

BEAT
INTRA
FRANCIS
MERCRI

MERCK & CO., INC.
Whitehouse Station, NJ 08889, USA

9772800

ZOSTAVAX®
Zoster Vaccine Live (Oka/Merck)
Refrigerator stable

97726



ZOSTAVAX®

Zoster Vaccine Live (Oka/Merck)
Refrigerator stable

DESCRIPTION

ZOSTAVAX* is a lyophilized preparation of the Oka/Merck strain of live, attenuated varicella-zoster virus (VZV). The virus was initially obtained from a child with naturally-occurring varicella, then introduced into human embryonic lung cell cultures, adapted to and propagated in embryonic guinea pig cell cultures and finally propagated in human diploid cell cultures (WI-38). Further passage of the virus was performed at Merck Research Laboratories (MRL) in human diploid cell cultures (MRC-5). The cells, virus seeds, virus bulks and bovine serum used in the manufacturing are all tested to provide assurance that the final product is free of adventitious agents. ZOSTAVAX, when reconstituted as directed, is a sterile preparation for subcutaneous administration. Each 0.65-mL dose contains a minimum of 19,400 PFU (plaque-forming units) of Oka/Merck strain of VZV when reconstituted and stored at room temperature for up to 30 minutes. Each dose also contains 41.05 mg of sucrose, 20.53 mg of hydrolyzed porcine gelatin, 8.55 mg of urea, 5.25 mg of sodium chloride, 0.82 mg of monosodium L-glutamate, 0.75 mg of sodium phosphate dibasic, 0.13 mg of potassium phosphate monobasic, 0.13 mg of potassium chloride; residual components of MRC-5 cells including DNA and protein; and trace quantities of neomycin and bovine calf serum. The product contains no preservatives.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Background

Herpes zoster (HZ), commonly known as shingles or zoster, is a manifestation of the reactivation of varicella zoster virus (VZV), which, as a primary infection, produces chickenpox (varicella). Following initial infection, the virus remains latent in the dorsal root or cranial sensory ganglia until it reactivates, producing zoster. Zoster is characterized by a unilateral, painful, vesicular cutaneous eruption with a dermatomal distribution.

Although the rash is the most distinctive feature of zoster, the most frequently debilitating symptom is pain. Pain associated with zoster may occur during the prodrome, the acute eruptive phase, and the postherpetic phase of the infection. This later phase is most commonly referred to as postherpetic neuralgia (PHN).

Serious complications, such as scarring, bacterial superinfection, allodynia, cranial and motor neuron palsies, pneumonia, encephalitis, visual impairment, hearing loss, and death can occur as the result of zoster.

Mechanism of Action

The risk of developing zoster appears to be related to a decline in VZV-specific immunity. ZOSTAVAX was shown to boost VZV-specific immunity, which is thought to be the mechanism by which it protects against zoster and its complications. (See Immunogenicity.)

Clinical Studies

Efficacy of ZOSTAVAX was evaluated in the Shingles Prevention Study (SPS),¹ a placebo-controlled, double-blind clinical trial in which 38,546 subjects 60 years of age or older were randomized to receive a single dose of either ZOSTAVAX (n=19,270) or placebo (n=19,276). Subjects were followed for the development of zoster for a median of 3.1 years (range 31 days to 4.90 years). The study excluded people who were immunocompromised or using corticosteroids on a regular basis, anyone with a previous history of HZ, and those

Table 2
Postherpetic Neuralgia (PHN)* in the Shingles Prevention Study**

Age group (yrs.)	ZOSTAVAX					Placebo					Vaccine efficacy against PHN in subject who develop HZ post-vaccination (95% CI)
	# subjects	# HZ cases	# PHN cases	Incidence rate of PHN per 1,000 person-yrs.	% HZ cases with PHN	# subjects	# HZ cases	# PHN cases	Incidence rate of PHN per 1,000 person-yrs.	% HZ cases with PHN	
Overall	19254	315	27	0.5	8.8%	19247	642	80	1.4	12.5%	39% (27%, 55%)
60-69	10370	122	8	0.3	6.8%	10356	334	23	0.7	6.8%	5% (-10%: 16%)
70-79	7821	156	12	0.5	7.7%	7853	261	45	2.0	17.2%	55% (41%: 70%)
≥80	1263	37	7	1.9	18.9%	1332	47	12	3.1	25.5%	28% (18%: 38%)

* PHN was defined as HZ-associated pain rated as ≥3 (on a 0-10 scale), persisting or appearing more than 90 days after onset of HZ rash using Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI).
** The table is based on the Modified Intent-To-Treat (MITT) population that included all subjects randomized in the study who were followed for at least 30 days postvaccination and did not develop an evaluable case of HZ within the first 30 days postvaccination.
† Age strata at randomization were 60-69 and ≥70 years of age.
†† Age-adjusted estimate based on the age strata (60-69 and ≥70 years of age) at randomization.

The median duration of clinically significant pain (≥3 or 0-10 point scale) among HZ cases in the group of subjects who received ZOSTAVAX as compared to the group of subjects who received placebo was 20 days vs. 22 days based on confirmed HZ cases.

Overall, the benefit of ZOSTAVAX in the prevention of PHN can be primarily attributed to the effect of the vaccine in the prevention of herpes zoster. Vaccination with ZOSTAVAX reduced the incidence of PHN in individuals 70 years of age or older who developed zoster postvaccination.

Other prespecified zoster-related complications were reported less frequently in subjects who received ZOSTAVAX compared to subjects who received placebo. Among HZ cases, zoster-related complications were reported at similar rates in both vaccination groups (Table 3).

Table 3
Specific complications* of zoster among HZ cases in the Shingles Prevention Study

Complication	ZOSTAVAX (N = 19,270)		Placebo (N = 19,276)	
	(n = 321)	% Among Zoster Cases	(n = 859)	% Among Zoster Cases
Allodynia	135	42.1	310	47.8
Bacterial Superinfection	3	0.9	7	1.1
Dissemination	5	1.6	11	1.7
Impaired Vision	2	0.6	9	1.4
Ophthalmic Zoster	35	10.9	69	10.5
Peripheral Nerve Palsies (motor)	5	1.6	12	1.8
Ptoxis	2	0.6	9	1.4
Scarring	24	7.5	57	8.6
Sensory Loss	7	2.2	12	1.8

N=number of subjects randomized
n=number of zoster cases, including those cases occurring within 30 days postvaccination, with these data available
* Complications reported at a frequency of ≥1% in at least one vaccination group among subjects with zoster.

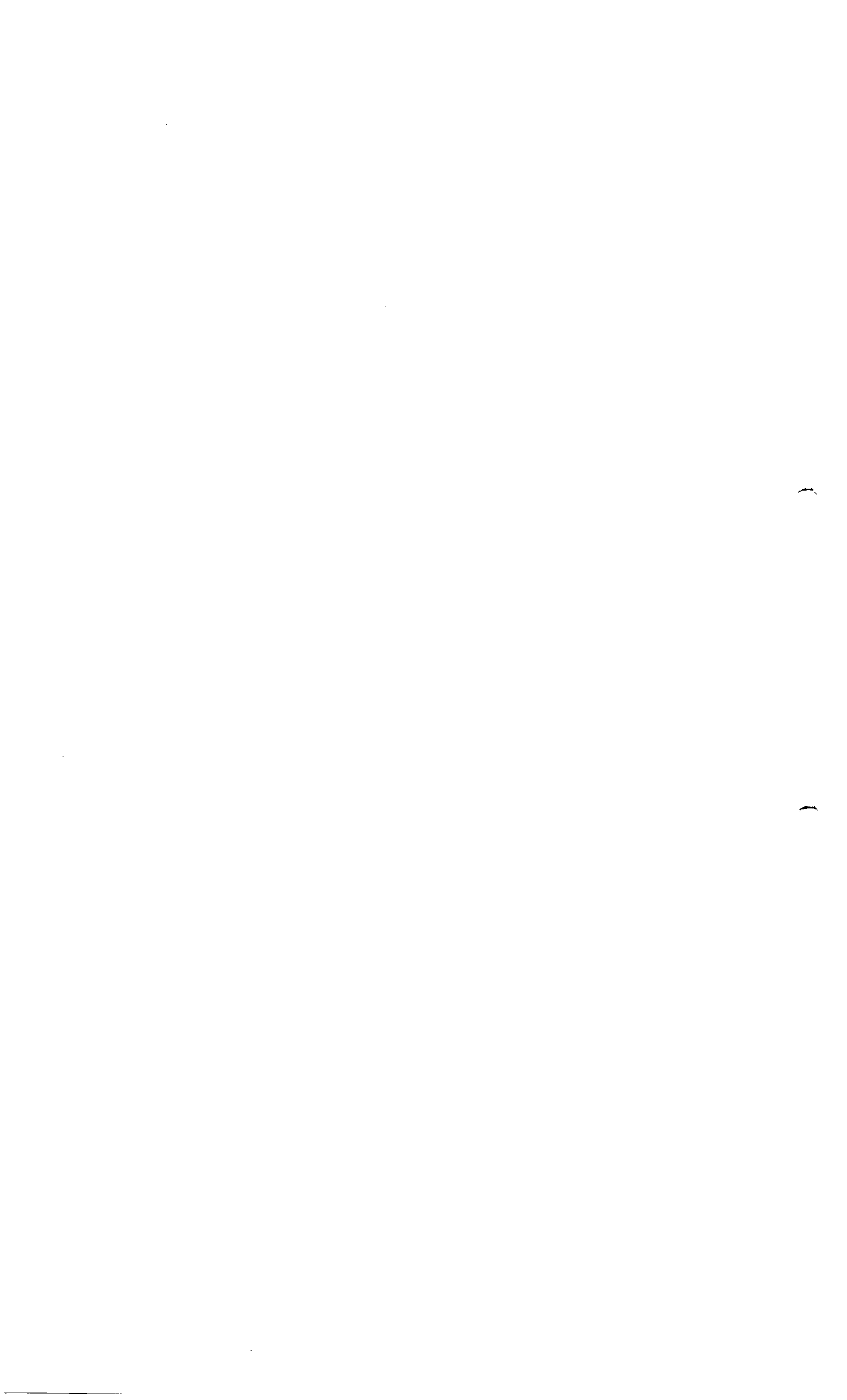
Visceral complications reported by fewer than 1% of subjects with zoster included 3 cases of pneumonitis and 1 case of hepatitis in the placebo group, and 1 case of meningoencephalitis in the vaccine group.

Immunogenicity

Immune responses to vaccination were evaluated in a subset of subjects enrolled in the Shingles Prevention Study (N=1395). VZV antibody levels (Geometric Mean Titer) (G)

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Medico
Apooderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INCS.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 15241





COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina

Ley 20.501

ACTUACIÓN PROFESIONAL

TRADUCCIÓN: CERTIFICADO

APOSTILLA: (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961).

- 1. País: Estados Unidos de Norteamérica.
- 2. Este documento público ha sido firmado por Diane S. Alexander,
- 3. quien actuó en calidad de Director de la Oficina de Cumplimiento de Reglamentaciones y de Calidad de los Productos Biológicos,
- 4. lleva el sello del Departamento de Salud y Servicios al Ser Humano de los Estados Unidos.

Certificado.

- 5. en Washington, D.C.
- 6. el nueve de mayo de 2007.
- 7. por el *Funcionario Asistente de Autenticaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos de Norteamérica*
- 8. Nº 07021903-1.
- 9. Sello: figura un sello en relieve en el cual se lee: Departamento de Estado - Estados Unidos de Norteamérica.
- 10. Firma: Se observa una firma ilegible y la aclaración: Patrick O, Hatchett.

CERTIFICADO

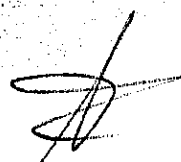
UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION [DIRECCIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS DE ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA] -

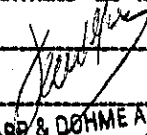
Certificado de Producto Farmacéutico

Certificado Nº: CT 1104-07 WHO (cumple con el formato de la OMS revisado el 1/10/97).

País Exportador: Estados Unidos de Norteamérica.

País Importador: Argentina


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 DE ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 15241

1. Nombres públicos nacionales o internacionales (si corresponden) y
Formulación: **ZOSTAVAX® (Vacuna con virus vivos (Oka/ Merck) del
Herpes Zoster) - Formulación inyectable, estable refrigerada.** -----

1.1 Ingrediente(s) activo(s) y cantidades por unidad(es) de dosis (de
preferencia la composición cuantitativa completa) **Consulte los adjuntos.** --

1.2 El producto en cuestión ¿será comercializado en el país exportador? **SÍ -
Ver la parte A) NO - Ver la parte B).** -----

1.3 ¿Se comercializa dicho producto en realidad en el país exportador? **Sí.** --

A) 2A.1 Número de licencia del producto y fecha de emisión de la misma:
STN 125123 - Aprobación del producto el 25 de mayo de 2006. -----

2A.2 Titular de la licencia: **Merck & Co. Inc., P. O. Box 4, Sumneytown
Pike - West Point, PA 19486 Licencia de EE.UU. N° 002** -----

2A.3 Condición del titular de la licencia: **Fabricante y empaquetador y/o
rotulador** -----

2A.4 ¿Se acompaña en anexo un resumen aprobado? **No** -----

2A.5 La información que se acompaña sobre el producto ¿está completa y
concuera con la licencia?: **Sí** -----

2A.6 Nombre y dirección del solicitante del certificado, si son diferentes a los
del titular de la licencia: **No corresponde.** -----

B) 2B.1 Nombre y dirección del solicitante del certificado: (en blanco) -----

2B.2 Condición del solicitante: (en blanco) -----

2B.3 ¿Por qué falta la autorización? : no se requiere - no fue solicitada - está
a consideración - fue rechazada; (en blanco) -----

2A.3.1 o 2B.2.1 Fabricante: **Merck & Co., Inc., P. O. Box 4, Sumneytown
Pike, West Point, PA 19486, Licencia N° 002** -----



COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina

Ley 20.905

ACTUACIÓN PROFESIONAL

Observaciones: (En blanco) -----

3. La autoridad certificante ¿efectúa inspecciones periódicas de la planta elaboradora en la que se produce la formulación? : Sí -----

3.1 Periodicidad de la inspección de rutina (años): Cada 2 años según las reglamentaciones de los EE.UU. -----

3.2 ¿Se inspeccionó la elaboración de este tipo de formulación? Sí -----

3.3 Las plantas y operaciones de elaboración ¿se ajustan a las Buenas Prácticas de Fabricación según la Organización Mundial de la Salud? Al momento de la inspección, Sí. -----

4. La información remitida por el solicitante ¿satisface a la autoridad certificante respecto a todos los aspectos de elaboración del producto tomados a su cargo por otra parte? Sí. -----

Dirección de la autoridad certificante: U.S. Food and Drug Administration (Dirección de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU.) - 1401 Rockville Pike - Rockville, MD 20852 - 1448, EE. UU. - Teléfono: (301) 827-6201. -----

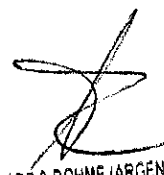
Firma: Figura una firma ilegible y una aclaración Robert A. Sausville, Director de la División de Manejo de Casos - Oficina de Cumplimiento (de las Reglamentaciones) y de Calidad de los Productos Biológicos - Centro de Evaluación e Investigación para Productos Biológicos. -----

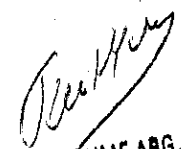
Estado de Maryland. -----

Juró y firmó ante mí. Condado de Howard, 9 de abril de 2007. -----

Firma: Figura una firma ilegible. Debajo se lee: Escribano Público. Mi autorización vence el 27 de septiembre de 2010. -----

Sobre la izquierda figura un sello en el cual se lee: Marc Alston - Escribano Público - Condado Howard, MD - Mi autorización vence el 27 de septiembre


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241

de 2010. También se observa un sello redondo en relieve en el cual se lee:
MARC ALSTON - ESCRIBANO PÚBLICO - CONDADO DE HOWARD -
MARYLAND. -----

Este certificado vence a los 24 meses de su legalización por un
escribano. -----

Se observa una cinta roja que mantiene unidos a todos los documentos y una
etiqueta dorada, en la cual se lee: Departamento de Salud y Servicios al Ser
Humano - EE.UU.. -----

En el reverso figura sellado el número B00009925 en tinta roja. -----
ZOSTAVAX® (Vacuna con virus vivos (Oka/ Merck) del Herpes
Zoster) - Formulación estable refrigerada -----

Fórmula para cada dosis de 0,65 ml al ser reconstituida y
conservada a temperatura ambiente durante treinta minutos. -----

Ingredientes activos	Fin Vencimiento	Función
Cepa de virus vivos atenuados (Oka/Merck) del virus de la varicela/ el Herpes Zoster	19.400 PFU	Inmunógeno
Ingredientes inactivos	Cantidad objetivo/ dosis	Función
Sucrosa	41,05 mg	Estabilizador
Gelatina	20,53 mg	Estabilizador
Urea	8,55 mg	Estabilizador
Cloruro de sodio	5,25 mg	Estabilizador
Monohidrato de L-Glutamato Monosódico	0,82 mg	Estabilizador
Fosfato sódico dibásico	0,75 mg	Buffer
Fosfato potásico monobásico	0,13 mg	Buffer
Cloruro de potasio	0,13 mg	Estabilizador

Indicaciones terapéuticas: -----
ZOSTAVAX® es una vacuna con virus vivos atenuados para la prevención del



COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina

Ley 20.301

ACTUACIÓN PROFESIONAL

herpes zoster en personas de 60 años y mayores cuando se la administra como dosis única.

Vida útil: 18 meses.

Conservación: Conservar de 2 a 8° C o temperatura más baja hasta ser reconstituida.

Planta elaboradora: Merck & Co., Inc., Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486 - Estados Unidos de Norteamérica.

Categoría: Medicamento de expendio únicamente bajo prescripción médica. MERCK & CO. Inc., cumple con las normas internacionales de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP, por sus siglas en Inglés).

MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, New Jersey 08889-0100, Estados Unidos de Norteamérica.

ETIQUETAS Y ESTUCHE:

El estuche consta de cuatro cuerpos principales y 6 lengüetas.

En el primer cuerpo principal, de izquierda a derecha, se lee lo siguiente:

Este estuche contiene 1 frasco ampolla de dosis única de vacuna (Embalaje A). Se provee un estuche por separado de diluyente como embalaje acompañante (Embalaje B).

Mantener al abrigo de la luz. Conservar a temperaturas entre 2 y 8° C° (36 - 46° F) o inferiores.

SI NO SE UTILIZA LA VACUNA DENTRO DE LOS 30 MINUTOS DE SU RECONSTITUCIÓN, DEBE SER DESCARTADA POR PÉRDIDA DE POTENCIA.--

Durante el transporte, y para garantizar que no pierda potencia, la vacuna se DEBE conservar a 8° C (46° F) o temperatura inferior.

Autorización del Gobierno de EE.UU. N° 2

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Medico
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 18241

Nº 4107/ 1 Frasco ampolla de dosis única (0,65 ml). -----
9732100 -----

En el segundo cuerpo principal se lee: -----
CONSERVAR EN HELADERA -----

OBLIGATORIO: -----

Para la reconstitución de la vacuna utilice únicamente el diluyente estéril especial provisto en el Embalaje B que se acompaña. -----

POSOLOGÍA USUAL: -----

Inyecte el contenido completo de vacuna reconstituida por vía subcutánea. No la administre por vía intravascular. Consulte el prospecto que se acompaña. -----

Para obtener información sobre producto y servicios llame al 1-800-672-6372. -----

En el tercer cuerpo principal se lee: -----

MERCK & CO., INC. -----

NDC 0006-4107-00 - 1 frasco ampolla de dosis única (0,65 ml). -----

Conserve en heladera. -----

Vacuna con virus vivos (Oka/ Merck) del Herpes Zoster. -----

ZOSTAVAX® -----

Cepa Oka/ Merck de origen de cultivos de células diploides humanas (MRC-5). -----

Cada dosis de 0,65 ml contiene un mínimo de 19,400 PFU (unidades formadoras de placa). -----

No contiene conservantes. Contiene trazas de neomicina. -----

Expendio únicamente bajo prescripción médica. -----

En el cuarto cuerpo principal se lee: -----



COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina

Ley 20.305

ACTUACIÓN PROFESIONAL

Fabricado y distribuido por MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU.

Vacuna con virus vivos (Oka/ Merck) del Herpes Zoster. ZOSTAVAX®

Se observa un código de barras y debajo figura el número: 3 0006-4107-00 5

En la primera lengüeta de arriba se lee:

Vacuna con virus vivos (Oka/ Merck) del Herpes Zoster ZOSTAVAX®

1 frasco ampolla de dosis única.

(0,65 ml) / N° 4107

En la parte superior de la lengüeta figura un código de barras.

En la segunda lengüeta de abajo se lee:

Partida y Vencimiento: (en blanco)

Más abajo en la lengüeta figura un código de barras.

En la tercer lengüeta figura un número: 3

ETIQUETAS AUTOADHESIVAS:

Se observan 3 etiquetas. Las dos primeras son idénticas. El texto es el

siguiente: Vacuna con virus vivos (Oka/ Merck) del Herpes Zoster

ZOSTAVAX®

Partida: (en blanco)

Vencimiento: (en blanco)

En la tercer etiqueta se lee de izquierda a derecha:

Partida: (en blanco). Vencimiento (en blanco)

9732000

Figura un código de barras y el número siguiente: NDC 0006-4107-01

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC. Dr. ALFREDO WILKINSON Director Medico Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC. Farm. Florencia Claudia Marrone CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA NACIONAL 15241

26. 2. 09

4070

Conservar entre 2 y 8° C (36 a 46° F), o a temperatura inferior. -----

Autorización del Gobierno de EE.UU. N° 2. -----

Frasco ampolla de dosis única (0,65 ml). -----

Vacuna con virus vivos (Oka/ Merck) del Herpes Zoster. -----

ZOSTAVAX® -----

**CONSERVE EN HELADERA. EXPENDIO ÚNICAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN MÉDICA.** -----

Fabricado y distribuido por Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ 08889,
EE.UU. -----

En la página siguiente figura el prospecto que no se traduce. -----

ES TRADUCCIÓN FIEL AL IDIOMA ESPAÑOL DE LA PARTE PERTINENTE DEL
DOCUMENTO ADJUNTO EN IDIOMAS INGLÉS Y FRANCÉS, QUE TENGO ANTE
MÍ, Y A LA CUAL ME REMITO, EN BUENOS AIRES, A LOS VEINTE DÍAS DEL
MES DE FEBRERO DE 2009. -----

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
Corresponde a la Legalización
N° TS-4604/09
SERGIO ALEJANDRO IERVARI

Barroso
BEATRIZ BARROSO
TRADUCTORA PÚBLICA
INGLÉS T° VII N° 186 CAP. FED.
FRANCÉS T° IX N° 480 CAP. FED.
INSCRIP. GTPCBA N° 1229

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES



**COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES**

REPÚBLICA ARGENTINA
LEY 20.305



LEGALIZACIÓN

Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al/la Traductor/a Público/a **BARROSO, BEATRIZ**

que obran en los registros de esta Institución en el Folio del Tomo

en el Idioma: FRANCÉS	480	9
INGLÉS	166	7

Legalización Número: 4604 / 2009 / T5

Buenos Aires, 26/02/2009

ES COPIA DEL ORIGINAL
LILIA PIZZELLA
Dpto. Mesa de Entrada
A.N.M.A.T.

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

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) II
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado

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

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

Control Interno: 1197350

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241

Pursuant to Section 10, Paragraph D of Act 20.305, the *COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES* (Sworn Translators Association of the City of Buenos Aires) hereby certifies that the signature and seal affixed hereto appear to match the specimen signature and seal of the *Traductor Público* (Sworn Translator) whose name is subscribed to the attached translation as such specimen signature and seal are kept on file in our office.

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

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

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

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

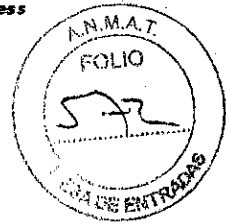
LA PRESENTE LEGALIZZAZIONE SARÀ PRIVA DI VALIDITÀ OVE NON VENGA TIMBRATA NELL'ULTIMO FOGLIO DELLA TRADUZIONE.

Através da presente o *COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES* (Colégio de Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), em virtude das atribuições conferidas pelo art. 10 inc. d) da Lei 20.305, certifica unicamente que a assinatura e o carimbo do *Traductor Público* (Tradutor Público) que subscreve a tradução adjunta conferem com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta Instituição.

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

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

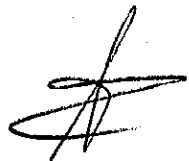
DIE VORLIEGENDE BEGLAUBIGUNG ERLANGT KEINE GÜLTIGKEIT OHNE DEN ENTSPRECHENDE



ZOSTAVAX

Formulación Refrigerada

Información sobre el producto



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 16241

1947



INTRODUCCIÓN

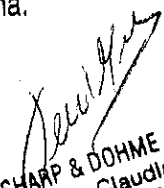
La formulación refrigerada de la vacuna fue creada para permitir el almacenamiento de 2 – 8°C. La vacuna contiene sacarosa, fosfato, glutamato y gelatina hidrolizada de porcino como estabilizadores. Cuando es reconstituida directamente y almacenada a temperatura ambiente por hasta 30 minutos, cada dosis de 0,65 mL contiene un mínimo de 19400 UFP (unidades formadoras de placa) del virus varicela-zoster de Oka/Merck; 41,05 mg de sacarosa; 20,53 mg de gelatina hidrolizada; 8,55 mg de urea; 5,25 mg de cloruro de sodio; 0,82 mg de L-glutamato de monosodio monohidratado; 0,75 mg de fosfato dibásico de sodio; 0,13 mg de fosfato monobásico de potasio; 0,13 mg de cloruro de potasio; componentes residuales de células MRC-5 incluyendo ADN y proteínas; y cantidades trazas de neomicina y suero de ternero bovino. El producto no contiene conservantes. Es reconstituido con el diluyente estéril que se provee, y administrado subcutáneamente. La vacuna zoster es indicada para la inmunización de individuos de 50 años de edad o mayores.

Cambios de elaboración asociados con esta nueva formula incluyen:

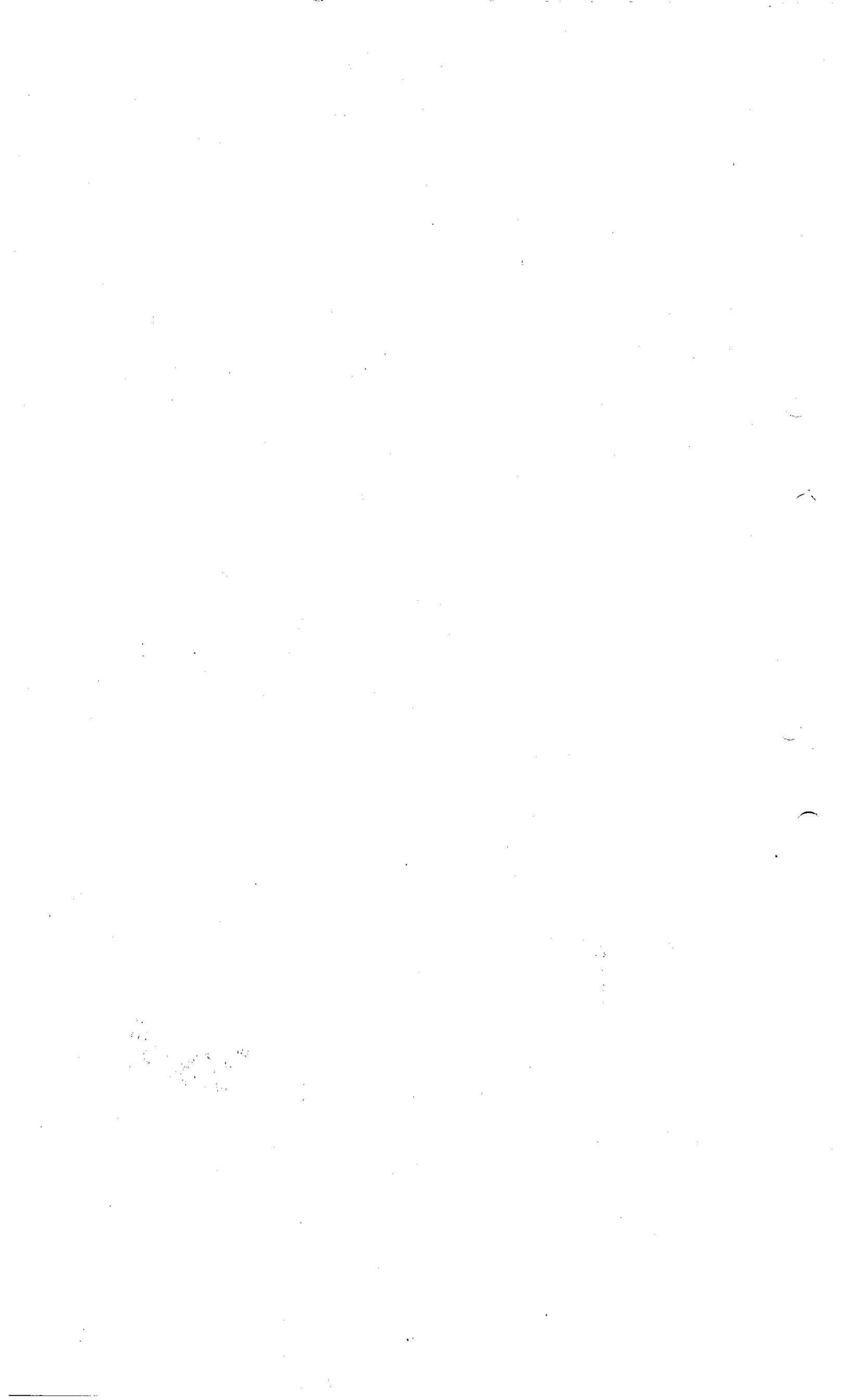
- 1) La adición de urea durante la formulación para reducir las pérdidas de potencia durante el almacenamiento refrigerado de la vacuna,
- 2) El uso de concentraciones más elevadas de la sustancia activa (granel de vacuna del virus varicela-zoster (VZV)) para proveer una potencia más alta necesitada para este producto,
- 3) Un cambio en el volumen de llenado de 0.7 mL a 1.0 mL (el volumen de diluyente usado para la reconstitución permanece en 0.7 mL),
- 4) Un ciclo de liofilización revisado para reducir el tiempo del mismo,
- 5) Una única tapa de empaque para distinguir las formulaciones refrigeradas de las congeladas,
- 6) Dos nuevas máquinas de inspección validadas para inspección de la formulación refrigerada y,
- 7) Un aumento en el tiempo permitido de almacenamiento a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ de 6 a 9 meses basado en los datos de estabilidad de la formulación refrigerada de la vacuna.



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241



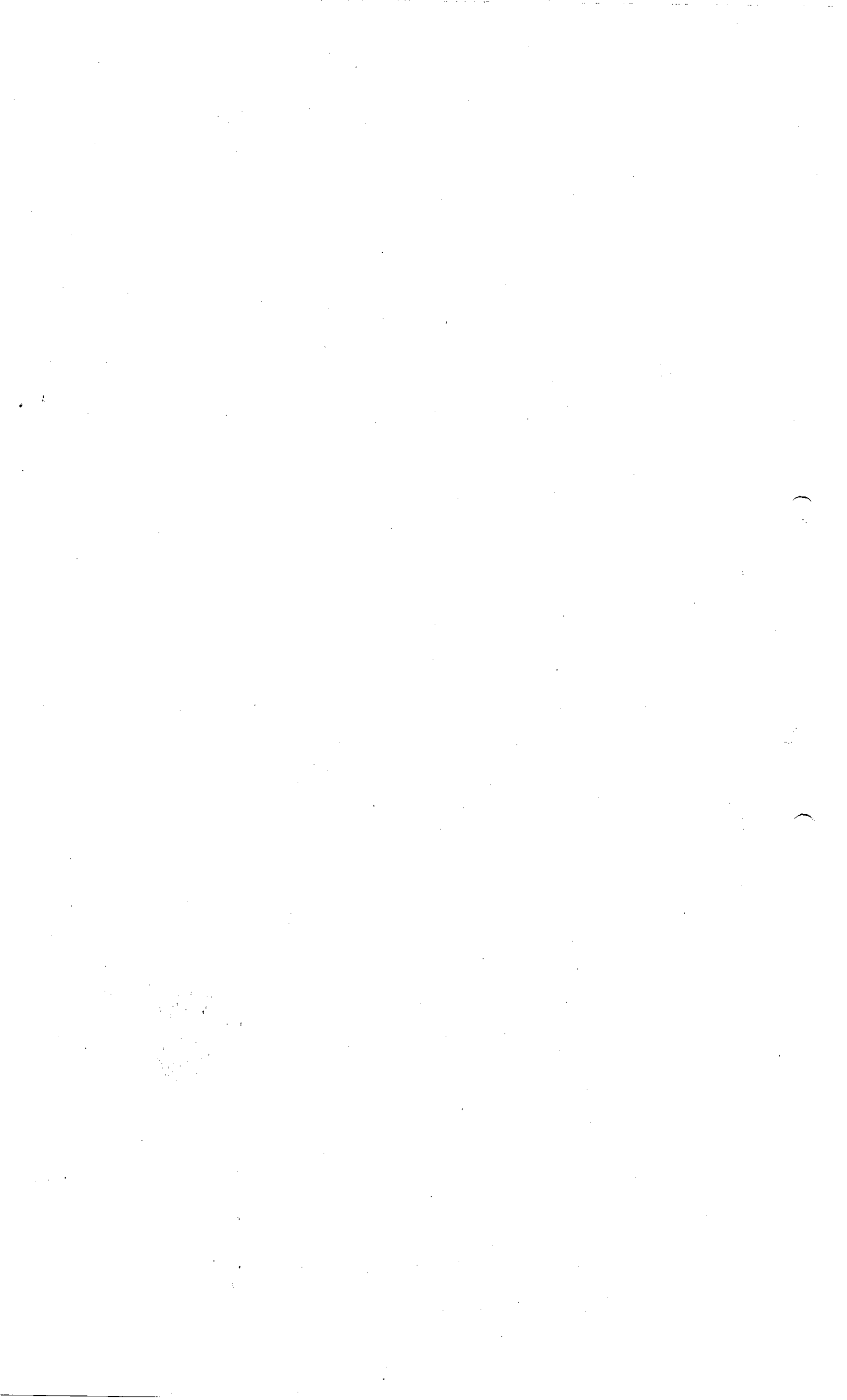
Los cambios analíticos asociados con la formulación refrigerada de la vacuna zoster incluyen los siguientes:



- 1) Especificaciones únicas de potencia mínima de liberación del envase final.
- 2) Un nuevo estándar de referencia de formulación refrigerada para el ensayo de potencia del envase final;
- 3) Un formato revisado para el ensayo de potencia del envase final,
- 4) Especificaciones únicas de humedad del envase final,
- 5) Un aumento en el número de viales que son evaluados para determinar el contenido de humedad,
- 6) Especificaciones únicas de pH del envase final,
- 7) Una nueva evaluación del envase final y especificaciones para la concentración de urea,
- 8) Reemplazo del método de prueba directo con el método de prueba de filtración por el desarrollo de la evaluación de esterilidad del envase lleno.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241





Producto Terminado

1) Descripción y composición del producto

La formulación refrigerada de la vacuna zoster es un producto liofilizado estéril preparado formulando la cepa atenuada VZV de Oka/Merck en un cultivo de células MRC-5. El diluyente estéril se provee para la reconstitución. La composición calculada de una dosis de la vacuna se provee en la tabla 2.3.P.1-v0211-refr:1. La vacuna es formulada para contener 19400 o más unidades formadoras de placas (UFP) de VZV por dosis al momento de caducidad. Las especificaciones para la mínima potencia de liberación aseguran que la potencia de VZV sea mayor o igual que su mínima potencia de expiración, y permita hasta un tiempo de 30 minutos post-reconstitución a temperatura ambiente antes de la administración.

Tabla 2.3.P.1-v0211-refr:1: Composición calculada de una dosis de la formulación refrigerada de la vacuna Zoster.

Ingredientes activos	Expiración	Función	Pruebas y especificaciones
Cepa Oka/Merck de virus vivos atenuados de varicela-zoster	19.400 UFP ^a	Inmunogénica	Especificaciones internas
Ingredientes inactivos	Cantidad/dosis ^b	Función	Pruebas y especificaciones
Sacarosa	41.05 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de evaluación de USP ^c y Ph. Eur. ^d
Gelatina (hidrolizada de porcino)	20.53 mg	Estabilizador	
Urea	8.55 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de evaluación de USP y Ph. Eur.
Cloruro de sodio	5.25 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de evaluación de USP y Ph. Eur.
L-glutamato de monosodio monohidratado	0.82 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de evaluación de USP.
Fosfato dibásico de Sodio	0.75 mg	Buffer	Cumple con las especificaciones de evaluación de USP y Ph. Eur.
Fosfato monobásico de Potasio	0.13 mg	Buffer	Cumple con las especificaciones de evaluación de USP y Ph. Eur.
Cloruro de Potasio	0.13 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de evaluación de USP y Ph. Eur.

^a UFP: Unidades formadores de placa.

^b En adición a los componentes listados en la tabla, cada dosis de la formulación refrigerada de la vacuna zoster contiene cantidades trazas de neomicina, componentes de suero bovino residual, y residuos celulares MRC-5 incluyendo ácido nucleico.

^c USP : Farmacopea de Estados Unidos.

^d Ph. Eur.: Farmacopea Europea.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 15241

2) Desarrollo farmacéutico

2.1 Componentes del producto

2.1.1 Principio activo

La formulación refrigerada de la vacuna zoster es preparada de graneles de vacuna del virus de varicela-zoster (VZV). La composición de la formulación refrigerada de la vacuna, se basa en la composición de la formulación refrigerada de la vacuna de varicela (VARIVAX, licenciada en EEUU desde 2002, y en la Unión Europea desde 2003). Consecuentemente, se conoce que el virus sea compatible con el estabilizador.

2.1.2 Excipientes

Los excipientes y sus concentraciones fueron seleccionados basados en la experiencia con la formulación refrigerada licenciada de la vacuna de varicela. Las fuentes de excipientes son los graneles de vacuna, el estabilizador PGS, y la urea (Tabla 2.3.P.2-v0211-refr: 1). Las proporciones seleccionadas del granel de vacuna y el estabilizador, aseguran que la potencia de liberación se halle en el rango de especificación y que la composición química sea consistente entre los lotes.

Tabla 2.3.p.3-v0211-refr: 1: Composición target calculada de excipientes en una dosis de la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

Ingrediente	Cantidad/dosis	Función
Sacarosa	41.05 mg	Estabilizador
Gelatina (hidrolizada de porcino)	20.53 mg	Estabilizador
Urea	8.55 mg	Estabilizador
Cloruro de Sodio	5.25 mg	Estabilizador
L-glutamato de monosodio monohidratado	0.82 mg	Estabilizador
Fosfato dibásico de Sodio	0.75 mg	Buffer
Fosfato monobásico de Potasio	0.13 mg	Buffer
Cloruro de Potasio	0.13 mg	Estabilizador

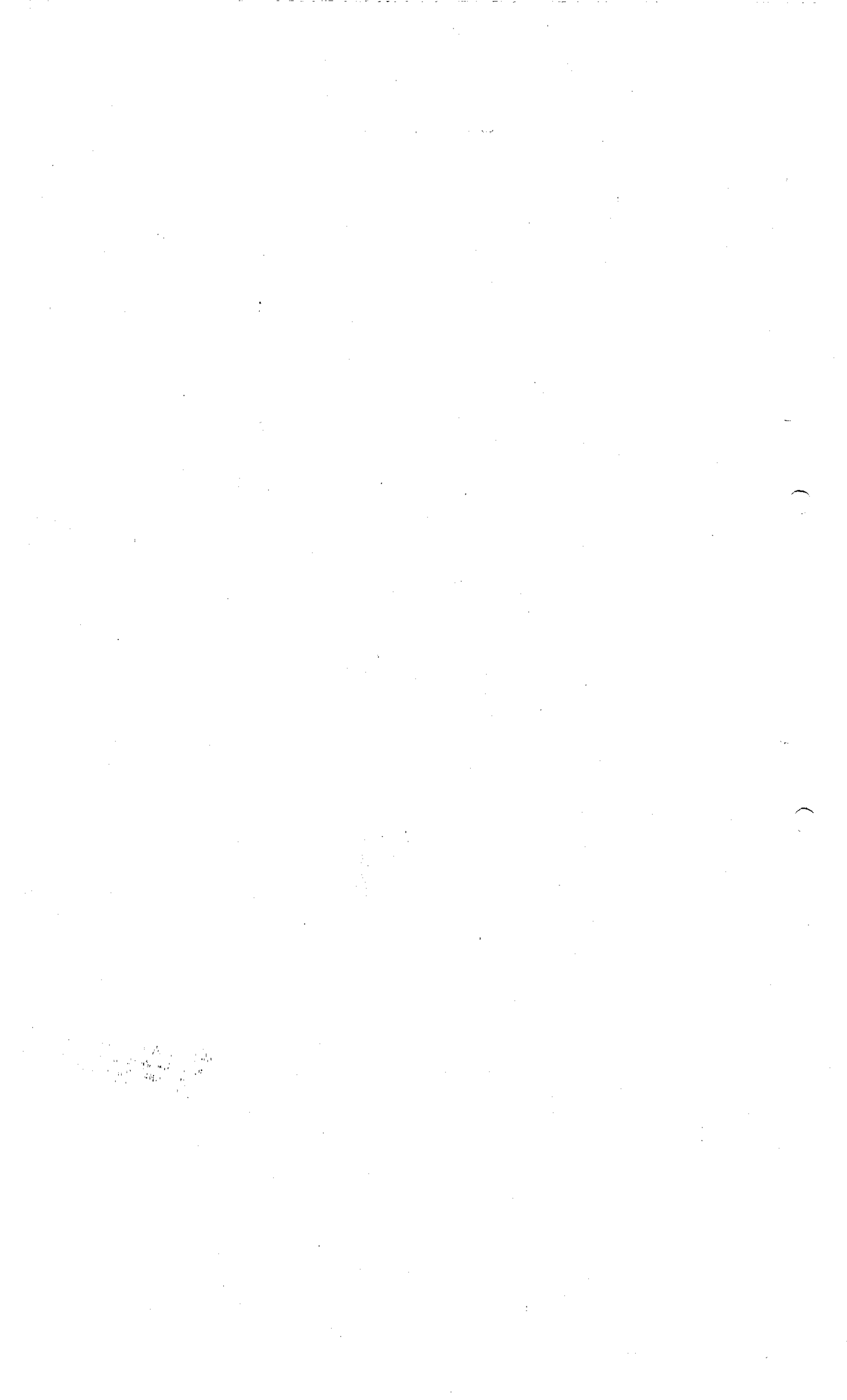
2.2 Producto

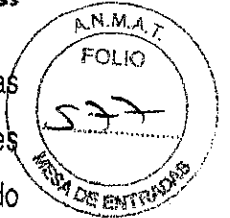
2.2.1 Desarrollo de la formulación

Antes de la liofilización, la composición de excipientes de la formulación refrigerada de la vacuna zoster es el mismo que la composición de la actual refrigerada vacuna de varicela VARIVAX.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA NACIONAL 15241





Para proveer una potencia más alta necesitada para este producto, concentraciones más altas del principio activo se usan en este producto. Luego de la reconstitución, la composición final es concentrada dado que el volumen de llenado de 1.0 mL antes de la liofilización, es reconstituido con 0.7 mL de diluyente (1.4 veces más la concentración).

La formulación refrigerada de la vacuna zoster está compuesta del granel de vacuna de virus de varicela zoster (VZV), PGS (fosfato, gelatina, sacarosa) y estabilizador de urea. El volumen de PGS y de urea agregados son variables y dependen de la potencia target predeterminada y la potencia asignada del granel de vacuna. La concentración de urea en el granel final formulado es de 10 mg/mL. La formulación refrigerada de la vacuna zoster es liofilizada, almacenada a temperaturas iguales o menores que 8°C, y protegida de la luz.


2.2.1.1 Elaboración de lotes clínicos

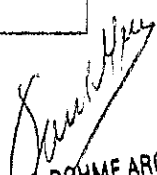
Un lote de la formulación refrigerada de la vacuna zoster fue elaborado para el uso en el desarrollo clínico (Protocolo 010) [Tabla 2.3.P.2-v0211-ref: 2]. El Protocolo 010 utilizó graneles de vacuna elaborados usando el Proceso de Producción 1998, que es el proceso de elaboración actualmente licenciado. El grupo de control recibió la formulación congelada de la vacuna zoster (Lote V211HLS004D006), que tenía un volumen de llenado blanco antes de la liofilización de 0.7 mL. El grupo experimental recibió la formulación refrigerada de la vacuna zoster (Lote V211HLS006D002), que tenía un target de volumen de llenado de 1.0 mL. Ambos lotes tenían un target de volumen de reconstitución de 0.7 mL y un target de volumen por dosis de 0.65 mL.

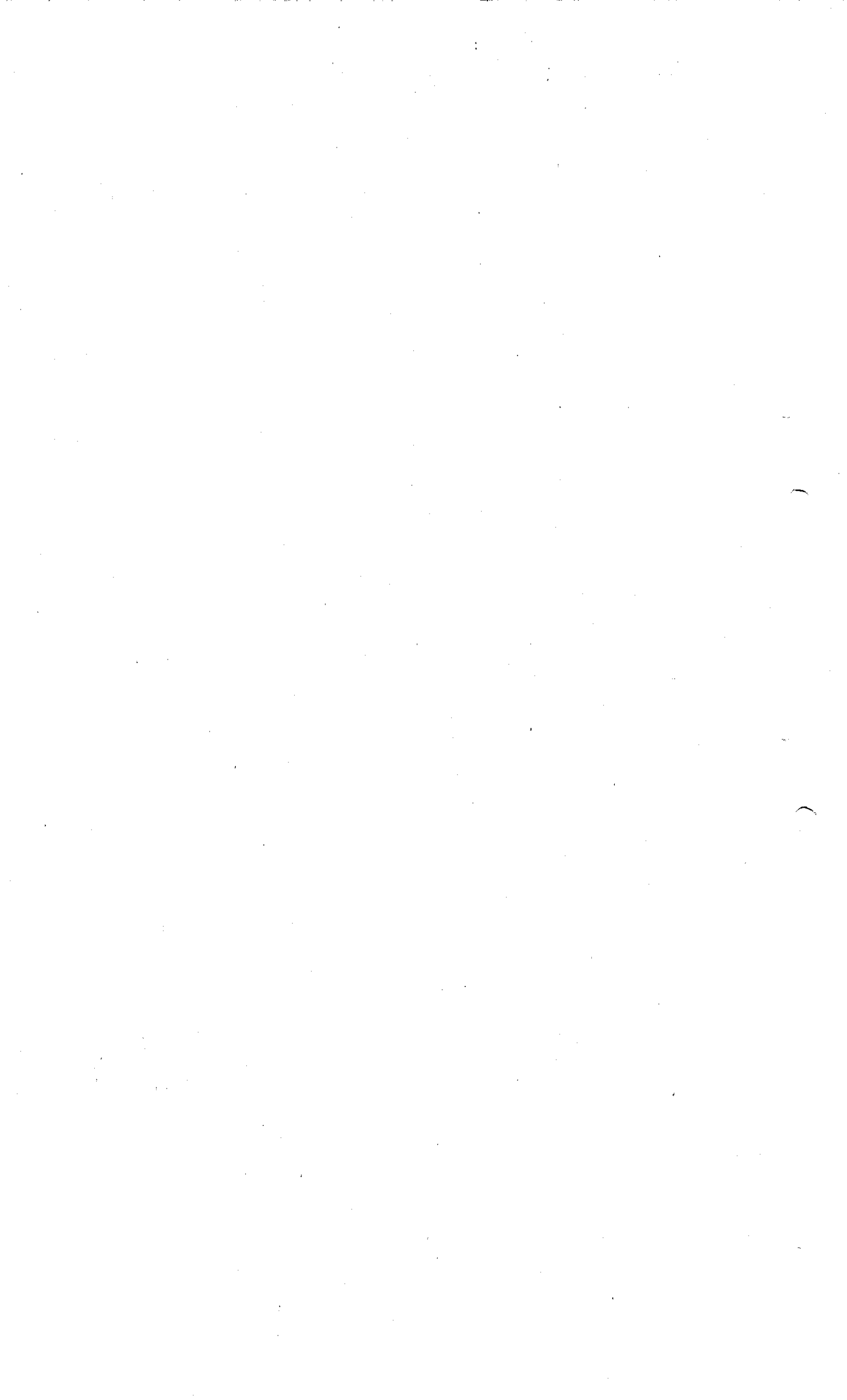
Tabla 2.3.P.3-v0211-refr: 2 : Lotes de la formulación refrigerada y congelada de la vacuna zoster usados en el Ensayo Clínico.

Protocolo clínico	Escala del granel final formulado (kg)	Lote de llenado (Número de lote de almacenamiento)	Procesos de Granel	Potencia (UFP ¹ /mL)	Fecha de llenado
Protocolo 010	5.11	V211HLS004D006	Proceso de	87000	28 Mayo 2003
	4.32	V322HLS006D002	Producción 1998	68900	13 Oct 2004

¹ UFP = Unidades formadoras de placa


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA NACIONAL 16241



Los volúmenes de compbsición, llenado e inyección para los lotes clínicos se resumen en [Tabla 2.3.P.2-v0211-refr: 3], y el volumen de reconstitución asociado para esos lotes fue 0.7 mL.

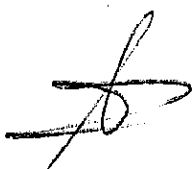
Tabla 2.3.P.2-v0211-refr:3 Comparación del target de las composiciones de dosis de diferentes lotes de la vacuna zoster en ensayos clínicos.


Componente	Grupo de Control Protocolo 010 ^a	Grupo de Formulación refrigerada Protocolo 010 ^b	Función
Volumen del envase lleno (mL)	0.7	1.0	N/A ^c
Volumen de administración (mL)	0.65	0.65	
Sacarosa (mg)	32.50	41.05	Estabilizador
Gelatina (hidrolizada de porcino) (mg)	16.30	20.53	Estabilizador
Urea (mg)	N/A	8.55	Estabilizador
Cloruro de Sodio (mg)	4.20	5.25	Estabilizador
L-glutamato de monosodio monohidratado (mg)	0.65	0.82	Estabilizador
Fosfato dibásico de Sodio (mg)	0.59	0.75	Buffer
Fosfato monobásico de Potasio (mg)	0.104	0.13	Buffer
Cloruro de Potasio (mg)		0.13	Estabilizador

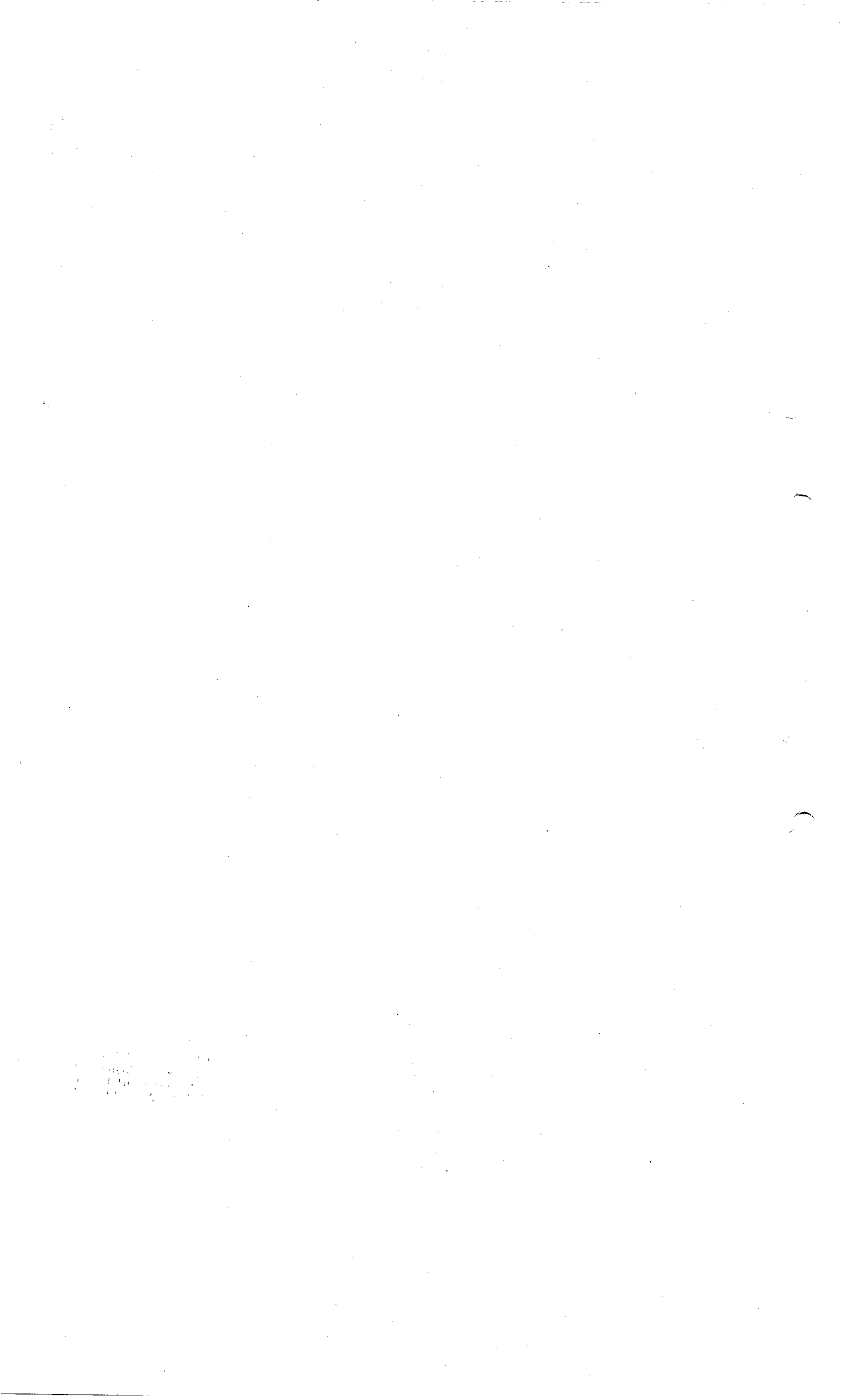
^a La vacuna usada en el grupo de Control de Protocolo 010 (Lote BWO035000005) representa la formulación final para ZOSTAVAX congelada.

^b La vacuna usada en el grupo refrigerado Protocolo 010 (Lote V211HLS006D002) representa la formulación final para la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

^c N/A = No aplicable.


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA NACIONAL 16241



2.2.1.2 Elaboración de los lotes a escala laboratorio

Lotes múltiples de la formulación refrigerada de la vacuna zoster han sido elaborados a escala laboratorio para desarrollar datos de estabilidad acelerados y a largo tiempo. Los lotes utilizaron graneles de vacuna elaborados del actual proceso de elaboración de graneles.

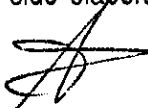
La formulación refrigerada de la vacuna zoster fue formulada combinando graneles de vacuna con PGS, y estabilizadores de urea a proporciones de dilución de 1.04 a 2.00. La concentración final de urea blanco en el granel final formulado fue de 10 mg/mL. Los lotes a escala laboratorio son considerados representativos del proceso de elaboración final.


Tabla 2.3.P.2-v0211-refr:4 Comparación del lote a escala laboratorio de la Formulación refrigerada de la vacuna zoster

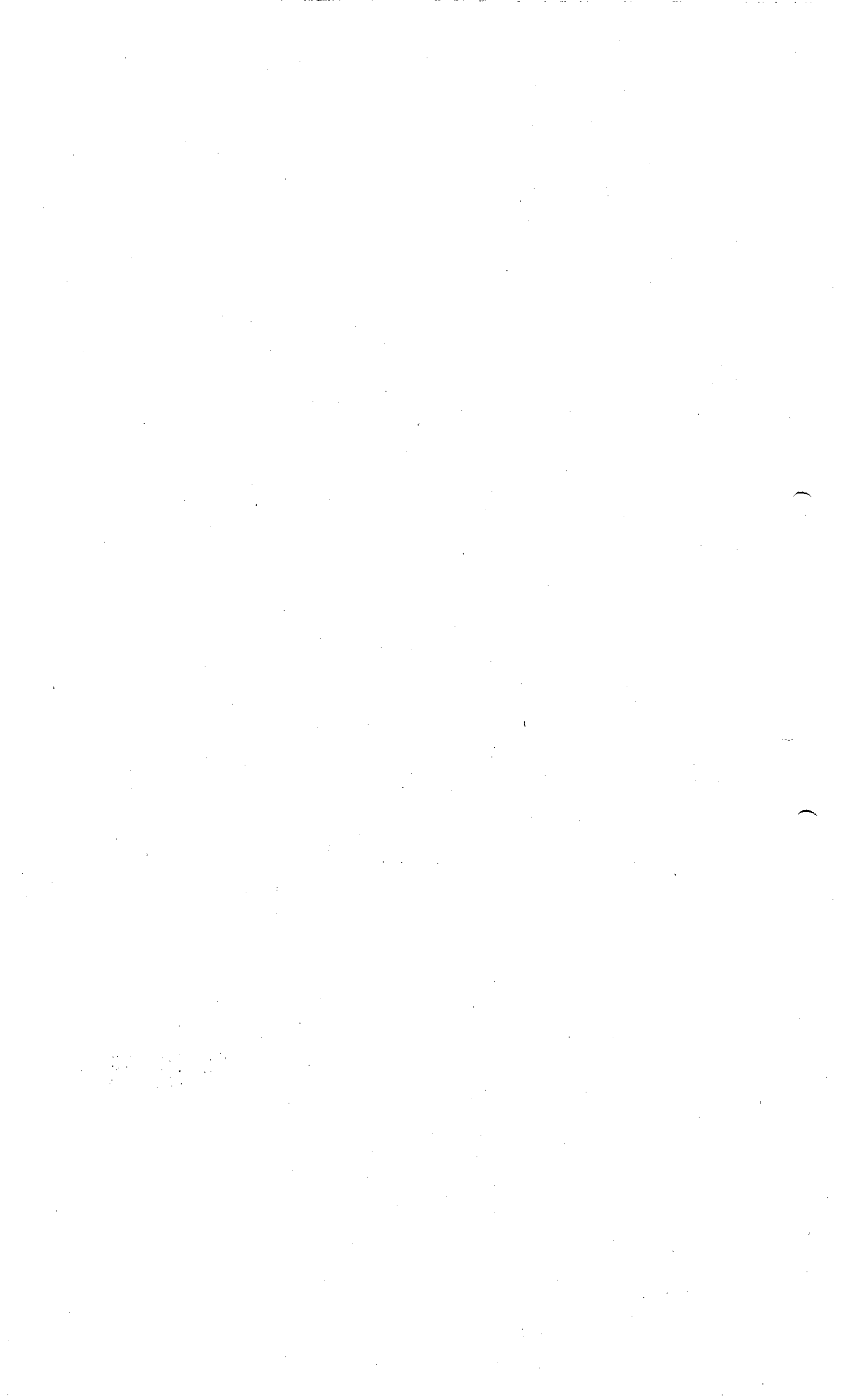
Material	Lote	Volumen del Granel Final Formulado (mL)	Factor de dilución
Lotes de estabilidad a escala laboratorio	DMW-Z16	400	1.20
	JB-247A	250	1.04
	JB-247B	250	1.20
	JB-244	100	1.20
	JB-240	400	1.20
	DLK-51A	150	1.20
	DLK-51B	150	1.20
	DLK-51C	150	1.20
	DLK-47A	530	2.00
	DLK-47B	530	2.00
	DLK-47D	530	2.00
	DLK-47E	530	2.00
	DLK-44A	200	1.20
	DLK-44B	200	1.20
	DLK-39	420	1.20
	DLK-38	420	1.20
	DLK-37	180	1.20
	DLK-36	180	1.20

2.2.1.3 Elaboración de los lotes de Validación del proceso y estabilidad

Además de los lotes clínicos y a escala laboratorio, varios lotes de la formulación refrigerada de la vacuna zoster han sido elaborados para uso como lotes de estabilidad y de validación de


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 16241



procesos. Los graneles de vacunas usado en esos lotes fueron elaborados usando el actual proceso de elaboración del granel de vacuna (Proceso de Producción 1998).

Una comparación de los lotes de estabilidad se resume en [Tabla 2.3.P.2-v0211-refr:5].

Tabla 2.3.P.2-v0211-refr:5 Comparación del lote de estabilidad de la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

Material	Lote	Masa del Granel Final Formulado (kg)	Escala / Instalación de llenado	Potencia (UFP/mL)
Lotes de estabilidad formal 2004 y 2005	V211HLS006D001	4.44	Escala Piloto / Bpp ¹	48200
	V211HLS007D001	4.02		89200
	V211HLS007D002	4.64		125200
Lotes de Ingeniería 2005	ENG055000012	12.70	Producción / MMD ²	103700
	ENG055000013	12.68		81500
Lotes de validación de procesos 2005	0653723	26.06	Producción / MMD ²	102300
	0653724	25.92		120200
	0653725	25.41		121200
	0653726	25.42		1018500
	0653727	14.60		107200
	0653728	15.07		93000

¹ BPP = Biologics Fill/Finish Pilot Plant (Merck Research Laboratories), West Point, Pennsylvania, U.S.

² MMD = Merck Manufacturing Division, West Point, Pennsylvania, U.S.

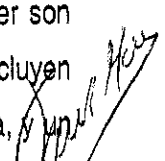
2.2.2 Propiedades fisicoquímicas y biológicas

Dado que VZV es sensible a la temperatura, el proceso de elaboración fue desarrollado para minimizar el tiempo a temperatura ambiente. El perfil de estabilidad y los pasos de procesamiento en varias condiciones, son utilizados para determinar los target's de potencia para el componente activo durante la formulación.

2.3 Desarrollo del proceso de elaboración

Los procesos de formulación y llenado para la formulación refrigerada de la vacuna zoster son similares a los usados para la formulación congelada de la misma vacuna. Excepciones incluyen el agregado de solución de urea a la formulación antes de la adición del granel de vacuna, y


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241

1000
1000
1000
1000



volumen de llenado mayor. Por otra parte, se realizaron cambios en el proceso de liofilización para reducir el tiempo del ciclo.

2.3.1 Descongelamiento y Enfriamiento del granel de vacuna

El primer paso del proceso de formulación para la vacuna es descongelar el granel de vacuna congelado en un baño de agua. Este paso es seguido inmediatamente por el enfriamiento, en otro baño, para reducir la temperatura del granel de vacuna y, de este modo, limitar la inactivación térmica del virus. El equipo y procedimientos para el descongelamiento y enfriamiento de los graneles de vacuna son idénticos a esos establecidos para la formulación congelada de la vacuna zoster.

2.3.2 Formulación

Durante el desarrollo, la vacuna fue formulada usando el equipo y procedimientos establecidos para la vacuna zoster congelada. La única diferencia es que la solución de urea es agregada al estabilizador PGS antes del agregado del granel de vacuna.

2.3.3 Llenado

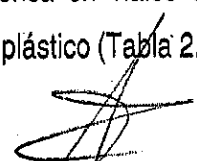
Los procedimientos y equipos usados para llenar la vacuna zoster (formulación refrigerada) fueron los mismos que los utilizados para la formulación congelada. El único cambio fue que la formulación refrigerada de la vacuna zoster fue llenada con un target de 1.0 mL/vial versus 0.7 mL/vial para la formulación congelada. Un llenado de 1.0 mL/vial es necesario para proveer una potencia mayor, necesitada para la formulación refrigerada.

2.3.4 Liofilización

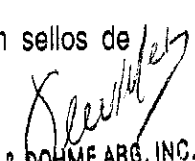
El proceso de liofilización para la formulación refrigerada de la vacuna zoster se basó en el proceso de la formulación congelada. Se realizaron modificaciones a la rampa de temperatura para el secado secundario y a la temperatura de secado secundario para reducir el tiempo del ciclo. Una vez que el ciclo fue identificado, no se cambió a lo largo del desarrollo y fue usado para procesar los lotes clínicos, de estabilidad y de validación de procesos.

2.4 Sistema de cerrado del envase

La vacuna se dispensa en viales de vidrio cerrados con tapones de goma y con sellos de aluminio y tapas de plástico (Tabla 2.3.p.2-v0211-refr:6).



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241

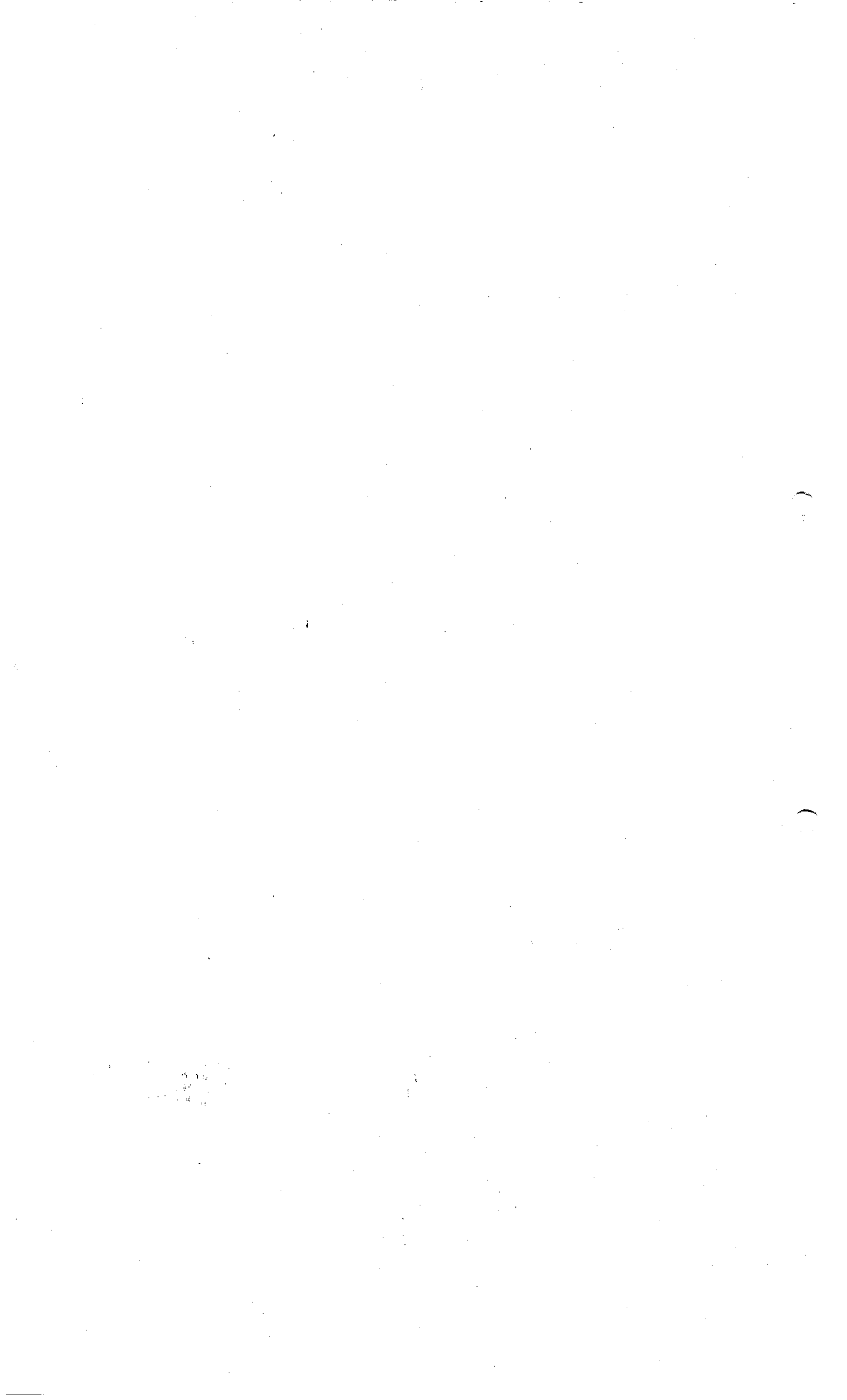




Tabla 2.3.p.2-v0211-refr:6: Envase y cierre de vacuna

Componente	Descripción
Vial	De 3 ml, vidrio borosilicato USP/Ph. Eur. tipo I
Tapón	De 13 mm, V-50, West #1816, butilo gris
Tapa	13-mm, 1 pieza, sello de aluminio desprendible con tapa de plástico marrón y casco de hoja de aluminio, impresa con la leyenda "Refrigerada"

2.6 Compatibilidad

La formulación refrigerada de la vacuna zoster es reconstituída justo antes de usarla con el diluyente estéril. Una evaluación para el tiempo de reconstitución usando el diluyente estéril (Procedimiento de Control 9110.696) se incluye como parte de las pruebas de liberación para cada lote. Además, esta prueba fue incluida en el protocolo de estabilidad para los lotes clínicos, de estabilidad y de validación de procesos. Datos de estabilidad actuales, no muestran un cambio significativo en el tiempo de reconstitución a lo largo de 12 meses.

Dado que la dosis de vacuna es administrada en el rango de los 30 minutos de reconstitución, se esperan que las pérdidas adicionales de potencia debido a la absorción adentro de la jeringa sean mínimas y son consideradas parte de la evaluación de potencia clínica, mas que como parte de la evaluación del estudio de estabilidad.

3) Elaboración

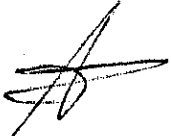
3.1 Elaborador


La elaboración (incluyendo las operaciones de empaquetamiento) y actividades de liberación son desarrolladas en el siguiente sitio:

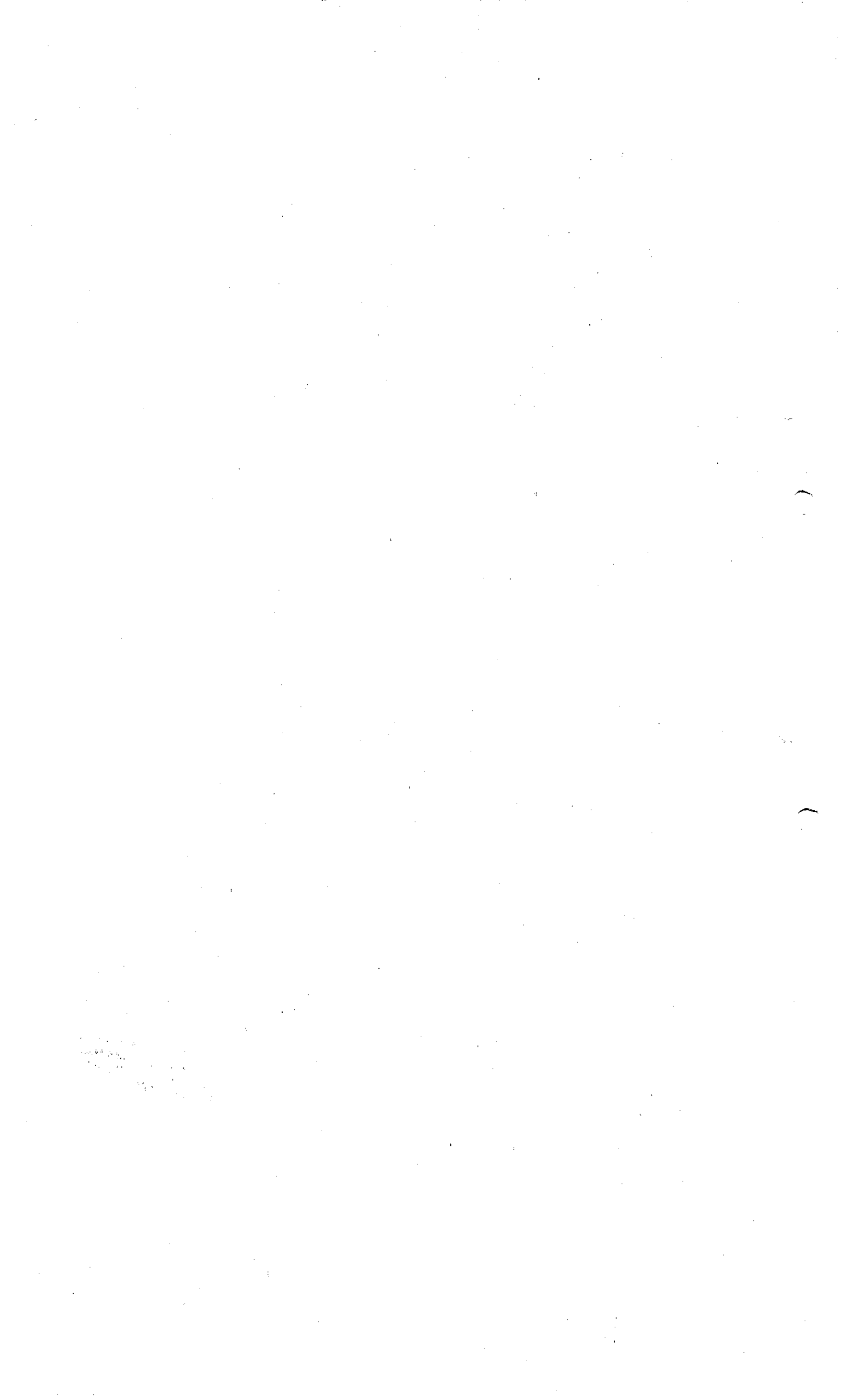
Merck & Co., Inc.
 770 Sumneytown Pike
 P.O. Box 4
 West Point, Pennsylvania, U.S. 19486-0004

Las operaciones de empaquetamiento y las actividades de liberaciones finales pueden ser también realizadas en el siguiente sitio:

Merck Sharp & Dohme BV/MMD – Holanda
 Waarderweg 39
 P.O. Box 581
 2003 PC Haarlem - Netherlands


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA NACIONAL 15241





3.2 Fórmula de lotes

Los envases llenos de la formulación refrigerada de la vacuna zoster son formulados y llenados en tamaños mínimos de lote de aproximadamente 14 L y un máximo de 25 L. Varios lotes se podrían llenar y liofilizar juntos en una sola cabina de liofilización.

Inmediatamente antes del llenado, el granel de vacuna es descongelado y diluido con el estabilizador PGS (fosfato, gelatina y sacarosa) y solución de urea para crear el granel final formulado (FFB) con una concentración final de urea de 10 g/L. El volumen del estabilizador PGS es variable y se predeterminada para cada lote para asegurarse que la cantidad del virus varicela-zoster en una dosis de envase lleno se halle bajo las especificaciones de liberación (tabla 2.3.P.3-v0211-refr:1).

Tabla 2.3.P.3-v0211-refr:1: Potencias de liberación y caducidad en el envase lleno.

Virus	Mínima potencia de caducidad (UFP/mL)	Mínima potencia de liberación (UFP/mL)	Máxima potencia de liberación (UFR/mL)
Virus Varicela-Zoster	29900	68500	312000

3.3 Descripción del proceso de manufactura y controles de proceso

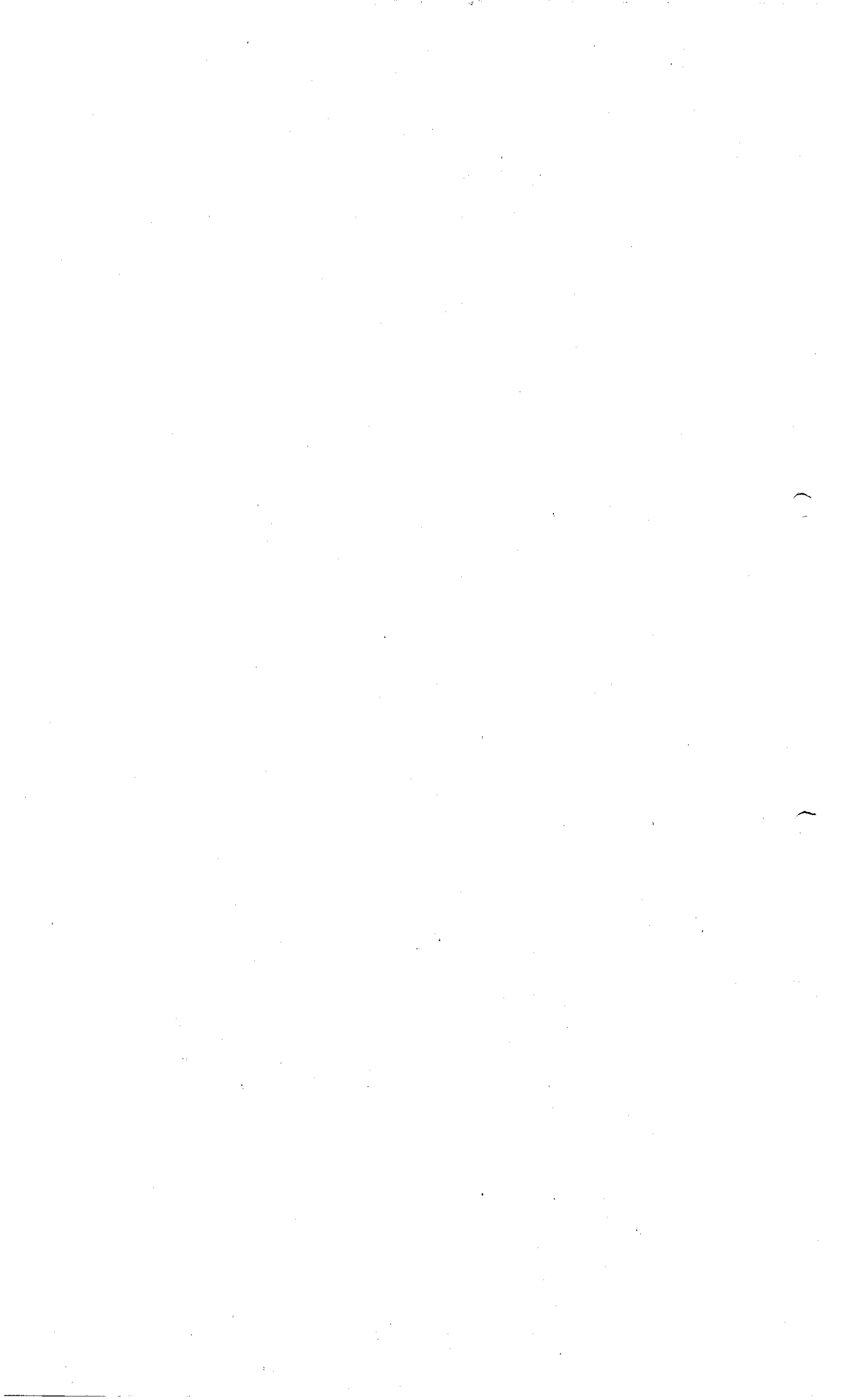
Un diagrama de flujo de proceso para la formulación, llenado, liofilización y procesos de empaquetamiento se muestran en la figura 2.3.P.3-v0211-refr:1. Las pruebas de liberación se indican en los puntos apropiados del proceso. Los atributos de calidad críticos (CQAs) corresponden a las pruebas de liberación para el envase lleno.

Los materiales de partida para la formulación refrigerada de la vacuna zoster son el estabilizador PGS, solución de urea, y el granel de vacuna. Antes del descongelamiento, los volúmenes del estabilizador PGS y de la solución de urea a ser agregados, son calculados basados en el volumen y la potencia de cada granel de vacuna a ser usado.

El estabilizador PGS puede ser recibido en dos imágenes: estabilizador PGS pre-esterilizado, en bolsas, ó estabilizador PGS asépticamente preparado, en botellas. Si es recibido en bolsas, el estabilizador PGS es directamente transferido al tanque de conjuntamiento. Si es recibido en.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 15241



botellas, se pasa a través de un filtro esterilizante de 0.22 micrones antes de transferirse al tanque. Luego de la filtración, se realiza una prueba integral sobre el filtro esterilizante.

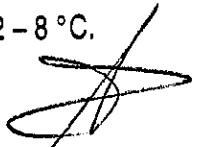
La cantidad apropiada de urea sólida se mezcla con Agua para Inyección (WFI) hasta que la urea esté completamente disuelta. La cantidad requerida de solución es bombeada a través de un filtro esterilizante dentro de un envase estéril. La solución de urea es almacenada entre 2 y 8°C antes de su uso.

Los graneles de vacuna son descongelados y transferidos asépticamente al tanque de conjuntamiento conteniendo estabilizador PGS y solución de urea. Los graneles de vacuna, estabilizador PGS y la solución de urea se mezclan para obtener el granel final formulado (FFB). El FFB se mantiene entre 4 y 15°C.

Máquinas automáticas de llenado llenan asépticamente los viales con aproximadamente 1.0 mL de FFB y luego tapan parcialmente los viales en un ambiente de flujo laminar Clase 100. Estos son congelados a través del pasaje de un tunel congelante de nitrógeno líquido. Al final del secado, los viales son luego tapados completamente.

Posteriormente, pueden ser almacenados entre 2 y 8°C antes del sellado. Los viales son sellados con sellos de aluminio y se toman muestras de liberación. Posteriormente los viales son inspeccionados automáticamente o de forma manual.

Los envases finales, con o sin diluyente, son etiquetados e insertados dentro de cartones con empaque circulares para crear los envases de mercado. El número de lote y la fecha de vencimiento son aplicados a las etiquetas y al cartón en este momento. Los envases finales se pueden mantener a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ por hasta 9 meses antes del empaquetamiento. Durante este período, los productos no etiquetados podrían ser también despachados a ≤ 8 para que se realice el empaquetamiento en una instalación de empaquetamiento internacional. La fecha de vencimiento se calcula desde que el producto es sacado del almacenamiento a -20°C para empacarlo. Luego del empaquetamiento, la vacuna podría ser almacenada entre 2 y 8°C por un máximo de 18 meses. En el caso de que la vacuna sea almacenada a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ por más de 9 meses antes del empaquetamiento, el tiempo que supera los 9 meses será descontado de la vida útil permitida entre 2 - 8°C.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 16241

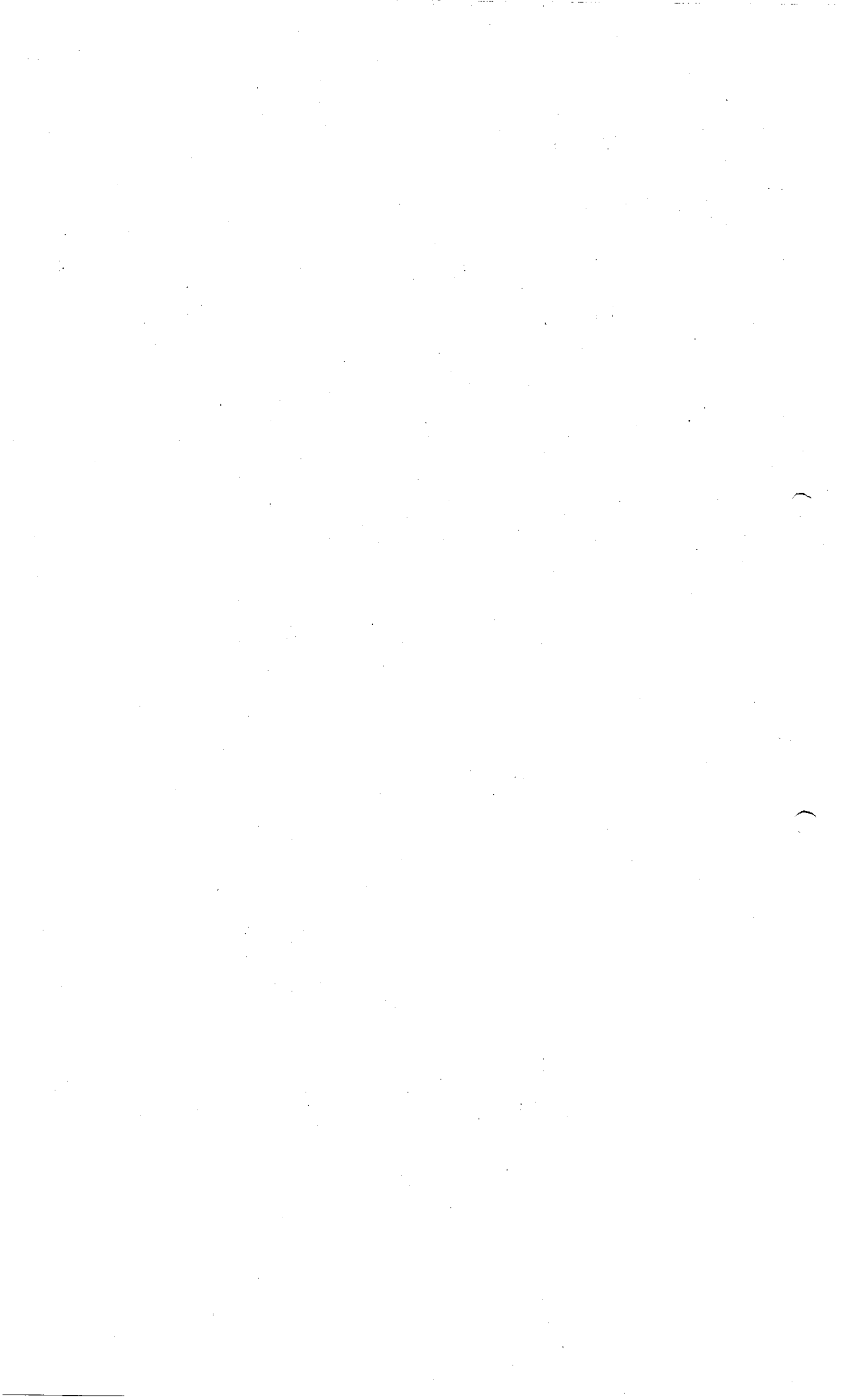
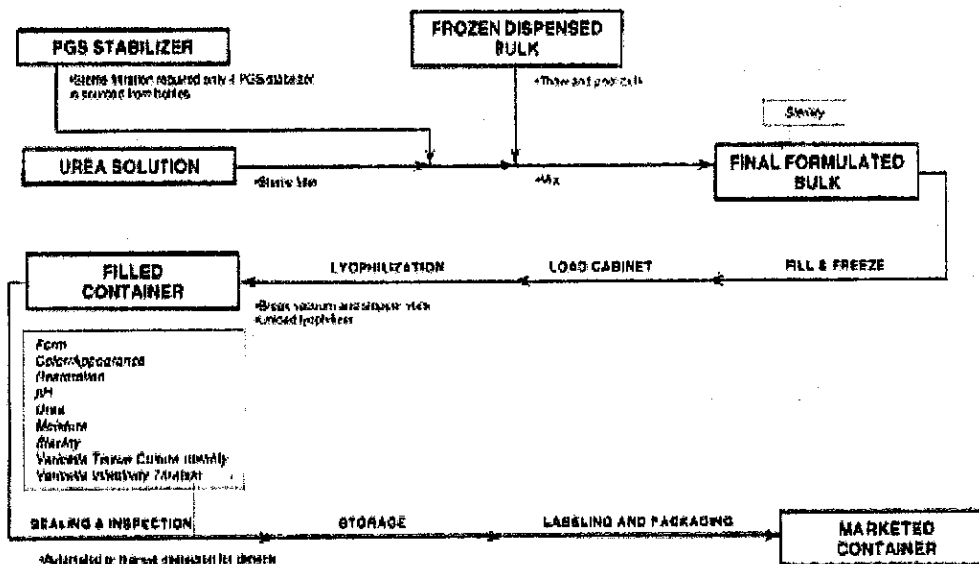


Figura 2.3.P.3-v0211-refr:1: Diagrama de Proceso de formulación



3.4 Controles de Pasos críticos e Intermedios

Los parámetros de procesos críticos (CPP) y los atributos de calidad crítica (CQA) fueron establecidos antes de la validación del proceso para asegurarse un desarrollo consistente del proceso. Todos los CPPs y CQAs son rutinariamente monitoreados. Los CPPs son los siguientes:

CPP's para Formulación:


- * Responsabilidad del granel de VZV
- * Responsabilidad de Urea.


CPP's para el llenado:

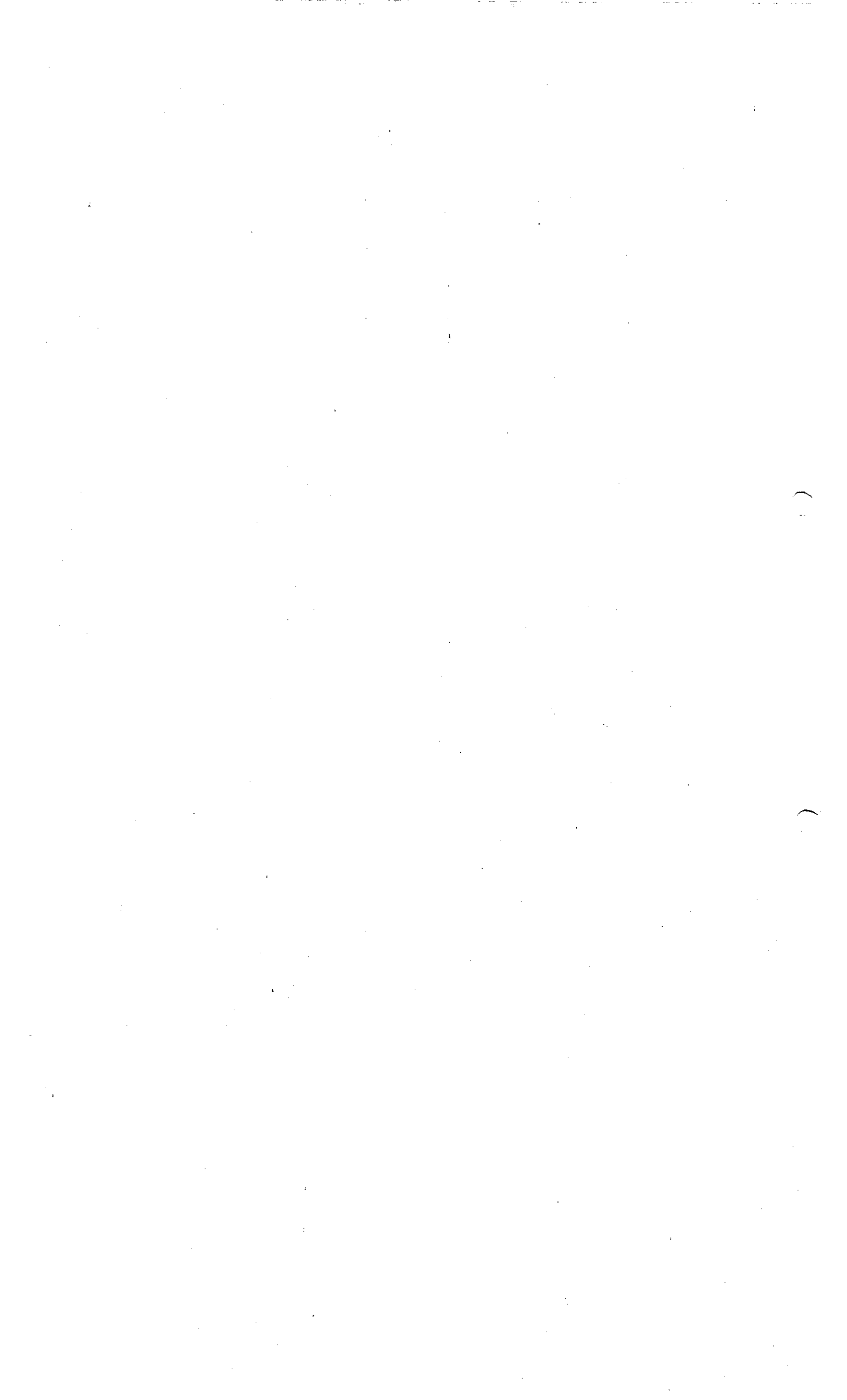
- * Temperatura del Granel final formulado.
- * Llenado de masa.
- * Tiempo máximo en solución (El tiempo máximo en solución es variable dependiendo de la potencia del granel de varicela y del factor de dilución de PGS)

CPP's para Liofilización

- * Presión de la cámara.
- * Temperatura de secado primario.
- * Tiempo de secado primario.
- * Temperatura de secado secundario.
- * Tiempo de secado secundario.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 15241



3.5 Validación del proceso y/o Evaluación – Validación de la formulación, el llenado y liofilización de la Formulación refrigerada de la vacuna Zoster.

La consistencia de la elaboración del producto para la formulación, llenado y liofilización de la formulación refrigerada de la vacuna zoster fue demostrada por validación de proceso.

3.5.1 Validación de proceso de los lotes de graneles de vacuna.

Los graneles de vacuna del virus varicela-zoster (VZV) usados para la validación del proceso se muestran en la tabla 2.3.P.3-v0211-refr:2.

Tabla 2.3.P.3-v0211-refr:2: Graneles de vacunas usados para los lotes de validación de proceso de la formulación refrigerada de vacuna Zoster.

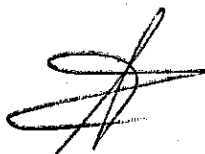
Lote	Fecha de llenado	Número de lote del granel de vacuna VZV					
653723	25-Oct-05	2094484	2095910	2095909	2089641	2101149	2095908
653724	25-Oct-05	2094484	2095910	2095909	2089641	2101149	2095908
653726	25-Oct-05	2094484	2095910	2095909	2083672	2101149	2095908
653726	25-Oct-05	2094484	2095910	2095909	2083672	2101149	2095908
653727	1-Nov-05	2083672	2089641	2101149	2095908	No aplicable	
653728	8-Nov-05	2094484	2101149	2095908	No aplicable		

3.5.2 Parámetros de procesos críticos

Un CPP es una variable del proceso que es mantenida en un rango específico para asegurarse que un producto intermedio o final se hallen bajo los rangos de los límites de CQA. La adecuabilidad del CPP's fue demostrada a través de una evaluación de final de producto para las CQAs.

3.5.3 Atributos de calidad críticos

Los CQAs para la evaluación de validación fueron seleccionados para evaluar la calidad de los envases llenos. Ver tabla 2.3.P.3-v0211-refr:3.



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado

[Handwritten Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241



Tabla 2.3.P.3-v0211-refr:3: Locaciones de muestreo de los atributos de calidad críticos para los lotes de validación de los envases llenos de la formula refrigerada de la vacuna zoster.

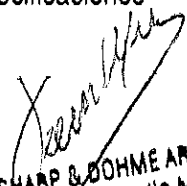
Atributo de Calidad crítico	Especificación	Locaciones de la muestra
Seguridad General	No muerte, pérdida de peso, o respuesta "no específica o esperada de un producto"	A lo largo del lote
Esterilidad	No crecimiento	A lo largo del lote
Color/Apariencia	Pellet blanco, compacto, cristalino	43 locaciones distanciadas a lo largo de la cabina incluyendo el comienzo y el final de cada llenado.
Forma	Tapón de liofilización	A lo largo del lote
Tiempo de restauración	≤120 s	43 locaciones distanciadas a lo largo de la cabina incluyendo el comienzo y el final de cada llenado.
pH	6.4 a 7.2	15 locaciones distanciadas a lo largo de la cabina incluyendo el comienzo y final de cada llenado
Humedad	≤4.6%	43 locaciones distanciadas a lo largo de la cabina incluyendo el comienzo y el final de cada llenado.
Identidad de virus	Para conformar.	A lo largo del lote
Potencia VZV	68000 a 312000 UFP/mL	15 locaciones distanciadas a lo largo de la cabina incluyendo el comienzo y final de cada llenado
Urea	10.8 a 16.2 mg/mL	Comienzo, medio y final del llenado para tres lotes incluyendo el lote de tamaño máximo.

3.5.4 Resultados de la Validación del Proceso

Los resultados de CQA se muestran en la tabla 2.3.P.9-v0211-refr:4 para color/apariencia, tabla 2.3.P.9-v0211-refr:5 para tiempo de restauración, tabla 2.3.P.9-v0211-refr:6 para humedad, tabla 2.3.P.9-v0211-refr:7 para la potencia VZV, tabla 2.3.P.9-v0211-refr:8 para pH, tabla 2.3.P.9-v0211-refr:9 para urea, y tabla 2.3.P.9-v0211-refr:10 para los otros CQAs que se usaron a lo largo del lote (forma, esterilidad, seguridad general e indentidad del virus). Todas los CPPs y CQAs fueron cumplidos, por lo que la formulación, el llenado y los procesos de liofilización para la formulación refrigerada de la vacuna zoster son validados.

En conclusión, el estudio de validación del proceso provee un alto nivel de seguridad que el proceso producirá la formulación refrigerada de la vacuna zoster respetando las especificaciones predefinidas para los CPPs y CQAs.


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA NACIONAL 16241

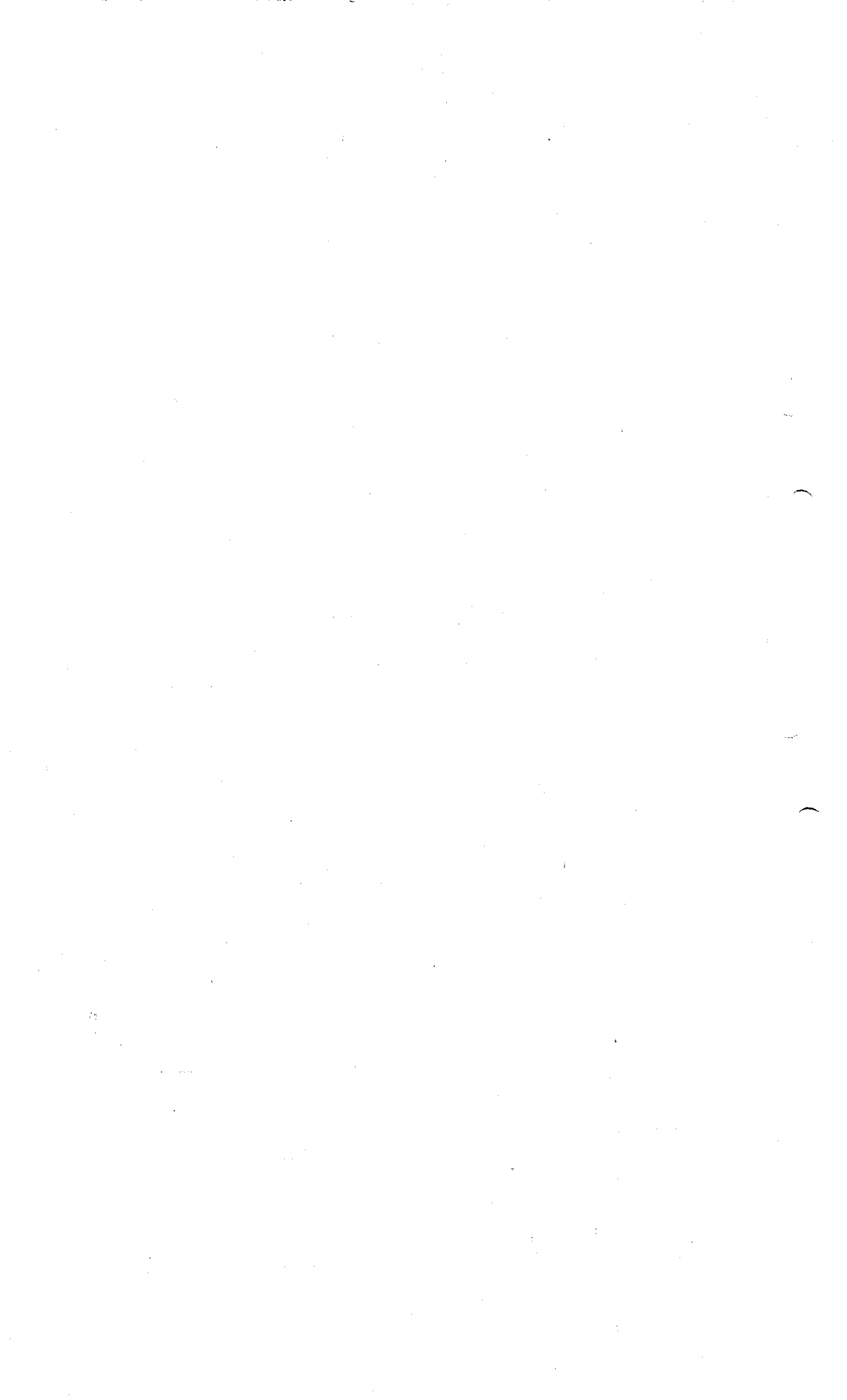


Tabla 2.3.P.9-v0211-refr:4: Resultados del atributo de calidad crítico "Color/Apariencia" para lotes de validación de la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

Atributo de Calidad Crítico	Especificación	Locación de la muestra	Lio Cabina Corrida 1		Lio Cabina Corrida 2		Lio Cabina Corrida 3		Lio Cabina Llenado Corrida 4	
			N° Llenado	Resultado	N° Llenado	Resultado	N° Llenado	Resultado	Locación de la muestra	Resultado
Color/Apariencia	Pellet cristalino compacto blanco (PASÓ)	5A		PASÓ	ENG055000046	PASÓ	ENG055000049	5A	PASÓ	
		5B		PASÓ	653727	PASÓ	653728	5B	PASÓ	
		5C		PASÓ		PASÓ		5C	PASÓ	
		5D		PASÓ		PASÓ		5D	PASÓ	
		5E		PASÓ	ENG055000046	PASÓ	ENG055000049	5E	PASÓ	
		6A		PASÓ		PASÓ		6A	PASÓ	
		6D		PASÓ		PASÓ		6B	PASÓ	
		6F	653723	PASÓ	653727	PASÓ	653728	6C	PASÓ	
		7C		PASÓ	ENG055000046	PASÓ	ENG055000049	6D	PASÓ	
		7D		PASÓ	653727	PASÓ	653728	6E	PASÓ	
		7E		PASÓ	ENG055000046	PASÓ	ENG055000049	6F	PASÓ	
		8A		PASÓ	653727	PASÓ	653728			
		8B		PASÓ	ENG055000046	PASÓ	ENG055000049			
		8D		PASÓ	ENG055000047	PASÓ	ENG055000050			
		8E		PASÓ	ENG055000046	PASÓ	ENG055000049			
		9E		PASÓ	653727	PASÓ	653728			
10C		PASÓ		PASÓ						
10D	653724	PASÓ	ENG055000047	PASÓ	ENG055000050					
10E		PASÓ		PASÓ						
11D		PASÓ	653727	PASÓ	653728					
12C		PASÓ	ENG055000047	PASÓ	ENG055000050					
12E		PASÓ		PASÓ						
12G	653725	PASÓ	653727	PASÓ	653728					
No aplicable*										

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudio de Marrone
 GO. DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA NACIONAL 15241

La muestra 4 fue una corrida de liofilización de carga mínima usando las bandejas 5 y 6 solamente.



