12 informales y retirarlas; tramitar solicitudes, contestar vistas, a-  
 13 pelar, pagar anualidades; presentarse ante autoridades gubernamenta-  
 14 les o privadas a cargo de licitaciones, compras y todo tipo de pro-  
 15 visiones del estado, pudiendo efectuar los siguientes actos: inscri-  
 16 bir a la Compañía como proveedor del estado, concurrir a licitacio-  
 17 nes, ya sea públicas o privadas, y presentar ofertas, cotizaciones y  
 18 presupuestos u otra documentación, retirar documentación y valores  
 19 dados en garantía, cobrar los importes que el licitante adeudare a  
 20 la Compañía por cualquier concepto, notificarse de las resoluciones  
 21 que recayeran en dichas tramitaciones y contestar vistas y traslados  
 22 de las mismas, efectuar impugnaciones u observaciones y demás recur-  
 23 sos procedentes por derecho; representar a la Compañía ante las au-  
 24 toridades a cargo del registro de productos medicinales, y de la  
 25 concesión de autorización para la comercialización de dichos produc-

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

FARM. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 17374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



BAA05408411



tos, sean nacionales, provinciales o municipales, a fin de efectuar 1  
todas las acciones tendientes a la inscripción de los mismos y efec- 2  
tuar todo trámite que fuere necesario para obtener las autorizacio- 3  
nes necesarias para la comercialización de los productos de la Com- 4  
pañía en las distintas jurisdicciones, pudiendo realizar todos los 5  
actos conducentes al mejor desempeño del fin descripto, entre ellos: 6  
solicitar la aprobación de etiquetas y envases y/o propaganda, soli- 7  
citar prórrogas o renovaciones, pagar derechos e impuestos, efectuar 8  
publicaciones en cualquier medio, otorgar los instrumentos públicos 9  
y privados que requiera el ejercicio de sus facultades, solicitar la 10  
aprobación de toda clase de productos nacionales y/o importados, in- 11  
cluyendo productos medicinales, farmacéuticos, y toda clase de rótu- 12  
los, folletos, prospectos, fórmulas, envolturas, paquetes, muestras 13  
y los textos que aparecen en ellos y modificar los mismos; solicitar 14  
la aprobación de toda clase de anuncios e indicaciones acerca del a- 15  
decuado uso de los productos; solicitar el registro como agente, re- 16  
presentante, importador, exportador, envasador, fabricante, director 17  
técnico, distribuidor, minorista, mayorista, empleador, contribuyen- 18  
te, depositario y en cualquier otro carácter que pudiera requerirse 19  
para sus negocios; solicitar de las autoridades competentes la apro- 20  
bación y/o habilitación de todos los locales, establecimientos, la- 21  
boratorios, fábricas, depósitos, plantas e instalaciones que pudie- 22  
ran requerir dicha aprobación. h) Ejercer las facultades conferidas 23  
y llevar a cabo las transacciones de la Compañía por medio de manda- 24  
tarios, agentes, depositarios, gerentes y demás, y fijar la remune- 25

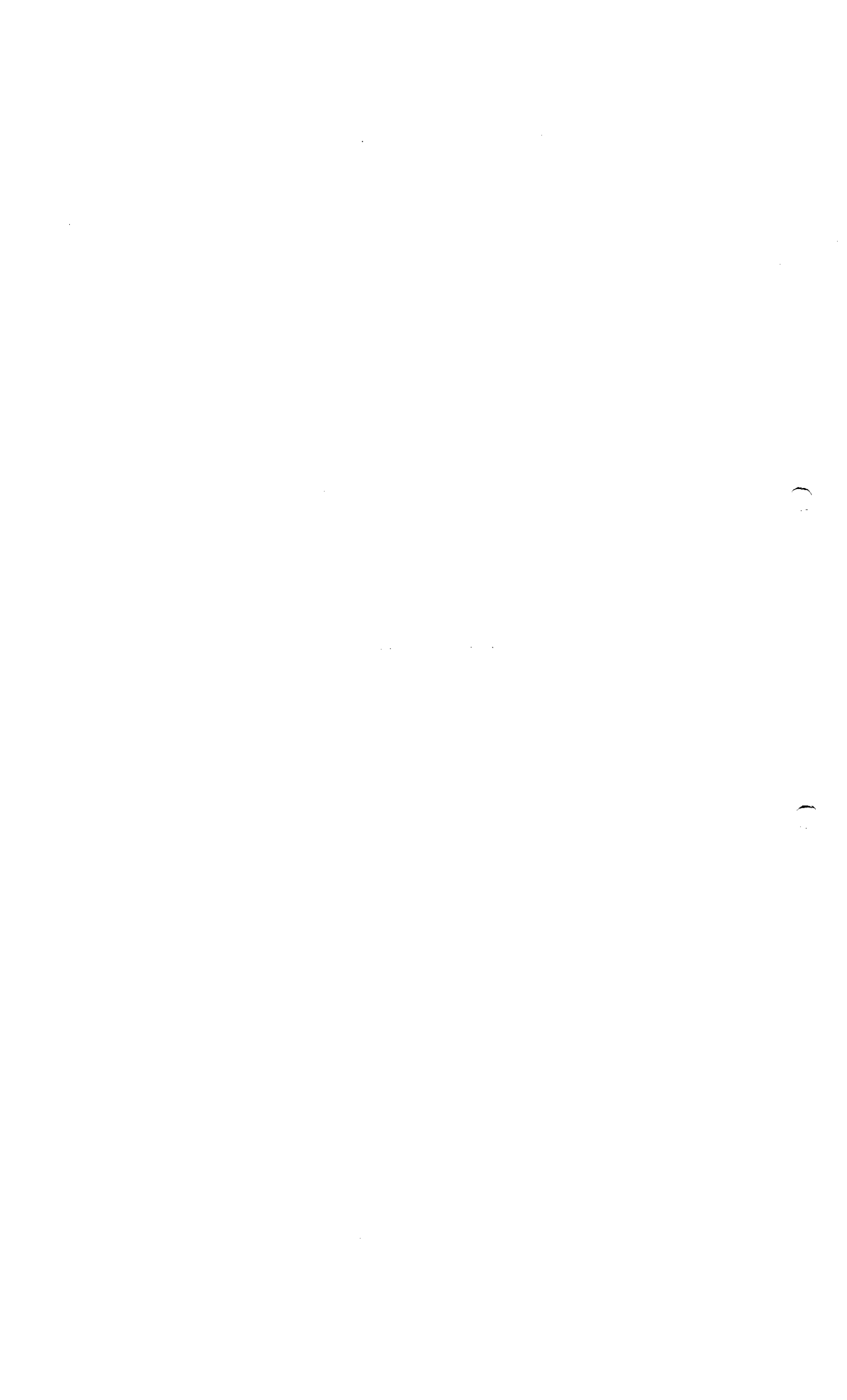


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 2374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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





**ACTUACION NOTARIAL**

**BA 065408412**

**ARTURO RAFAEL HORTIGUERA**



ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

1 ración de los mismos de todo que considere necesario o útil de lle-  
 2 varse a cabo y producir efectos en el territorio nacional. i) Res-  
 3 cindir, reconocer, rectificar, confirmar, aclarar, renovar o extin-  
 4 guir actos jurídicos o contratos celebrados por la Compañía con an-  
 5 terioridad a este mandato; protocolizar instrumentos públicos o pri-  
 6 vados que fueren menester para ejecutar todos los actos enumerados  
 7 en el presente poder, otorgar y firmar escrituras traslativas de do-  
 8 minio, de cancelación, aclaratorias, rectificatorias, ratificatorias  
 9 y confirmatorias, con las cláusulas propias de su naturaleza y las  
 10 especiales que la Compañía pactare con arreglo a derecho; firmar  
 11 planillas y declaraciones juradas, efectuar manifestaciones y con-  
 12 testar oficios.- j) Ejercer en nombre de la Compañía todos los dere-  
 13 chos y cumplir todas las obligaciones, así como llevar a cabo todos  
 14 aquellos actos jurídicos, que a la misma le correspondieren en su  
 15 carácter de accionista de Globalfarm S.A., sean los mismos políti-  
 16 cos, patrimoniales, o de cualquiera otra especie, incluyendo sin li-  
 17 mitación y a mero título enunciativo los que a continuación se deta-  
 18 llan: realizar cualquier tipo de aporte, aprobar e impugnar estados  
 19 contables, ejercer derecho de receso, derecho de preferencia y dere-  
 20 cho de acrecer, asistir con voz y voto a las asambleas ordinarias,  
 21 extraordinarias y especiales que se celebren, convocar la reunión de  
 22 las mismas e impugnar sus decisiones, promover acción social y/o in-  
 23 dividual contra directores, síndicos y miembros del consejo de vigi-  
 24 lancia. Todo ello en los casos, sujeto a las condiciones y con los  
 25 alcances establecidos en las normas legales aplicables, en especial

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Dr. 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



BAA05408412

la ley de sociedades comerciales N° 19.550 y sus leyes y decretos  
 modificatorios.- k) Dos Funcionarios Ejecutivos de la Sucursal Ar-  
 gentina de la Compañía están facultados para otorgar o revocar pode-  
 res generales o especiales, con facultades de sustituir este poder y  
 delegar su mandato, total o parcialmente, en favor de una o más per-  
 sonas. Cuando se sustituyan las facultades conferidas en la presente  
 Acta, se dará por sobreentendido que la Compañía se reserva las fa-  
 cultades delegadas, a fin de ejercerlas toda vez que ello se consi-  
 dere oportuno, sin perjuicio de la sustitución efectuada. Se inter-  
 preta, asimismo, que las cláusulas que anteceden constituyen facul-  
 tades cuya enumeración no se considerará que limita o restringe, en  
 modo alguno, las facultades de esta Compañía y sus apoderados en la  
 República Argentina. SEGUNDO PUNTO DEL ORDEN DEL DIA: Aprobación de  
 los Poderes Bancarios. SE RESUELVE: que entra en vigencia a partir  
de la fecha de este Acta de Directorio, el poder bancario que se o-  
torga por el presente a las personas que se detallan seguidamente, y  
el que incluirá las facultades que más adelante se detallan: Grupo  
 I: Roberto E. Underwood, Diana H. Gengos, Francisco Gutiérrez, pasa-  
porte norteamericano N° 700.499.510, Horacio A. Rosendo, D.N.I. N°  
16.280.526; Guillermo Pedro Difilippo, D.N.I. N° 17.449.032, Carlos  
Alberto Monteiro, D.N.I. 10.266.562, Guillermo Alejandro Browne, D.  
N.I. N° 17.618.024 y Carlos Eduardo Annes, D.N.I. N° 17.449.494; y  
 Grupo II: Santiago Rodríguez, D.N.I. N° 10.661.686; Alejandra Veróni-  
ca Manríquez; D.N.I. N° 22.170.110; y Raúl Alberto Gatica, D.N.I. N°  
17.254.297. Las personas antes citadas quedan autorizadas por la

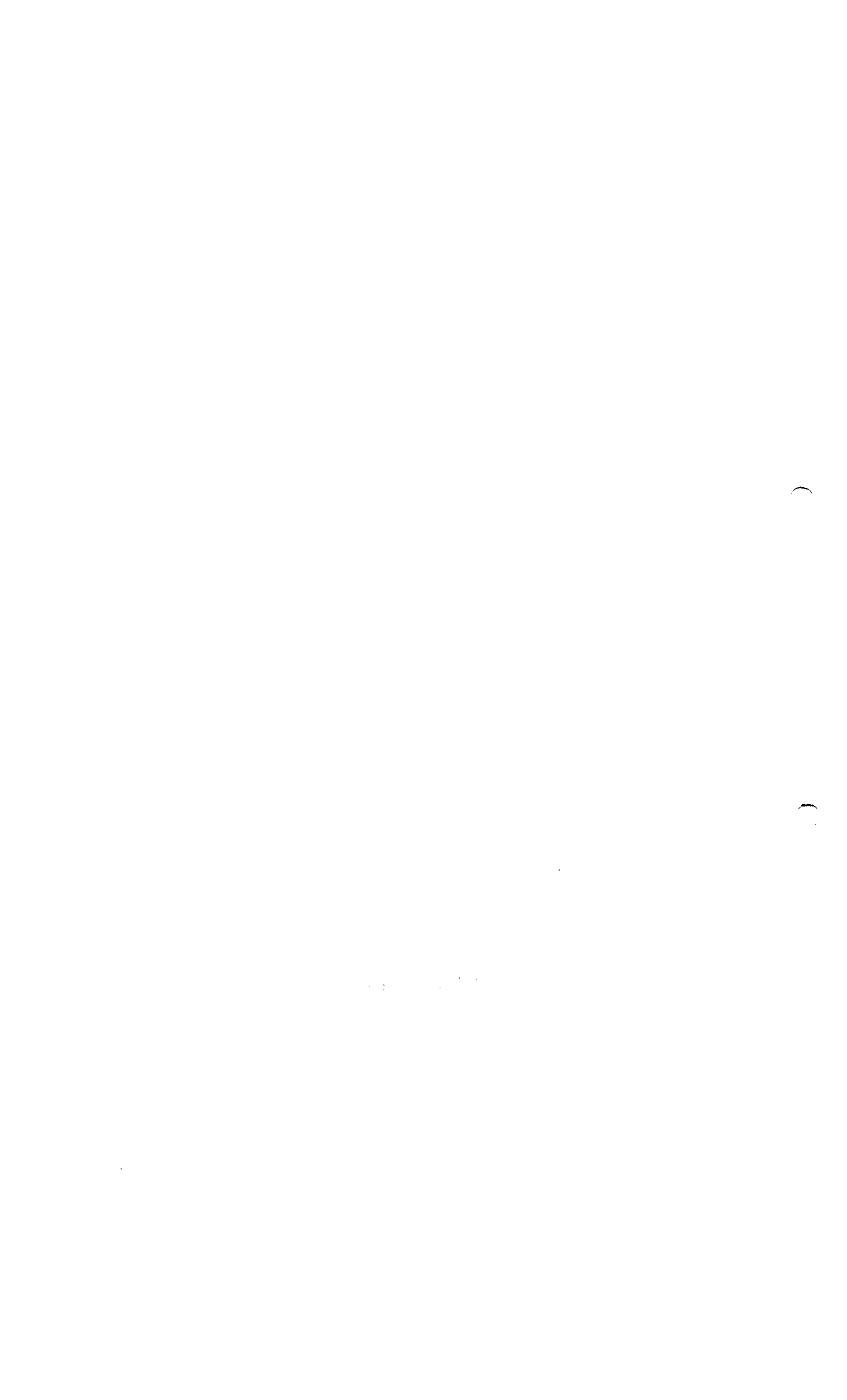


MERCK SHARP & DOHME

FAMILIA MARIA GECINTA CAMPOS  
DIRECCION GENERAL  
MATRICULA N° 2511

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. N° AC. 51.525





AGTUACION NOTARIAL

BAAD5408413

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO

DEL HORTIGUERA  
74910

1 presente para efectuar todo tipo de operaciones vinculadas con las  
 2 cuentas bancarias, incluso a operar, mantener y cerrar cuentas co-  
 3 rrientes, de ahorro, recaudadoras, de pagos, custodia y demás cuen-  
 4 tas bancarias que la Compañía mantenga en cualquier institución fi-  
 5 nanciera, pero con exclusión de la facultad de abrir cualesquiera  
 6 cuentas bancarias en nombre de la Compañía mientras este poder se  
 7 encuentre en plena vigencia y efecto, con las siguientes limitacio-  
 8 nes: (a) toda operación por una suma igual o menor a US\$ 10.000 o su  
 9 equivalente, requiere la firma de un (1) miembro del Grupo I o de un  
 10 (1) miembro del Grupo II; (b) toda operación por una suma mayor a  
 11 US\$ 10.000 e igual o menor a US\$ 25.000 o su equivalente, requiere  
 12 la firma de un (1) miembro del Grupo I o bien la firma de dos (2)  
 13 miembros del Grupo II; (c) toda operación por sumas mayores a US\$  
 14 25.000, o su equivalente, requiere la firma de dos (2) miembros de  
 15 los anteriores grupos, uno de los cuales debe ser del Grupo I. En  
 16 consecuencia, se otorga aprobación para pagar todo cheque, letra de  
 17 cambio, autorización para transferencia electrónica, solicitud de  
 18 carta de crédito, cobranza de importación y sus respectivas letras,  
 19 débitos/ créditos/ y transferencias para cuentas de custodia, garan-  
 20 tías bancarias locales, y/o demás órdenes de débitos de dichas cuen-  
 21 tas, cuando las mismas se encuentren firmadas por aquellas personas  
 22 especificadas anteriormente, y siempre que la operación no excediera  
 23 los límites especificados. Asimismo, se otorga autorización a las  
 24 mismas personas y con las mismas limitaciones, para que efectúen to-  
 25 da tramitación conducente a la constitución y liquidación de plazos

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Firma 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



BAA05408413

fijos y a la adquisición y/o liquidación de cuotas partes de fondos  
 comunes de inversión de plazo fijo. Ninguna persona podrá firmar un  
 cheque dirigido a su nombre a menos que se encuentre refrendado por  
 otro autorizante. Las órdenes de depósito en cuentas bancarias de  
 Merck & Co., Inc. o de sus subsidiarias pueden ser aceptadas sin lí-  
 mite cuando las mismas lleven la firma de uno cualquiera de los apo-  
 derados incluidos en el Grupo I o en el Grupo II. Los firmantes au-  
 torizados se encuentran facultados para endosar cheques pagaderos a  
 la Compañía únicamente en el caso que el endoso tuviere por objeto  
 el depósito en cuentas de la Sucursal Argentina de Merck, Sharp &  
 Dohme (Argentina) Inc., o en cuentas de Merck & Co., Inc, o de sus  
 subsidiarias. También se faculta a los apoderados a autorizar órde-  
 nes de crédito en las cuentas bancarias de la Sucursal Argentina de  
 Merck, Sharp & Dohme (Argentina) Inc., y a firmar toda documentación  
 que fuere necesaria para la efectivización de cobranzas de exporta-  
 ción y sus respectivas letras. Las transferencias entre cuentas de  
 la Compañía requieren la firma de un sólo miembro de cualquiera de  
 los grupos arriba mencionados, sin importar el monto que dichas  
 transferencias involucren. SE RESUELVE: que el Sr. Francisco Gutié-  
 rrez, pasaporte norteamericano N° 700.499.510 y el Sr. Horacio A.  
 Rosendo, Documento Nacional de Identidad N° 16.280.526, tendrán au-  
 toridad para designar o revocar la designación de los firmantes del  
 Grupo I y del Grupo II para las cuentas bancarias de la Sucursal Ar-  
 gentina de la Compañía, establecidas en la Resolución inmediatamente  
 precedente, en tanto y en cuanto dichas designaciones se realicen



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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





ACTUACION NOTARIAL

BRASILEIRO 08414

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO



1 por escrito y lleven la firma conjunta de ambos firmantes autoriza-  
 2 dos y, siempre y cuando, además, la facultad para alterar o suprimir  
 3 las limitaciones establecidas en la Resolución inmediatamente prece-  
 4 dente, quede expresamente excluida. Este consentimiento por escrito  
 5 se puede formalizar en cualquier cantidad de ejemplares, cada uno de  
 6 los cuales será un original, pero todos en conjunto constituirán un  
 7 único instrumento. EN FE DE LO CUAL, los suscriptos han celebrado  
 8 este consentimiento el 10 de noviembre de 2003. Se observan luego  
 9 cuatro firmas ilegibles y las siguientes leyendas aclaratorias: Kay  
 10 Boulevard-Miller; Diana H. Gengos; Frank Gutierrez; y Grey F. Warner.  
 11 Figura luego la siguiente leyenda: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - ESTA-  
 12 DO DE NUEVA JERSEY - CONDADO DE HUNTERDON. Firmaron y juraron ante  
 13 mí este décimo día del mes de noviembre de 2003.- Sigue luego una  
 14 firma que dice Rebekah Harms y a continuación un sello en el cual se  
 15 lee: Rebekah J. Harms - Escribana Pública de Nueva Jersey. Mi auto-  
 16 rización vence el 21 de marzo de 2005. Figura asimismo un sello re-  
 17 dondo en relieve parcialmente legible en donde se distingue: Escri-  
 18 bana Pública - Nueva Jersey. ES TRADUCCION FIEL AL IDIOMA CASTELLANO  
 19 DEL DOCUMENTO ADJUNTO EN IDIOMAS INGLÉS Y FRANCÉS QUE TENGO ANTE MÍ,  
 20 Y AL CUAL ME REMITO EN BUENOS AIRES, A LOS TREINTA DIAS DEL MES DE  
 21 ENERO DE 2004." Consta una firma ilegible y un sello que reza: "Bea-  
 22 triz Barroso. Traductora Pública Inglés. T. VII F. 166 Cap. Fed.  
 23 Francés T. IX F. 480 Cap. Fed. Inscrip. C.T.P.C.B.A. N. 1223" Consta  
 un sello que reza: "COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS DE LA CIUDAD DE  
 BUENOS AIRES. Corresponde a la Legalización Nro. TI-2235/04. Maximi-

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

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



BAA05408414



1 liano Damián Vargas" Hay un timbrado de fecha 9 de Febrero de 2004  
2 por veinte pesos del Colegio de Traductores Públicos. Hay agregado  
3 un folio de legalización que reza: "COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS  
4 DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. Nro. 00713948. República Argentina.  
5 Ley 20.305. LEGALIZACION. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES  
6 PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES en virtud de la facultad que  
7 le confiere el artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica que  
8 la firma y sello que aparecen en el documento adjunto, concuerdan  
9 con los correspondientes al traductor BARROSO, BEATRIZ, que obran en  
10 nuestros registros en el folio (inglés) 166 tomo 7 y (francés) folio  
11 tomo 9. La presente legalización no juzga sobre el contenido ni  
12 sobre la forma del documento. Buenos Aires. Legalización Número  
13 2235/2004/T1. Fecha: 09/02/2004. Hay una firma ilegible y un sello  
14 que reza: Marcelo F. Sigaloff. Encargado Dto. de Legalizaciones Co-  
15 legio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires. Esta le-  
16 galización no es válida sin el correspondiente timbrado en la última  
17 hoja del documento adjunto. Av. Callao 289. 4to piso. 1022 Buenos Ai-  
18 res. Tel 4371-8616/4372-7961/2961/4373-4644. Hay dos sellos ligado-  
19 res ovalados del mencionado Colegio de Traductores. "LO RELACIONADO Y  
20 TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL DE SU ORIGINAL QUE TENGO A LA VISTA, DOY  
21 FE." Y los comparecientes continúan diciendo: "Que en el carácter a-  
22 creditado CONFIEREN LOS PODERES especificados en el adta precedente-  
23 mente transcripta invistiendo a los respectivos mandatarios con to-  
24 das y cada una de las facultades allí previstas. Por último solici-  
25 tan de mi, el autorizante, expida testimonio de la presente para la



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR PODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 61.525





ACTUACION NOTARIAL

BAA 06108475

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA  
NOTARIO



L. HORTIGUERA  
8.3910

1 entidad que representan. LEIDA que fue, se ratifica y firma de con-  
 2 formidad, ante mi, doy fe.- Hay dos firmas. Ante mi: A. R. HORTIGUE-  
 3 RA. Está mi sello.- CONCUERDA con su matriz que pasó ante mi, Arturo  
 4 Rafael Hortiguera, Notario Adscripto al Registro 33 de Vicente Ló-  
 5 pez, al folio 181 protocolo año 2004. Para MERCK SHARP & DOHME (AR-  
 6 GENTINA) INC. expido esta primera copia en diez folios de Actuación  
 7 Notarial números BAA tres millones ochocientos diez mil novecientos  
 8 setenta y seis al BAA tres millones ochocientos diez mil novecientos  
 9 ochenta y cinco, que firmo y sello en Vicente López, Provincia de  
 10 Buenos Aires, a veinticinco de Febrero de dos mil cuatro." - LO RE-  
 11 LACIONADO Y TRANSCRIPTO es copia fiel e íntegra del referido poder,  
 12 que reitero, tengo a la vista doy fe. Y los requirentes, CONTINUAN  
 13 DICIENDO: Que vienen por el presente a SUSTITUIR PARCIALMENTE el po-  
 14 der precedentemente descripto, en favor de siete diferentes grupos  
 15 de personas denominados "GRUPO UNO", "GRUPO DOS", "GRUPO TRES",  
 16 "GRUPO CUATRO", "GRUPO CINCO", "GRUPO SEIS", y "GRUPO SIETE" y con-  
 17 firmando a cada uno de tales grupos diferentes facultades, conforme  
 18 el detalle que se realizará en el "APARTADO PRIMERO", en todos los  
 19 casos CON LAS LIMITACIONES que se consignarán en el "APARTADO SEGUN-  
 20 DO". APARTADO PRIMERO: GRUPO UNO: los requirentes SUSTITUYEN PAR-  
 21 CIALMENTE el poder precedentemente transcripto en favor de las per-  
 22 sonas que se enumerarán, para que en nombre y representación de  
 23 "MERCK, SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC", y actuando en forma separa-  
 24 da, conjunta, alternativa o indistinta, realicen LOS ACTOS QUE SE  
 25 DETALLAN A CONTINUACION: Efectuar cobranzas en nombre de la poder-

MERCK SHARP & DOHME ARG INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12974

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



BAA05408415



dante, pudiendo otorgar recibos en tal sentido, en tanto y en cuanto, 1  
dichas cobranzas sean efectuadas mediante la recepción de cheques a 2  
la orden de la poderdante, no pudiendo los apoderados presentar di- 3  
chos cheques al cobro, siendo las únicas facultades otorgadas por 4  
medio del presente la recepción de dichos cheques, la emisión del 5  
correspondiente recibo y su depósito en cuentas bancarias cuya única 6  
titular sea la poderdante; presentarse ante autoridades gubernamen- 7  
tales o privadas a cargo de licitaciones, compras y todo tipo de 8  
provisiones, pudiendo efectuar los siguientes actos: inscribir a la 9  
poderdante como proveedor, concurrir a licitaciones, ya sea públicas 10  
privadas, a concursos de precios y a todo otro procedimiento ten- 11  
diente a la adquisición de bienes y/o servicios por parte de entes 12  
públicos o privados, y presentar en los mismos ofertas, cotizaciones 13  
y presupuestos u otra documentación, notificarse de las resoluciones 14  
que recayeran en dichas tramitaciones, tomar vista de expedientes y 15  
contestar vistas y traslados, efectuar impugnaciones u observaciones 16  
e interponer demás recursos que fueren procedentes por derecho.- LOS 17  
APODERADOS DEL GRUPO UNO SON: Eduardo Daniel Olivera (DNI 11.068. 18  
890) Silvina Noemí Ferrer (DNI 18.122.720) Natalia Andrea Macías 19  
(DNI 25.424.930) Alejandra Verónica Manríquez (DNI 22.170.110) Fa- 20  
cundo Rubén Chango (DNI 26.323.872) Pablo Antonio Grappa (DNI 26. 21  
769.261 Eliana Salandria (DNI 26.949.120) Damián Lucas Ramírez (DNI 22  
20.250.046) Alejandro Bez (DNI 22.913.784) Leonardo Mangleri (DNI 23  
21.938.941) Magdalena Rojas DNI 17.695.428 Paula Adriana Silich DNI 24  
17.571.633 Silvina Mariana Ferreira DNI 18.366.792 Javier Omar Vitb DNI 25



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

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





ARTURO RAFAEL MONTIQUERA  
 NOTARIO  
 534  
 MENDOZA

- 1) 23471047 Rodolfo Gustavo Arbaizagoitia (DNI 11.528.797) Raul Oscar
- 2) Soler DNI 14874719 María Marcela Piñeyro DNI 14647742 Patricio
- 3) drés Chao DNI 23675739 Raúl Guillermo Echeverría (DNI 10.788.182)
- 4) Esteban Mario Alejandro Vargas (DNI 17.652.096) Guillermo Patricio
- 5) Barry (DNI 92.540.321) Fernando Leonel Fogarín (DNI 23.375.587) Juan
- 6) Patricio Clark (DNI 21.468.161) Horacio Norberto Suppa (DNI 14.933.
- 7) 247) Pablo José Conti (DNI 22.203.904) Adrián Diego Zanini (DNI 23.
- 8) 781.926) Guillermo Manuel Pulg (LE 8.268.170) Andrés Gallina (DNI 7.
- 9) 818.399) Norberto Mario Gemignani (LE 7.369.742) Hugo Cesar Briossi
- 10) (DNI 11.352.827) Nicolás Renato Gallelli (DNI 13.308.609) Ricardo A-
- 11) níbal Bonofiglio (DNI 13.315.066) Alejandro Antonio Torres Flores
- 12) (DNI 13.671.319) Carlos Osvaldo Passavanti (DNI 10.266.675) Tomás
- 13) Horacio Cortez Ríos (LE 7.617.073) Julio Alfredo Palacios (DNI 11.
- 14) 714.256) Héctor Osvaldo Quiroga (DNI 10.625.950) Lucio Gabriel Merol
- 15) (DNI 21.512.289) Juan Alberto González (DNI 14.087.328) Ramón Fran-
- 16) cisco Micale (DNI 12.734.959) Víctor Hugo Fernández (DNI 17.596.394)
- 17) Felipe Giovanni González Rossi (DNI 92.377.137) Marcela Viviana
- 18) Klein (DNI 16.089.934) Marcela Alejandra Rodríguez Di Giorgio (DNI
- 19) 18.053.213) Anibal Horacio Domínguez (DNI 14.433.318) Marcelo Fabián
- 20) Braga (DNI 17.802.020) Jorge Alberto Navarri (DNI 10.207.177) Miguel
- 21) Angel Pedro Sarri (DNI 17.714.936) Daniel Oscar Cunsolo (DNI 16.761.
- 22) 489) Gustavo Gabriel Antonacci (DNI 14.193.221) Fabián Gustavo Mauri-
- 23) no (DNI 16.356.767) Sergio Anibal Ojedav (DNI 16.068.763) Mario Ro-
- 24) dolfó Petita (LE 5.530.157) Carlos Rafael Adriéne (DNI 11.724.720)
- 25) Fernando Adolfo Zabaizá (DNI 18.136.339) Ernesto Blanco (DNI 7.377.

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. 51.523



BAA05408416



424) Daniel Enrique Buteler (DNI 20.150.699) Angela María Kohashi 1  
(DNI 20.285.528) Alberto José Jorge Morera (LE 7.993.604) Claudio 2  
Rodolfo Dibarbora DNI 16247587.- GRUPO DOS: los requirentes SUSTITU- 3  
YEN PARCIALMENTE el poder precedentemente transcrito en favor de 4  
las personas que se enumerarán, para que en nombre y representación 5  
de "MERCK, SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC", y actuando en forma sepa- 6  
rada, conjunta, alternativa o indistinta, realicen LOS ACTOS QUE SE 7  
DETALLAN A CONTINUACION: Representar a la poderdante ante todo fun- 8  
cionario o autoridad ejecutiva o administrativa, de orden nacional, 9  
provincial o municipal, en todo el territorio de la República Argen- 10  
na, incluyendo, pero sin limitarse a, Presidencia, gobernaciones, 11  
ministerios, intendencias, secretarías, departamentos, divisiones, 12  
direcciones y juntas, empresas estatales, entidades gubernamentales 13  
autónomas, incluyendo, entre otras: Autoridades Aduaneras; Dirección 14  
General Impositiva; Instituto Nacional de la Propiedad Industrial; 15  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Mé- 16  
dica; Instituto Nacional de Medicamentos; Ministerios o Secretarías 17  
de Salud, nacionales o provinciales; Dirección Nacional de Migracio- 18  
nes; Policía Federal; Policías Provinciales; Inspección General de 19  
Justicia; Registros de Comercio; Registro de la Propiedad Inmueble; 20  
Registros de la Propiedad Automotor; Gobierno Autónomo de la Ciudad 21  
de Buenos Aires; Tribunales de Faltas; Tribunales de Cuentas y Tri- 22  
bunales Fiscales Nacionales y Provinciales; Registro Nacional de las 23  
Personas; Registro Civil; Cajas de Jubilaciones; Boletines Oficia- 24  
les; y todo otro ente gubernamental de cualquier nivel, así como an- 25



MERCK SHARP & DOHME ARG-INC

Fa. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 1237a

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

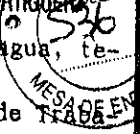
Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 61.528





ARTURO RAFAEL HOTTIGUER  
NOTARIO

ARTURO RAFAEL HOTTIGUER  
NOTARIO



1 te empresas proveedoras de servicios de electricidad, gas, agua, te-  
 2 léfono, comunicaciones y otros, Administradoras de Riesgo de  
 3 jo, Administradoras de Fondos de Jubilaciones y Pensiones, Obras So-  
 4 ciales, empresas de medicina pre-paga y de seguros de salud; las fa-  
 5 cultades otorgadas incluyen las siguientes tramitaciones ante los  
 6 organismos mencionados y otros de similar indole: presentar cual-  
 7 quier clase de asuntos, documentaciones y peticiones, y realizar to-  
 8 dos aquellos actos administrativos que pudieran requerirse, retirar  
 9 notas y notificarse de resoluciones, tomar vista de expedientes,  
 10 firmar recibos y otros comprobantes, realizar todos los trámites re-  
 11 lativos a la compra, y patentamiento de automotores a favor de la  
 12 poderdante y a la inscripción de los mismos en el Registro Nacional  
 de la Propiedad del Automotor de la Capital Federal u otras jurisdicciones; solicitar prórrogas y renovaciones, pagar derechos, tasas e impuestos, efectuar publicaciones, otorgar instrumentos públicos o privados, presentar oposiciones formales e informales y retirarias; tramitar solicitudes: - LOS APODERADOS DEL GRUPO DOS SON: Marcelo Adrián Caruso (DNI 17.902.958) Pablo Gustavo Costacaro (DNI 12.183.634) Horacio Héctor García (DNI 13.133.802) Julio Omar Fernández (DNI 11.713.418) Alejandra Verónica Manfriquez (DNI 22.170.110) Eduardo Daniel Tinac (DNI 11.386.375) Adriana Gisela Jiménez DNI 24588336 Juan Carlos Rojo (DNI 13.139.847) Daniela Portas Esquivel DNI 23754207 Mariana Daniela Casartelli DNI 22598818 Jorge Antonio Giustachini (LE: 8.258342) Osvaldo Pedro Tibaudin Aguer (DNI 13.211.350) Andrea Fabiana Dan Pieve (DNI 18.572421) Sandra Gabriela Piva (DNI

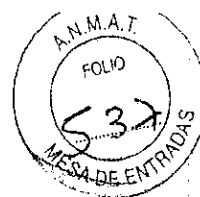
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
 Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
 DIRECTOR PODERADO PARA  
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
 MAT. NAC. 51.625



BAA05408417



20.205.961) María Natalia Riesco Murúa DNI 26886445 Lucas Solano DNI

25131140 Antonio Gabriel Dionesalvi (DNI18.028.161) Eduardo Daniel

Olivera (DNI 11.068.890) Horacio Ghidini (DNI 24.133.724).- GRUPO

TRES: los requirentes SUSTITUYEN PARCIALMENTE el poder precedente-

mente transcripto en favor de las personas que se enumerarán, para

que en nombre y representación de "MERCK, SHARP & DOHME (ARGENTINA)

INC", y actuando en forma separada, conjunta, alternativa o indis-

tinta, realicen LOS ACTOS QUE SE DETALLAN A CONTINUACION: Represen-

tar a la poderdante ante las autoridades a cargo del registro de

productos medicinales, y de la concesión de autorización para la co-

mercialización de dichos productos, sean nacionales, provinciales o

municipales, a fin de efectuar todas las acciones tendientes a la

inscripción de los mismos y efectuar todo trámite que fuere neces-

ario para obtener las autorizaciones necesarias para la comercializa-

ción de los productos de la poderdante en las distintas jurisdiccio-

nes, pudiendo realizar todos los actos conducentes al mejor desempe-

ño del fin descripto, entre ellos: solicitar la aprobación de eti-

quetas y envases y/o propaganda, solicitar prórrogas o renovaciones,

pagar derechos e impuestos, efectuar publicaciones en cualquier me-

dio; otorgar los instrumentos públicos y privados que requiera el e-

jercicio de sus facultades, solicitar la aprobación de toda clase de

productos nacionales y/o importados, incluyendo productos medicina-

les, farmacéuticos, y toda clase de rótulos, folletos, prospectos,

fórmulas, envolturas, paquetes, muestras y los textos que aparecen

en ellos y modificar los mismos; solicitar la aprobación de toda



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 32374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

