

Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr-59 Resultados de Estabilidad de Varicela Para el Lote de Ingeniería del 2005 ENG055000013 almacenado a temperatura ambiente luego de la reconstitución

Prueba (especificación)	Orientación del vial	Resultado luego del Almacenamiento a temperatura ambiente después de la Reconstitución	
		Resultado Inicial <sup>a</sup>	(h) <sup>a</sup>
Luego de 2 meses de almacenamiento entre 2 a 8°C			
Titulación de Infektividad de Varicela (Sin límites especificados; PFU/mL) <sup>b</sup>	Invertido	88.100	96.700
	Derecho		76.800
Luego de 12 meses de almacenamiento entre 2 a 8°C			
Titulación de Infektividad de Varicela (Sin límites especificados; PFU/mL)	Invertido	TBT <sup>c</sup>	TBT
	Derecho		TBT
Luego de 24 meses de almacenamiento entre 2 a 8°C			
Titulación de Infektividad de Varicela (Sin límites especificados; PFU/mL)	Invertido	TBT	TBT
	Derecho		TBT

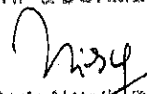
<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infektividad de varicela son las medias geométricas de ocho o más réplicas, excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica se calibró con el Estándar de Referencia Lote 0501130.

<sup>b</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. PFU es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

<sup>c</sup> TBT = A ser evaluado.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Nátala Riosco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

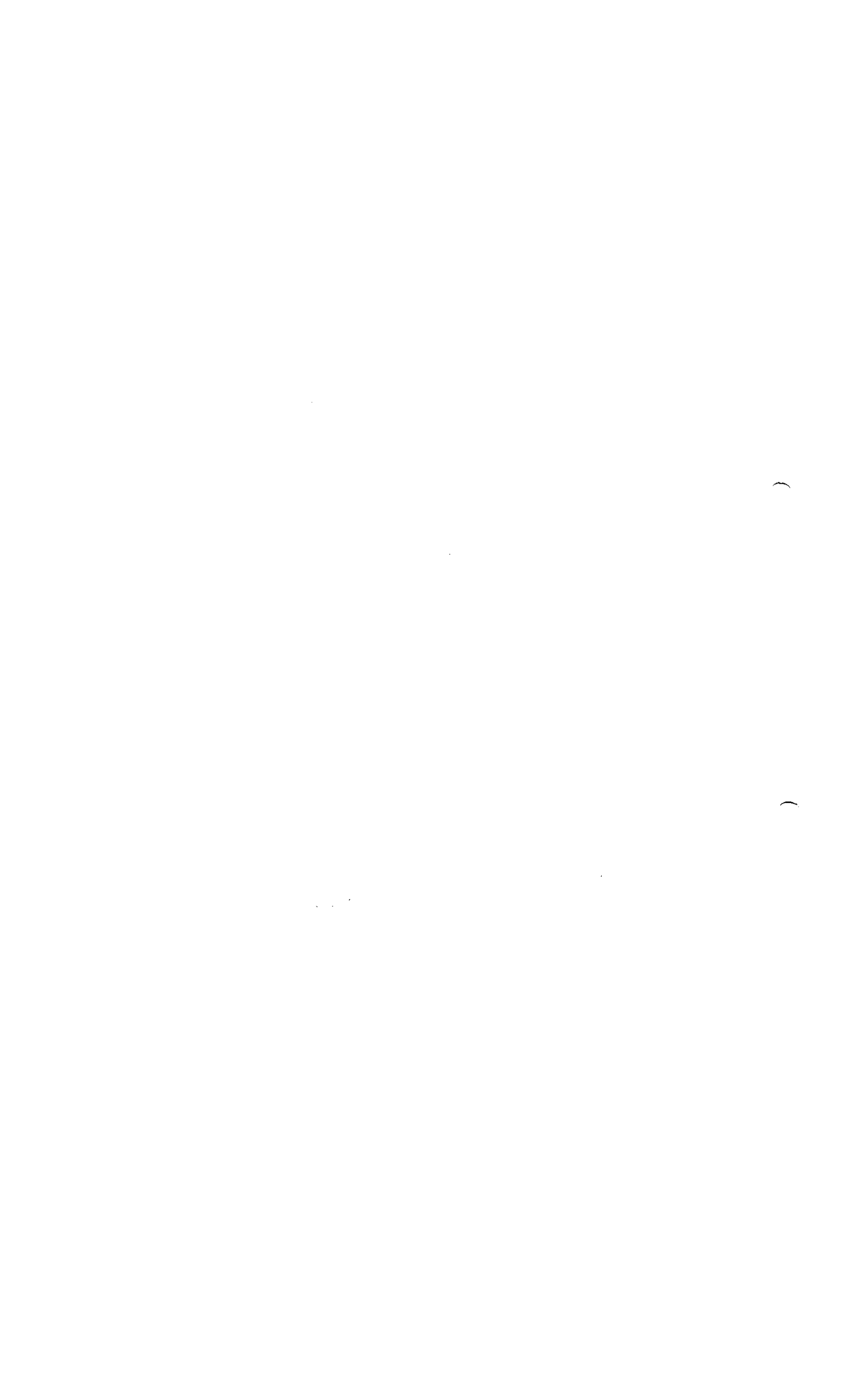


Tabla 3.2.P.8.3-v02111-refr-60 Resultados de estabilidad para el lote de Estabilidad formal del 2004 V211HLS006D001 almacenado entre 13 a 17°C

Prueba (Especificación)	Resultados de almacenamiento entre 13 a 17°C				
	Resultado inicial	6	12	24	48
Color y apariencia (cristalino, compacto, blanco)	Conforme	NT <sup>b</sup>	NT	NT	Conforme
Tiempo de reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)	10 s	NT	NT	NT	5 s
Titulación de Infectividad de Varicela <sup>d</sup> (Sin límites especificados; UFP/mL)	58.300	52.100	45.600	51.600	44.900
Humedad (≤ 4.6%) <sup>f</sup>	3.8%	NT	NT	NT	3.5%
pH (6.4 a 7.2)	6.9	NT	NT	NT	6.9

<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-2 meses a -70°C antes de la prueba.

<sup>b</sup> NT = No evaluado. La prueba no es requerida en este punto de tiempo.

<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución es determinado usando el ensayo de Restauración.

<sup>d</sup> Los resultados de la titulación de infectividad de varicela son las medias geométricas de ocho o más réplicas, excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica se calibró con el Estándar de Referencia Lote 0501130.

Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

<sup>f</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de humedad requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABETH RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. María Natalia Riasco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

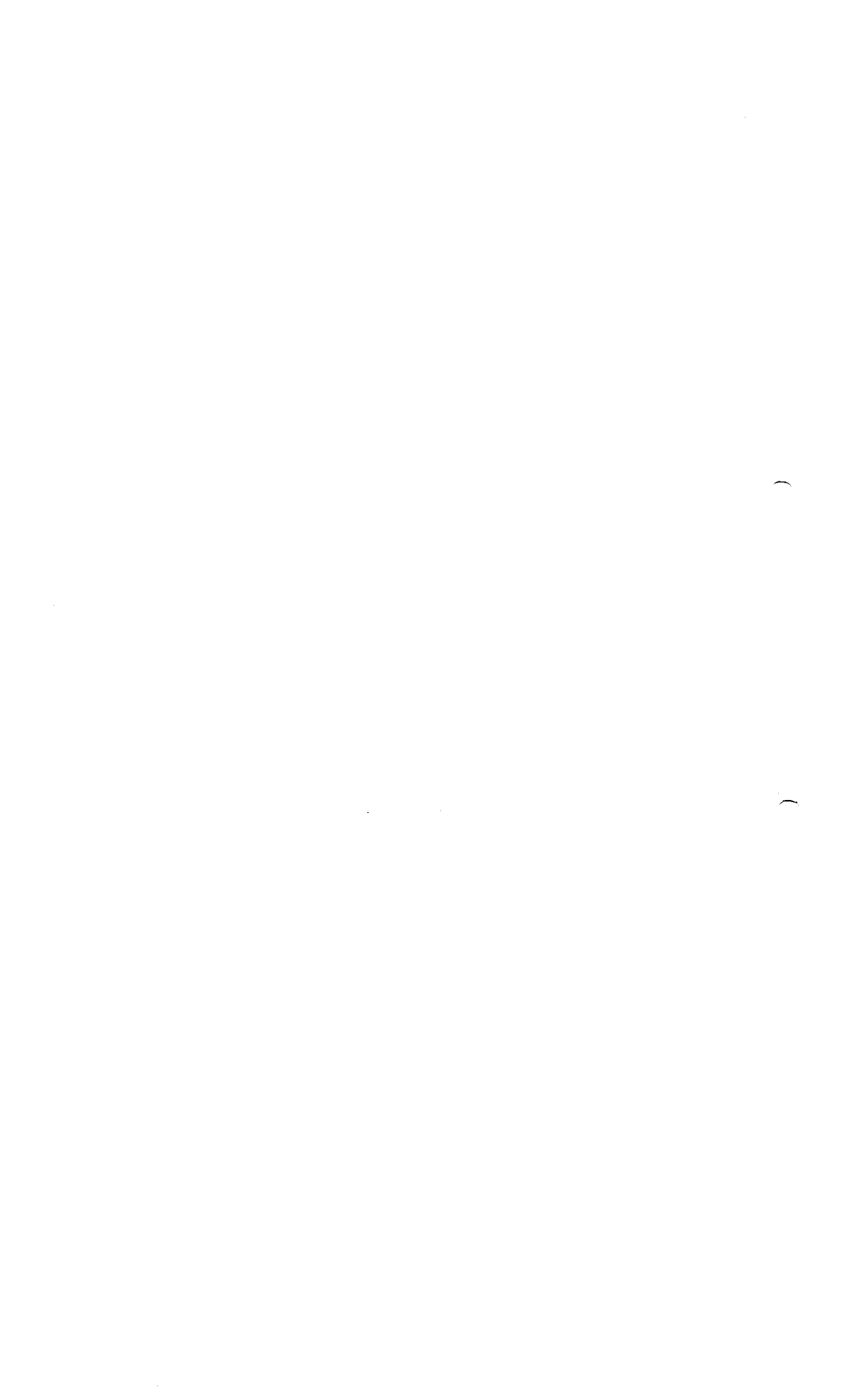


Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr-61 Resultados de estabilidad para el lote de Estabilidad formal del 2005 V211HL.S007D001 almacenado entre 13 a 17°C

Prueba (Especificación)	Resultados de almacenamiento entre 13 a 17°C (horas) <sup>a</sup>				
	Resultado inicial	6	12	24	48
Color y apariencia (cristalino, compacto, blanco)	Conforme	NT <sup>b</sup>	NT	NT	Conforme
Tiempo de reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)	10 s	NT	NT	NT	5 s
Titulación de Infektividad de Varicela <sup>d</sup> (Sin límites especificados; UFP/mL)	69500	62000	72100	64900	46500
Humedad (≤ 4.6%) <sup>f</sup>	2.8%	NT	NT	NT	2.4%
pH (6.4 a 7.2)	7.0	NT	NT	NT	6.8

<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-2 meses a -70°C antes de la prueba.

<sup>b</sup> NT = No evaluado. La prueba no es requerida en este punto de tiempo.

<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución es determinado usando el ensayo de Restauración.

<sup>d</sup> Los resultados de la titulación de infectividad de varicela son las medias geométricas de ocho o más réplicas, excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica se calibró con el Estándar de Referencia Lote 0501130.

<sup>e</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

<sup>f</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de humedad requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

María  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada



Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr:62 Resultados de estabilidad para el lote de Estabilidad formal del 2005 V211HLS007D002 almacenado entre 13 a 17°C

Prueba (Especificación)	Resultados de almacenamiento entre 13 a 17°C (horas) <sup>a</sup>				
	Resultado inicial	6	12	24	48
Color y apariencia (cristalino, compacto, blanco)	Conforme	NT <sup>b</sup>	NT	NT	Conforme
Tiempo de reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)	10 s	NT	NT	NT	5 s
Titulación de Infektividad de Varicela <sup>d</sup> (Sin límites especificados; UFP/mL)	123000	117000	95000	97000	97700
Humedad (≤ 4.6%) <sup>f</sup>	2.8%	NT	NT	NT	3.2%
pH (6.4 a 7.2)	7.0	NT	NT	NT	7.0

<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-2 meses a -70°C antes de la prueba.

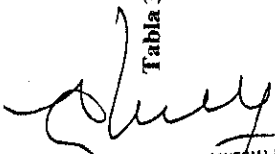
<sup>b</sup> NT = No evaluado. La prueba no es requerida en este punto de tiempo.

<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución es determinado usando el ensayo de Restauración.

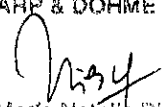
<sup>d</sup> Los resultados de la titulación de infektividad de varicela son las medias geométricas de ocho o más réplicas, excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica se calibró con el *Estándar de Referencia Lote 0501130*.

<sup>e</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

<sup>f</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de humedad requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales.

  
MERCCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. Maria Natalia Riasco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm. ELIZABET RIVAS  
 Aprobada

Tabla 3.2.P.8.3-V0211-refr:63 Resultados de Estabilidad para los Lotes de Estabilidad a escala Laboratorio (DLK-44A, DLK-44B, DLK-44C, DLK-44D, DLK-44E, DLK-44F, DLK-44G, DLK-44H, DLK-44I, DLK-44J, DLK-44K, DLK-44L, DLK-44M, DLK-44N, DLK-44O, DLK-44P, DLK-44Q, DLK-44R, DLK-44S, DLK-44T, DLK-44U, DLK-44V, DLK-44W, DLK-44X, DLK-44Y, DLK-44Z, DLK-45A, DLK-45B, DLK-45C, DLK-45D, DLK-45E, DLK-45F, DLK-45G, DLK-45H, DLK-45I, DLK-45J, DLK-45K, DLK-45L, DLK-45M, DLK-45N, DLK-45O, DLK-45P, DLK-45Q, DLK-45R, DLK-45S, DLK-45T, DLK-45U, DLK-45V, DLK-45W, DLK-45X, DLK-45Y, DLK-45Z, DLK-46A, DLK-46B, DLK-46C, DLK-46D, DLK-46E, DLK-46F, DLK-46G, DLK-46H, DLK-46I, DLK-46J, DLK-46K, DLK-46L, DLK-46M, DLK-46N, DLK-46O, DLK-46P, DLK-46Q, DLK-46R, DLK-46S, DLK-46T, DLK-46U, DLK-46V, DLK-46W, DLK-46X, DLK-46Y, DLK-46Z, DLK-47A, DLK-47B, DLK-47C, DLK-47D, DLK-47E)

Prueba (Especificación)	Identidad del lote	Resultados almacenados entre 13 a 17°C (horas) <sup>a</sup>					
		Resultado inicial	6	12	24	72	168
Titulación de Infektividad de Varicela <sup>b</sup> (Sin límites especificados; UFP/mL)	DLK-44A	87900	78500	75100	74300	72400	78000
	DLK-44B	85100	82200	75700	83100	79600	76000
	DLK-47A	35500	37200	37600	34300	36100	32600
	DLK-47B	31700	27500 <sup>d</sup>	28900	27200	29700 <sup>d</sup>	24100 <sup>e</sup>
	DLK-47D	27300	29800	28600	26800	24500	24600
	DLK-47E	38700	32200 <sup>e</sup>	33100 <sup>d</sup>	35900	33000	27600

<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-5 meses a -70°C antes de la prueba.

<sup>b</sup> Los resultados de la titulación de infectividad de varicela son las medias geométricas de ocho o más réplicas, excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica se calibró con el *Estandar de Referencia Lote 0501130*.

<sup>c</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

<sup>d</sup> El resultado es la media geométrica de siete réplicas.

<sup>e</sup> El resultado es la media geométrica de seis réplicas.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

*Rivas*  
 Farm. María Natalia Rlesco  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14744





Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr:64 Resultados de estabilidad para el lote de Estabilidad formal del 2004 V211HLS006D001 almacenado entre 18 a 22°C

Prueba (Especificación)	Resultados de almacenamiento entre 18 a 22°C (horas) <sup>a</sup>				
	Resultado inicial	6	12	24	48
Color y apariencia (cristalino, compacto, blanco)	Conforme	NT <sup>b</sup>	NT	NT	Conforme
Tiempo de reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)	10 s	NT	NT	NT	5 s
Titulación de Infektividad de Varicela <sup>d</sup> (Sin límites especificados; UFP/mL)	47200	45300	33600	31600	26500
Humedad (≤ 4.6%) <sup>f</sup>	3.8%	NT	NT	NT	4.2%
pH (6.4 a 7.2)	6.9	NT	NT	NT	7.0

<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-2 meses a -70°C antes de la prueba.

<sup>b</sup> NT = No evaluado. La prueba no es requerida en este punto de tiempo.

<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución es determinado usando el ensayo de Restauración.

<sup>d</sup> Los resultados de la titulación de infectividad de varicela son las medias geométricas de ocho o más réplicas, excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica se calibró con el Estándar de Referencia Lote 0501130.

<sup>e</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

<sup>f</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de humedad requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. María Natalia Rlesco  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14744





Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr:65 Resultados de estabilidad para el lote de Estabilidad formal del 2005 V21IHL.S007D001 almacenado entre 18 a 22°C

Prueba (Especificación)	Resultados de almacenamiento entre 18 a 22°C (horas) <sup>a</sup>				
	Resultado inicial	6	12	24	48
Color y apariencia (cristalino, compacto, blanco)	Conforme	NT <sup>b</sup>	NT	NT	Conforme
Tiempo de reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)	10 s	NT	NT	NT	5 s
Titulación de Infección de Varicela <sup>d</sup> (Sin límites especificados; UFP/mL)	63200	51600	47700	50100	41800
Humedad (≤ 4.6%) <sup>f</sup>	2.8%	NT	NT	NT	2.9%
PH (6.4 a 7.2)	7.0	NT	NT	NT	6.9

<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-2 meses a -70°C antes de la prueba.

<sup>b</sup> NT = No evaluado. La prueba no es requerida en este punto de tiempo.

<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución es determinado usando el ensayo de Restauración.

<sup>d</sup> Los resultados de la titulación de infectividad de varicela son las medias geométricas de ocho o más réplicas, excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica se calibró con el *Estandar de Referencia Lote 0501130*.

Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

<sup>f</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de humedad requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales.

HERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada

HERCK SHARP & DOHME ARG. INC

*Misq*  
Farm. María Natalia Riasco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744



Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr:66 Resultados de estabilidad para el lote de Estabilidad formal del 2005 V211HLS007D002 almacenado entre 18 a 22°C

Prueba (Especificación)	Resultados de almacenamiento entre 18 a 22°C			
	Resultado inicial	(horas) <sup>a</sup>		
	6	12	24	48
Color y apariencia (cristalino, compacto, blanco)	NT <sup>b</sup>	NT	NT	Conforme
Tiempo de reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)	NT	NT	NT	5 s
Titulación de Infektividad de Varicela <sup>d</sup> (Sin límites especificados: UFP/mL)	92600	89100	89900	81700
Humedad (≤ 4.6%) <sup>f</sup>	2.8%	NT	NT	2.9%
pH (6.4 a 7.2)	7.0	NT	NT	6.9

<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-2 meses a -70°C antes de la prueba.

<sup>b</sup> NT = No evaluado. La prueba no es requerida en este punto de tiempo.

<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución es determinado usando el ensayo de Restauración.

<sup>d</sup> Los resultados de la titulación de infectividad de varicela son las medias geométricas de ocho o más réplicas, excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica se calibró con el *Estandar de Referencia Lote 0501130*.

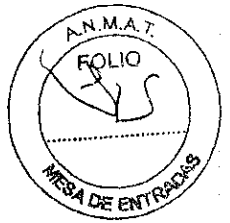
Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

<sup>f</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de humedad requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apostrada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744





MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Farm. ELIZABET RIVAS  
A poderada

Tabla 3.2.P.8.3-V0211-refr-67 Resultados de Estabilidad para los Lotes de Estabilidad a escala Laboratorio (DLK-51A, DLK-51B, DLK-51C) almacenados entre 18 a 23°C

Prueba (Especificación)	Identidad del lote	Resultados almacenado entre 13 a 17°C					
		Resultado inicial	6	12	24	72	168
Titulación de Infectividad de Varicela <sup>b</sup> (Sin límites especificados; UFP/mL) <sup>c</sup>	DLK-51A	77200	80300	73800	80500	57400	71600
	DLK-51B	131000	125000	135000	117000	113000	97900
	DLK-51C	103000	105000	88800	82900	92000	82000

<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-1 mes a -70°C antes de la prueba.

<sup>b</sup> Los resultados de la titulación de infectividad de varicela son las medias geométricas de ocho o más réplicas, excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica se calibró con el Estándar de Referencia Lote 0501130.

<sup>c</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

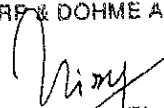
  
Farm. María Natalia Hiesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744





Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr: 68 Resultados de Estabilidad para los lotes de Estabilidad Formal del 2004 y 2005, V211HLS006D001, V211HLS007D001 y V211HLS007D002, almacenados entre 23 a 27°C

Prueba (Especificación)	Resultados almacenado entre 13 a 17°C (horas) <sup>a</sup>					
	V211HLS006D001		V211HLS007D001		V211HLS007D002	
	Resultado inicial	16	Resultado inicial	16	Resultado inicial	16
Color y apariencia (cristalino, compacto, blanco)	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Tiempo de reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)	10 s	5 s	10 s	5 s	10 s	5 s
Titulación de Infectividad de Varicela <sup>d</sup> (Sin límites especificados; UFP/mL)	37200	29200	58100	35500	108000	71300
Humedad (≤ 4.6%) <sup>e</sup>	3.8%	3.8%	2.8%	2.7%	2.8%	2.7%
pH (6.4 a 7.2)	6.9	6.9	7.0	6.8	7.0	7.0

<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-2 meses a -70°C antes de la prueba.

<sup>b</sup> El tiempo de reconstitución es determinado usando el ensayo de Restauración.

<sup>c</sup> Un ensayo de Titulación de Infectividad 1x15 fue programado a cada punto de tiempo en este estudio, en lugar del ensayo 1x12 utilizado en otros estudios. Los resultados de la titulación de infectividad de varicela son medias geométricas de 12 o más réplicas. Cada réplica se calibró con el *Estándar de Referencia Lote 0501130*.

<sup>d</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

<sup>e</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de humedad requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm. María Natalia Plesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

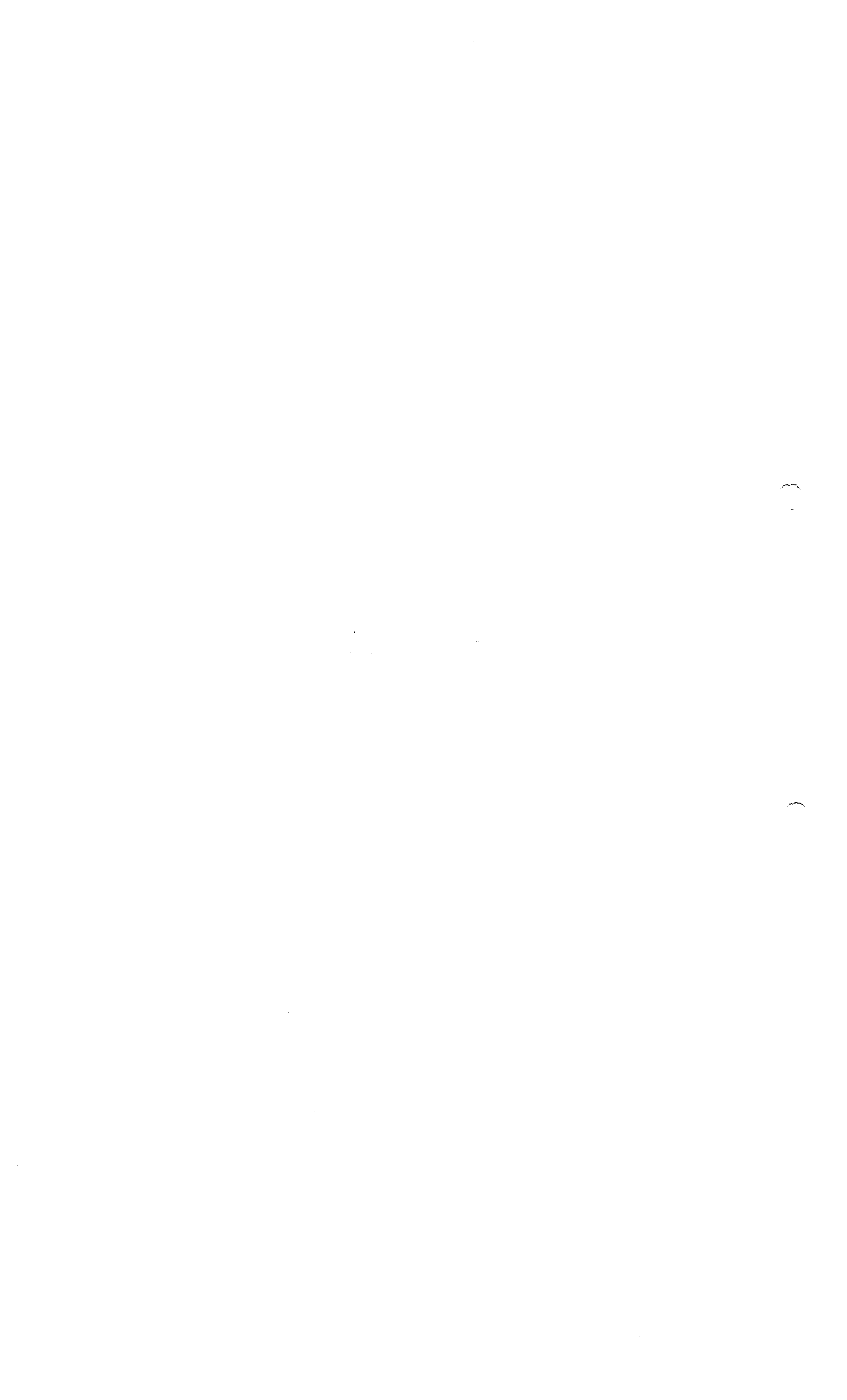


Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr: 69 Resultados de Estabilidad para los Lotes de Estabilidad a Escala Laboratorio (DLK-36, DLK-37, DLK-47A, DLK-47B, DLK-47D, DLK-47E, JB-244) almacenado entre 23 a 27°C

Prueba (Especificación)	Identidad del lote	Resultados almacenado entre 23 a 27°C (horas) <sup>a</sup>						
		Inicial	6	12	24	48	72	168
		Titulación de Infektividad de Varicela <sup>c</sup> (Sin límites especificados; UFP/mL) <sup>d</sup>	DLK-36	78000	70200	76300	67900	NT <sup>b</sup>
	DLK-37	77500	77100	71200	72700	NT	61300	56000
	DLK-47A	44200	38300	38400	38000	30600	34900	NT
	DLK-47B	31100	30600	23200	24000	22800	20400	NT
	DLK-47D	34200	20700 <sup>e</sup>	20000 <sup>f</sup>	22300 <sup>f</sup>	20000	19200	NT
	DLK-47E	30200	23800	23200	24200	22700	19900	NT
	JB-244	No se reportó	No se reportó	No se reportó	No se reportó	NT	No se reportó	No se reportó
		promedio <sup>g</sup>	promedio <sup>g</sup>	promedio <sup>g</sup>	promedio <sup>g</sup>	promedio <sup>g</sup>	promedio <sup>g</sup>	promedio <sup>g</sup>

<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-5 meses a -70°C antes de la prueba.

<sup>b</sup> NT = No evaluado. La prueba no es requerida en este punto de tiempo.

<sup>c</sup> Los resultados de la titulación de infectividad de varicela son las medias geométricas de ocho o más réplicas, excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica se calibró con el Estándar de Referencia Lote 0501130.

<sup>d</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

<sup>e</sup> El resultado es la media geométrica de 6 réplicas válidas.

<sup>f</sup> El resultado es la media geométrica de siete réplicas válidas.

<sup>g</sup> Las medias geométricas no se reportaron para estos puntos de tiempo debido a que la evaluación para cada uno fue dividido entre dos laboratorios. Los resultados de potencia de réplica de estos puntos de tiempo se muestran en la siguiente figura.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

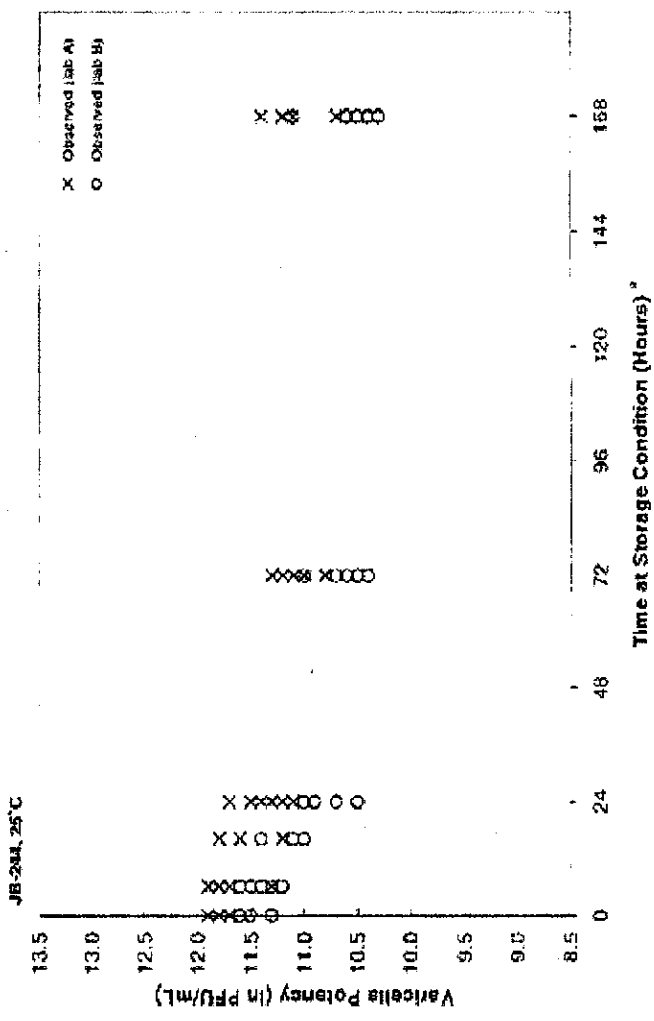
Farm. María Natalia Riesco  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14744





**Titulación de Infektividad de Varicela del lote de Estabilidad a Escala Laboratorio JB-244 vs Tiempo de Almacenamiento entre 2 a 8°C.**

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" u "O" representa un resultado réplica individual. Las medias geométricas no fueron reportadas para estos puntos, ya que la evaluación para cada uno se dividió en dos laboratorios. Los tiempos programados fueron 0, 0.25, 0.5, 1, 3 y 7 días.



" Cada réplica fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 2 meses a -70°C antes de su evaluación.

ROCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm  
ELIZABET RIVAS  
Apoderada

ROCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm. Maria Natalia Hiesco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744



Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr:70 Resultados de estabilidad para el Lote de Desarrollo Clínico del 2004 V211HLS006D002 almacenado a -15°C (libre de congelación)

Prueba (Especificación)	Resultados almacenado a -15°C (libre de congelación) (meses) <sup>a</sup>									
	Inicial	3	6	9	12	18	24	30		
Color y apariencia (cristalino, compacto, blanco)	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	TBT <sup>b</sup>	TBT	TBT		
Tiempo de reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)	5 s	5 s	8 s	10 s	5 s	TBT	TBT	TBT		
Titulación de Infectividad de Varicela <sup>d</sup> (≥ 29900 UFP/mL) <sup>e</sup>	69000	63200	69600	70700	64800	TBT	TBT	TBT		
Humedad (≤ 4.6%) <sup>f</sup>	2.5%	2.7%	3.1%	2.8%	2.5%	TBT	TBT	TBT		
pH (6.4 a 7.2)	6.9	NT <sup>g</sup>	6.9	NT	6.9	TBT	TBT	TBT		
Esterilidad (Sin crecimiento)	Sin crecimiento	NT	NT	NT	NT	NT	NT	TBT		
Seguridad General - Ratón y Guinea Cerdo (Sin muerte, pérdida de peso, o respuesta no específica para, o esperada del producto)	Conforme	NT	NF	NT	NT	NT	NT	TBT		

<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-0 meses a -70°C antes de la prueba.

<sup>b</sup> TBT = A ser evaluado.

<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución es determinado usando el ensayo de restauración.

<sup>d</sup> Los resultados de la titulación de infectividad de varicela son las medias geométricas de ocho o más réplicas, excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica se calibró con el Estándar de Referencia Lote 0501130.

<sup>e</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

<sup>f</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de humedad requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales.

<sup>g</sup> NT = No evaluado. La prueba no es requerida en este punto de tiempo.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farmi ELIZABET RIVAS  
Apoderada

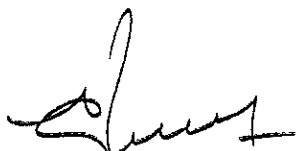
Farm. María Natalia Riasco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744







# Datos de estabilidad del Granel

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Rlesco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744



### Estabilidad del Granel

Los estudios de estabilidad a largo plazo de seis lotes de granel final de varicela han sido iniciados a -70°C (-80 a -60°C). Los lotes 2123701, 2123704 y 2123705 fueron elaborados en el Edificio 62, y los lotes 2122848, 2122915 y 2123010 fueron elaborados en el Edificio 12 en las instalaciones de West Point de Merck & Co., Inc. Los resultados disponibles actualmente para estos lotes de graneles se proveen desde la Tabla 1 hasta la tabla 6. Todos los resultados cumplen con las especificaciones pre-establecidas. Los estudios continuarán por un mínimo de 6 años.

**Tabla 1: Resumen de los Resultados de estabilidad a largo plazo a -70°C para el Lote de Granel final 2123701**

Prueba (Especificaciones)	Intervalo (Años)							
	Inicial	8 meses	1	2	3	4	5	6 <sup>e</sup>
Titulación de Infectividad de Variceia <sup>a</sup> (≥109.029 UFP <sup>b</sup> /mL)	227.900	265.600	205.200	TBT <sup>c</sup>	TBT	TBT	TBT	TBT
Esterilidad (No crecimiento microbiológico observado)	No Crecimiento	NR <sup>d</sup>	No Crecimiento	TBT	NR	TBT	NR	TBT

<sup>a</sup> Los resultados de la Titulación de Infectividad de Varicela son medias geométricas de 8 o más réplicas.

<sup>b</sup> UFP = Unidades Formadoras de Placa.

<sup>c</sup> TBT = A ser evaluado en un intervalo futuro.

<sup>d</sup> NR = No se requiere evaluación en este intervalo.

<sup>e</sup> Pruebas en intervalos de tiempo adicionales luego de los 6 años podrían ser llevados a cabo para respaldar una extensión de la fecha de caducidad.

**Tabla 2: Resumen de los Resultados de estabilidad a largo plazo a -70°C para el Lote de Granel final 2123704**

Prueba (Especificaciones)	Intervalo (Años)							
	Inicial	7 meses	1	2	3	4	5	6 <sup>e</sup>
Titulación de Infectividad de Varicela <sup>a</sup> (≥109.029 UFP <sup>b</sup> /mL)	387.900	256.200	349.000	TBT <sup>c</sup>	TBT	TBT	TBT	TBT
Esterilidad (No crecimiento microbiológico observado)	No Crecimiento	NR <sup>d</sup>	No Crecimiento	TBT	NR	TBT	NR	TBT

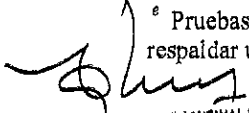
<sup>a</sup> Los resultados de la Titulación de Infectividad de Varicela son medias geométricas de 8 o más réplicas.

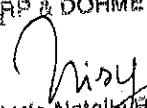
<sup>b</sup> UFP = Unidades Formadoras de Placa.

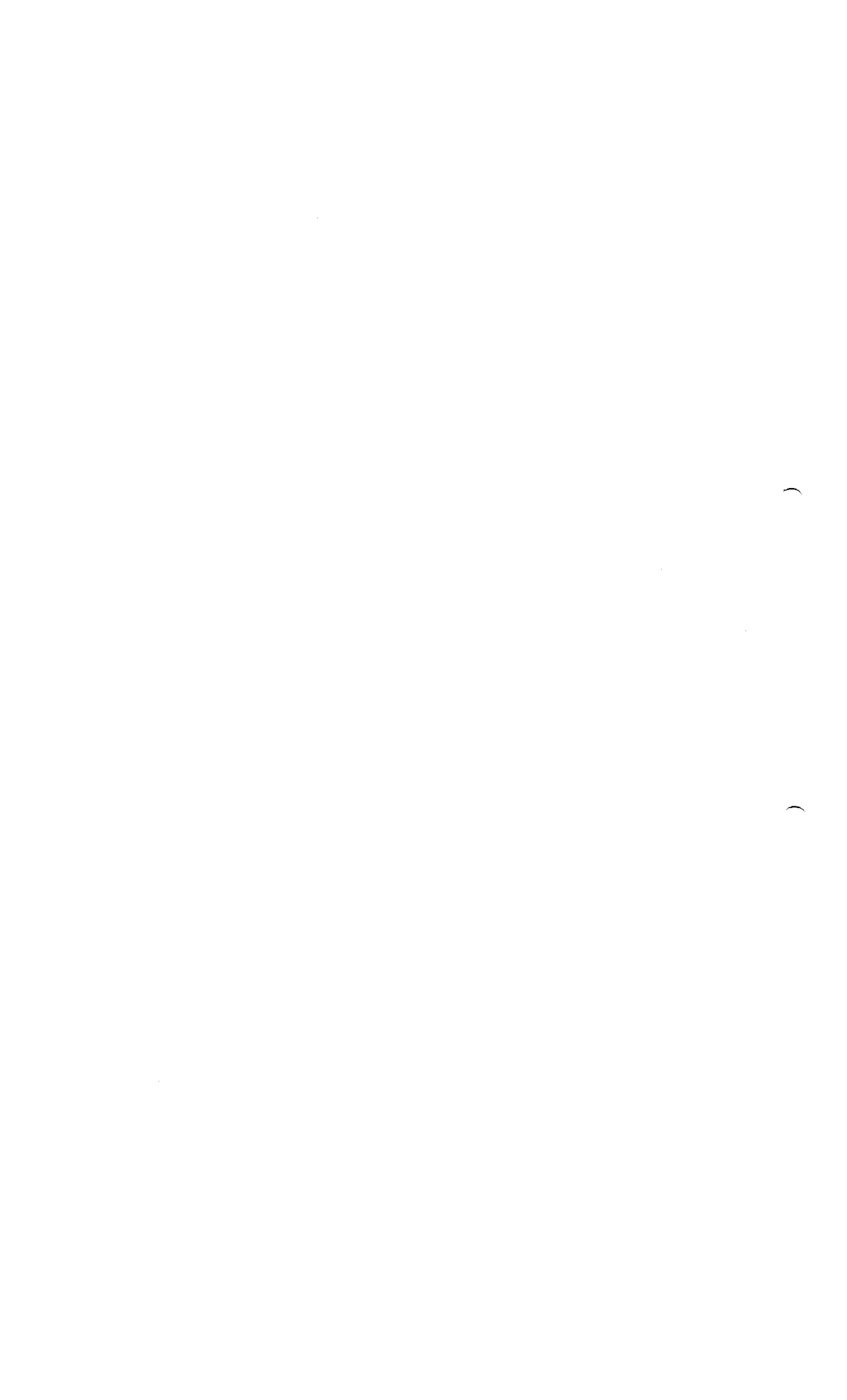
<sup>c</sup> TBT = A ser evaluado en un intervalo futuro.

<sup>d</sup> NR = No se requiere evaluación en este intervalo.

<sup>e</sup> Pruebas en intervalos de tiempo adicionales luego de los 6 años podrían ser llevados a cabo para respaldar una extensión de la fecha de caducidad.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
Farm. Maria Natalia Hiesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744



**Tabla 3: Resumen de los Resultados de estabilidad a largo plazo a -70°C para el Lote de Granel final 2123705**

Prueba (Especificaciones)	Intervalo (Años)							
	Inicial	7 meses	1	2	3	4	5	6 <sup>c</sup>
Titulación de Infectividad de Varicela <sup>a</sup> (≥109.029 UFP <sup>b</sup> /mL)	431.200	375.100	387.700	TBT <sup>c</sup>	TBT	TBT	TBT	TBT
Esterilidad (No crecimiento microbiológico observado)	No Crecimiento	NR <sup>d</sup>	No Crecimiento	TBT	NR	TBT	NR	TBT

<sup>a</sup> Los resultados de la Titulación de Infectividad de Varicela son medias geométricas de 8 o más réplicas.

<sup>b</sup> UFP = Unidades Formadoras de Placa.

<sup>c</sup> TBT = A ser evaluado en un intervalo futuro.

<sup>d</sup> NR = No se requiere evaluación en este intervalo.

<sup>e</sup> Pruebas en intervalos de tiempo adicionales luego de los 6 años podrían ser llevados a cabo para respaldar una extensión de la fecha de caducidad.

**Tabla 4: Resumen de los Resultados de estabilidad a largo plazo a -70°C para el Lote de Granel final 2122848**

Prueba (Especificaciones)	Intervalo (Años)								
	Inicial	3 meses	6 meses	1	2	3	4	5	6 <sup>e</sup>
Titulación de Infectividad de Varicela <sup>a</sup> (≥109.029 UFP <sup>b</sup> /mL)	342.600	343.100	TBT <sup>c</sup>	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT
Esterilidad (No crecimiento microbiológico observado)	No Crecimiento	NR <sup>d</sup>	NR	NR	TBT	NR	TBT	NR	TBT

<sup>a</sup> Los resultados de la Titulación de Infectividad de Varicela son medias geométricas de 8 o más réplicas. La especificación de estabilidad se basa en la pérdida estimada de potencia de un paso adicional de congelamiento/descongelamiento restado de la especificación de mínima potencia de liberación. El límite es provisional basado en los datos disponibles de pérdida en congelamiento/descongelamiento.

<sup>b</sup> UFP = Unidades Formadoras de Placa.

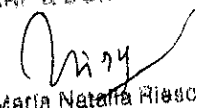
<sup>c</sup> TBT = A ser evaluado en un intervalo futuro.

<sup>d</sup> NR = No se requiere evaluación en este intervalo.

<sup>e</sup> Pruebas en intervalos de tiempo adicionales luego de los 6 años podrían ser llevados a cabo para respaldar una extensión de la fecha de caducidad.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. Maria Natalia Riasco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14742



**Tabla 5: Resumen de los Resultados de estabilidad a largo plazo a -70°C para el Lote de Granel final 2122915**

Prueba (Especificaciones)	Intervalo (Años)								
	Inicial	3 meses	6 meses	1	2	3	4	5	6 <sup>e</sup>
Titulación de Infectividad de Varicela <sup>a</sup> (≥109.029 UFP <sup>b</sup> /mL)	270.600	276.200	TBT <sup>c</sup>	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT
Esterilidad (No crecimiento microbiológico observado)	No Crecimiento	NR <sup>d</sup>	NR	NR	TBT	NR	TBT	NR	TBT

<sup>a</sup> Los resultados de la Titulación de Infectividad de Varicela son medias geométricas de 8 o más réplicas.

<sup>b</sup> UFP = Unidades Formadoras de Placa.

<sup>c</sup> TBT = A ser evaluado en un intervalo futuro.

<sup>d</sup> NR = No se requiere evaluación en este intervalo.

<sup>e</sup> Pruebas en intervalos de tiempo adicionales luego de los 6 años podrían ser llevados a cabo para respaldar una extensión de la fecha de caducidad.

**Tabla 6: Resumen de los Resultados de estabilidad a largo plazo a -70°C para el Lote de Granel final 2123010**

Prueba (Especificaciones)	Intervalo (Años)								
	Inicial	3 meses	6 meses	1	2	3	4	5	6 <sup>e</sup>
Titulación de Infectividad de Varicela <sup>a</sup> (≥109.029 UFP <sup>b</sup> /mL)	245.500	249.000	TBT <sup>c</sup>	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT
Esterilidad (No crecimiento microbiológico observado)	No Crecimiento	NR <sup>d</sup>	NR	NR	TBT	NR	TBT	NR	TBT

<sup>a</sup> Los resultados de la Titulación de Infectividad de Varicela son medias geométricas de 8 o más réplicas.

<sup>b</sup> UFP = Unidades Formadoras de Placa.

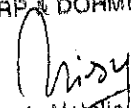
<sup>c</sup> TBT = A ser evaluado en un intervalo futuro.

<sup>d</sup> NR = No se requiere evaluación en este intervalo.

<sup>e</sup> Pruebas en intervalos de tiempo adicionales luego de los 6 años podrían ser llevados a cabo para respaldar una extensión de la fecha de caducidad.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

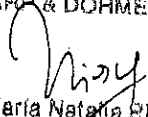
  
Farm. Maria Natalia Riosco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744



# Procedimiento de acondicionamiento y cadena de frío

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm EL ZABÉT RIVAS  
Apoederada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riosco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14740






## Procedimiento de acondicionamiento y Cadena de Frío

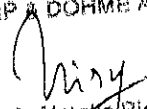
### **Etiquetado, Empaque y Montaje**

Los envases finales sellados, con o sin diluyente, son etiquetados e insertados dentro de cajas con los prospectos para crear los envases comercializados. El número de lote y la fecha de vencimiento se aplican a las etiquetas y a las cajas en este momento. Los envases finales pueden ser mantenidos a  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  por hasta 9 meses antes del empaque. Durante ese período, el producto no etiquetado puede ser también trasladado a  $\leq 8^{\circ}\text{C}$  para su empaque en una instalación internacional de empaque. La fecha de vencimiento se calcula desde la fecha en el que el producto es eliminado del almacenamiento a  $-20^{\circ}\text{C}$  para su empaque. Luego del empaque, la vacuna puede ser almacenada a una temperatura entre  $2$  y  $8^{\circ}\text{C}$  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 empaque, el tiempo que supere dicha cantidad de meses será sustraído de la vida útil permisible entre  $2$  y  $8^{\circ}\text{C}$ .

### **Distribución y Traslado**

Los envases comercializados con las etiquetas aprobadas son almacenados a  $\leq 8^{\circ}\text{C}$  mientras las pruebas de liberación son llevadas a cabo y hasta que son distribuidos al mercado. Los envases aislados y calificados han sido diseñados específicamente para los traslados de la vacuna. Estos envases son usados para transportar la vacuna en todas las etapas de distribución. Estudios de calificación usando estos envases han mostrado que la vacuna se mantiene a  $\leq 8^{\circ}\text{C}$  durante el tiempo permisible para el envío desde el depósito a los centros de cumplimiento de pedido de órdenes y de ahí a los clientes. Alternativamente, camiones refrigerados a  $\leq 8^{\circ}\text{C}$  pueden ser usados para transportar la vacuna desde el depósito hasta los centros de cumplimiento de pedido de órdenes.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744





# Certificado de Análisis

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riecco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 14744

