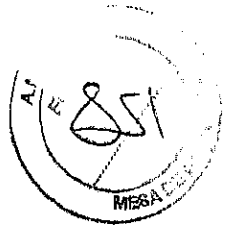




**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.Nº: 1471/06      Página 15 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



Ambas formulaciones se llevan a cabo en el área 128, se llenan en área 127 y posteriormente a través de un túnel de nitrógeno líquido para bajar la temperatura, son transferidas al área 129A donde se encuentran 3 cabinas de liofilización. Esta sala es clase 100 debido a que los viales se transfieren con los tapones parcialmente colocados. Una vez que se finaliza el proceso de liofilización que dura aproximadamente 2 días, los viales son presurizados con argón y tapados dentro del mismo equipo. Los viales se transfieren a una sala de enfriado donde permanecen alrededor de 32 hs y se colocan las tapas de aluminio, y luego se transfieren a la sala de inspección automática por defectos. Dicha sala cuenta con dos equipos dotados con 25 cámaras que chequean tanto los atributos del envase como los del producto. Al momento de la inspección una de las máquinas se hallaba en operación realizando la calibración del equipo con kit de desafío. Las unidades rechazadas son aquellas que el equipo rechaza en dos oportunidades. Una vez que son revisados, los productos se llevan a cámara fría a -20°C. . Ambas formulaciones tanto la freezada como la refrigerada, se almacenan en los depósitos del laboratorio a -20°C. El acondicionamiento secundario se realiza en Merck Sharp & Dohme B.V. Holanda.

**Control de Calidad.** Las operaciones consisten en laboratorio de ensayo de vacunas, laboratorio de ensayos de productos medicinales, servicios de bioterio e inspección a proveedores. Realiza el soporte a las siguientes áreas: producción estéril y no estéril, llenado biológico y liofilizado, inspección de envases estériles, servicios de producción estéril y no estéril, servicios técnicos en operaciones estériles y no estériles, operaciones de barrera, validación etc. Básicamente se realizan ensayos cromatográficos para medir el activo y concentración de conservantes, ensayos de potencia para medir contenido de antígeno, virus, esterilidad y ensayos microbiológicos, ensayos para la evaluación visual de atributos, ensayos in vivo para inocuidad general, programas de estabilidad, soporte técnico para ensayos en línea, etc. Está organizado en los siguientes laboratorios: Microbiología, Esterilidad, Virología y Bioquímicos.

En el laboratorio de Microbiología se realizan los ensayos de potencia de neomicina, ensayos límites microbiológicos, ensayo de micoplasma, ensayo in Vitro para evidencia de micobacterium tuberculosis, ensayo de promoción de crecimiento de medios de cultivo, ensayos de pureza de muestras de fermentaciones bacterianas, ensayo de carga biológica e identificación microbiológica.

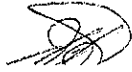
En el laboratorio de esterilidad se realiza el ensayo de esterilidad ya sea por el método de filtración o contacto directo sobre muestras de productos intermedios, granel y envases finales. Se usa sistema de aisladores. Al momento de la recorrida se observan cuatro y 24 transfers.

El laboratorio de Virología (1233) realiza los ensayos de seguridad de tejidos celulares, mantenimiento de líneas celulares, ensayos de potencia, ensayo de efectividad de inactivación, ensayo de seguridad en huevos, ensayo COFAL (promoción de crecimiento, micoplasma). Se observan equipos para la determinación de PCR en gran número, incubadores, freezers, gabinetes de seguridad biológica. En el laboratorio bioquímico se realizan los ensayos in Vitro de potencia, EIA, electroforesis en gel, determinación de proteínas y endotoxinas bacterianas.

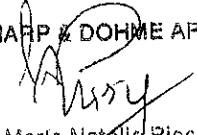
En el laboratorio de ensayos farmacéuticos se realizan los análisis básicos de vacunas entre otros, pH, contenido de aluminio, aspecto, contenido de humedad. Además ensayos de estabilidad, TOC, materias primas, medios de cultivo, ensayo de tamaño de partícula, ensayos de valoración utilizando HPLC o titulaciones potenciométricas, y ensayos de identificación empleando IR cercano.

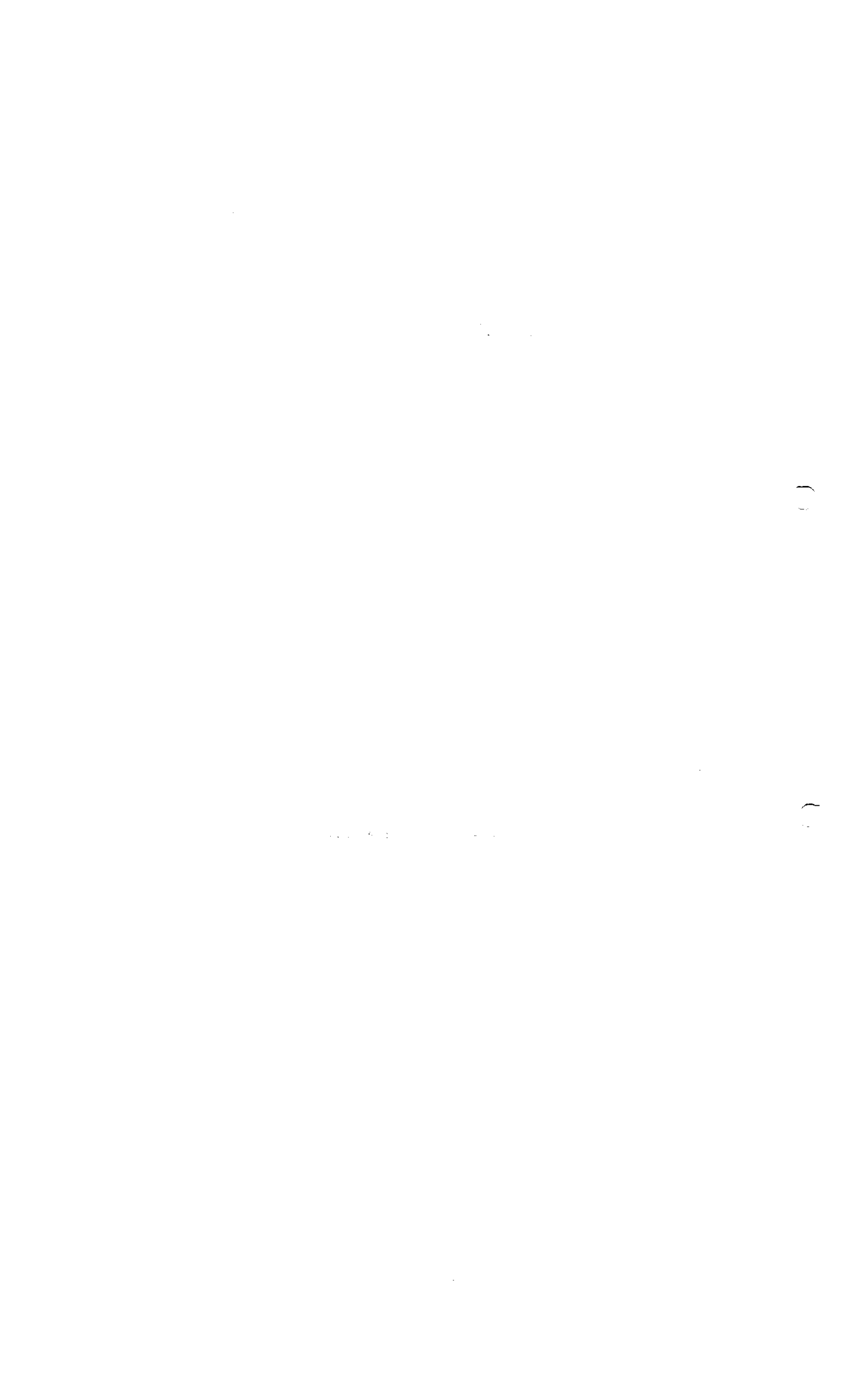
Los servicios de bioterio (Edificio 74) incluyen ensayos in vivo (inocuidad, potencia, inmunogenicidad, toxicidad) en productos biológicos, producción de anticuerpos y tejidos

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 por: ELIZABET RIVAS  
 Ap. Urdade



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
 Farm. María Natalia Riesco  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14744





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.N°: 1471/06      Página 16 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



celulares, programas de mantenimiento y cuidados de los animales. El bioterio no realiza producción de animales, son comprados.  
 En general se observa que los laboratorios están correctamente equipados de acuerdo a las actividades que realizan y se exhibe en cada uno de los equipos calificación y validación vigente. En algunos casos se observan carteles de equipo fuera de servicio.

Muestreo de sustancias químicas (materias primas principios activos y excipientes): Se utiliza el SOP 263SI203X. Se realiza en una instalación dedicada dentro del sector de depósito. El número de muestras requeridas está dado por el sistema RMSL, que indica la cantidad necesaria y su distribución. Las etiquetas de muestreo se generan en el sistema MARC, y las mismas contienen número de lote, código del ítem, descripción, proveedor, número de lote del proveedor, ID del muestreador y fecha del muestreo. El número de contenedores que deben muestrearse está dado por la norma ANZI z.1.4- Nivel general II. El procedimiento refiere a una tabla que indica en función del número de bultos que ingresan la cantidad de muestras a tomar.  
 Se exhibe otra tabla que contiene código de producto, descripción del mismo, tamaño de la muestra, inspección 100 % o ANSI, y cantidad de muestra de retención. El laboratorio realiza test de identidad por NIR durante el muestreo, para aquellos productos incluidos en la validación de la biblioteca de NIR. Los excipientes que forman parte de la formulación se muestrean 100% para identidad excepto para el caso de productos estériles, agentes reductores, agentes oxidantes y los peligrosos. Los medios de cultivo que se compran a proveedores calificados, no se muestrean. Estos vienen acompañados por muestras de menor volumen que son las que se utilizan para los análisis. La identificación de excipientes que forman parte del producto final no se realiza en el 100 % de los bultos Incumplimiento ítem 14.14. Disposición 2819/04.

Muestreo de materiales de empaque: Se utiliza el SOP 263-SI104X. El muestreo también se basa en Normas ANSI Z1.4 que indica muestreo estadístico para inspección de nivel general 2.

**Garantía de Calidad**

Se encuentra a cargo de un Director y un Director Asociado. Se anexa organigrama con listado de personal y funciones asignadas. (ANEXO 10)

**Calificación de áreas:**

Se exhibe "Plan de monitoreo ambiental para áreas y sistemas clasificados" SOP 262-113X. En el mismo se describen los requerimientos para los monitoreos de rutina y su frecuencia, según la clasificación requerida. En el anexo I se observa una tabla con niveles de alerta y alarma para conteo de partículas  $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{ft}^3$  y  $\geq 5.0 \mu\text{m}/\text{ft}^3$  no viables, tanto en condición estática, como dinámica., y para partículas viables. Se observa que el límite de alerta para muestreo de partículas  $\geq 5.0 \mu\text{m}$ , tanto en condición dinámica como estática, en áreas Grado A (clase 100) es de  $6/\text{ft}^3$  ( $216/\text{m}^3$ ) y el mismo límite de alerta se aplica para el muestreo de partículas  $\geq 5.0 \mu\text{m}$ , en condición estática en áreas Grado B.

Se solicita y exhiben datos de muestreos ambientales del área de llenado de viales ( edificio 38, area 110) para producto Gardasil realizados durante la campaña de elaboración de junio de 2006. Durante dicha campaña se llenaron 4 lotes (655617 al 655620), uno de los cuales fue enviado a la Argentina (lote 655618). Se observa que en general los datos provenientes de sectores ubicados cerca de las jeringas de llenado, arrojaron valores nulos, pero se obtuvieron esporádicamente valores de 1, 2 y hasta 4 partículas/ $\text{ft}^3$  ( 36, 72 y 144 partículas/  $\text{m}^3$ ), para aquellas partículas cuyo

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
 Farm. María Natalia Rjesco  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14744





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
y Relaciones Sanitarias  
A.N.M.A.T.  
Instituto Nacional de Medicamentos

O.I.N°: 1471/06                      Página 17 de 19  
Fecha: 4 al 8/12/06  
Establecimiento: MERCK & CO INC  
Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
PENNSYLVANIA, USA  
Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
Gardasil, Rotateq, Proquad  
Comisión: PARADELO, Marcela  
DRUCAROFF, María Alejandra




tamaño es  $>5 \mu\text{m}$ . Recuentos similares se observaron durante el día 15/11/2006 para la línea de llenado de Rotateq y para el día 30/11/2006, para llenado de Proquad. **Incumplimiento Disposición ANMAT N° 2819/04, ítem 18.4 Tabla 1**, que indica que para áreas Grado A el número máximo de partículas permitidas  $> 5.0 \mu\text{m} / \text{m}^3$ , tanto en condición de reposo como en operación es 0. Este límite también es el exigido para número máximo de partículas permitidas  $> 5.0 \mu\text{m} / \text{m}^3$  en reposo en áreas grado B  
Las áreas de ambiente controlado no cumplen con la clasificación exigida.

#### Validación de llenado aséptico ( Media Fill)

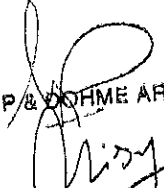
Se realiza para las líneas de llenado aséptico del edificio 29, test de media fill 2 veces por año. Cada ensayo se realiza bajo las peores condiciones de llenado, utilizando la velocidad más lenta y el tamaño de vial más grande. Se utiliza medio TSB. Luego de 14 días de incubación, algunos viales son seleccionados al azar y se los envía para realizar test de promoción de crecimiento. Un vial positivo en 5000 se considera nivel de alerta y 2 o más viales positivos se considera nivel de acción. Si se llenan menos de 5000 viales 1 unidad se considera nivel de acción. Cuando ocurre un nivel de acción, se necesitan 3 desafíos con medio consecutivos para recalificar la línea. Se exhibe última Validación de media fill de línea de viales realizada en diciembre de 2005. Se reproduce el proceso de llenado con dos medios de cultivos, que se incuban a  $32,5 \pm 2,5 \text{ }^\circ\text{C}$ . Se muestrean las partículas del aire en zona de carga de viales, llenado, taponado y salida. También se muestrea con placas rodac el aislador y los guantes. El ensayo se realiza con  $> 5000$  unidades, que en este caso fueron 6278. Como resultado no debe haber contaminación. Nivel de acción  $\geq 1$ . Se realizó test de promoción de crecimiento a los medios utilizados.

Auditoría a Proveedores SOP 283-371. Consta de los siguientes pasos: preparación, agenda, reporte interno, categorías, carta al auditor, lectura de las respuestas y cierre. La frecuencia de la re-auditoría esta basada en los múltiples factores de riesgo (por ejemplo observaciones encontradas y su relativa severidad; diseño de las instalaciones de los proveedores, complejidad de los procesos de los proveedores, grado de cumplimiento del proveedor). El objetivo de la auditoría de calidad es asegurar que las instalaciones auditadas están en cumplimiento con los estándares aplicados y asimismo asegurar la consistencia de la calidad de los productos, sistemas componentes y servicios provistos a la planta. La preparación de la auditoría se basa en los resultados de las auditorías previas y si aplica reportes de auditoría previas realizadas por alguna Agencia Regulatoria. La metodología es enviar en forma previa un cuestionario al proveedor, se evalúan las respuestas al mismo y se acuerda la fecha para una auditoría. Dentro de la agenda de la auditoría como mínimo se realiza la inspección de las instalaciones y la evaluación de su sistema de aseguramiento de la calidad.

Mantenimiento Preventivo SOP 295-100 X. Basado en un sistema informático (EAMS- Enterprise Asset Management System) que describe información general previa necesaria a la performance del mantenimiento preventivo, nociones de seguridad, instrucciones de la documentación a completar, como realizar las inspecciones, reemplazos de partes del equipo y otros trabajos a realizar, calibración/verificación, verificación del funcionamiento de los equipos y registro de las partes que se reemplacen si es aplicable. El programa tiene acceso a tablas que incluye dos categorías datos del instrumento a testear y datos de ensayos de calibración.

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



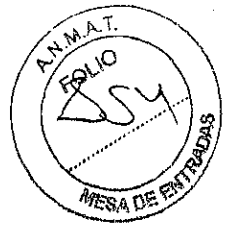
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.N°: 1471/06      Página 18 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



Se exhibe hoja de trabajo para flujo laminar en la cual figura como mantenimiento de rutina el test de fugas, con humo PAO, indicando velocidad del test y concentración de las partículas. Se procede al cambio de filtro si la penetración es mayor a 3%.

Procedimiento de liberación de lotes. Departamento 286. Las responsabilidades de liberación incluyen: revisión del batch record, evaluación de los ensayos versus los estándares de calidad, asegurar la resolución de productos en cuarentena, revisión de las investigaciones y aprobación, preparación de protocolos y submisión, aprobación del CBER y liberación de lote. Durante el proceso de liberación se realiza la identificación de lote a ser evaluado para su liberación, confirmación que los siguientes criterios han sido completados: ensayo de los productos y ambientales, revisión del batch record, cantidad de lote, remoción de productos de cuarentena y la evaluación de la liberación de lote: check list completo de liberación de lote, identificación de las restricciones de liberación, verificar la fecha de vto, enviar protocolo al CBER (si es aplicable), liberación de lote.

**Manejo de residuos**

Cuentan con una guía para el manejo de desechos y disposición manual por grupos basados en las siguientes categorías:

- **Desechos biológicos:** Desechos generados de preparaciones que contienen organismos vivos y sus productos incluyendo vacunas y cultivos. Estos desechos pueden ser infecciosos o no infecciosos.
- **Desechos químicos:** Desechos líquidos o sólidos con contaminación química, incluyendo desechos provenientes de fabricación.
- **Desechos generales:** Desechos que no contienen residuos químicos ni biológicos.
- **Desechos radiactivos:** Desechos contaminados con material radiactivo
- **Reciclables:** Materiales que pueden ser nuevamente utilizados después de un proceso físico o químico que restaure su valor funcional.
- **Reusables:** Materiales que son utilizados nuevamente sin la necesidad de un tratamiento físico o químico.
- **Desechos de desagüe:** Desechos líquidos que cumplen la reglamentación y pueden eliminarse por los desagües.

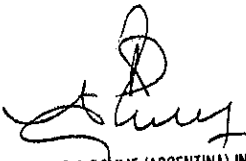
El manejo de residuos se encuentra en un sistema informático que puede ser consultado por todos los empleados.

Los residuos peligrosos se tratan fuera de la planta.


Los residuos no peligrosos se incineran ó compactan en la planta y los resultantes, se envían fuera de ella.

Respecto de los desechos acuosos, hay dos rutas posibles según el edificio de origen. Los efluentes se colectan en tanques dentro de la planta donde se neutraliza el pH, se inactivan y luego se envían a plantas públicas de tratamiento fuera del laboratorio.

Al momento de la Firma del Informe el Laboratorio presentó y se adjuntó al mismo, memo con fecha 8/12/2006, en respuesta a la deficiencia observada en relación al ítem 18.4, que indica que la planta a partir del 31 de diciembre del 2006 se alineará con los límites exigidos en la legislación argentina.

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



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





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.N°: 1471/06      Página 19 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



Para cumplimentar las observaciones indicadas en el Acta, se solicita detallar las materias primas que forman parte de la formulación final de los productos de la referencia, las cuales no se identifican en todos los bultos y presentar la calificación de los proveedores de las mismas. Se indica además que respecto a la calificación de áreas clase 100 deberá presentar documentación que avale el cumplimiento de los nuevos límites alineados con las especificaciones vigentes en la Argentina.

Sin más que agregar, para constancia y de conformidad con el procedimiento seguido, firman al pie de la presente acta, previa lectura de la misma, un original y dos copias de igual tenor y a un solo efecto la farmacéutica Cecilia Campos (DT MSD Argentina), Adriana Jiménez (Coordinador y Apoderada de Asuntos Regulatorios en MSD Argentina) y la comisión actuante, quedando una copia en poder de la empresa.

Bioq Farm. Drucaroff,  
 María Alejandra  
 INAME

Bioq. Farm. Paradelo,  
 Marcela  
 INAME

Jimenez A.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
 Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 12374

ES COPIA DEL ORIGINAL  
 ANDREA SANCHEZ DECKER  
 Dpto. Mesa de Entradas  
 A.N.M.A.T.  
 55:19

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. María Natalia Fiesco  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14744



X 2



**MESA DE ENTRADAS INAME**

Notifíquese al Laboratorio: *MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.*

en relación al expediente 1-0047-0000-001896-07-5

presentado en un Formulario 1.2 5

para el producto: ZOSTAVAX

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 50/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por los siguientes Departamentos del INAME por los motivos que se detallan a continuación:

**DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA**

Forma Farmacéutica: POLVO LIOF INYEC [1]

Métodos de valoración específicos: Debe presentar resultados de estabilidad a tpo real 18 meses de los ensayos realizados sobre producto terminado mantenido a 2-8 °C.

Dr. CARLOS A. CHIALE  
Director  
Instituto Nacional de Medicamentos

-----  
Firma y Sello

**DIRECCION INAME**

Buenos Aires, 6 de Enero de 2010

Comparezca la/el señor Rufo Cruz

a efectos de notificarse del presente firmando de conformidad en el rubro que se indica.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y MEDICAMENTOS

Firma [Signature]

Fecha 12-ENE-10

Firma del agente [Signature]

REAL - INICIO - 1.2

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Av. Del Libertador 1406/10  
B1638BGN Vicente López - Buenos Aires  
Tel. (54-11) 4796-8200



PARA SER AGREGADO AL EXPEDIENTE N° 1-0047-1896-07-5

Buenos Aires, Enero 2010

Señor Director del  
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
Dr. Carlos Chiale  
S \_\_\_\_\_ D.

**ASUNTO: ZOZTAVAX- Contestar corte**

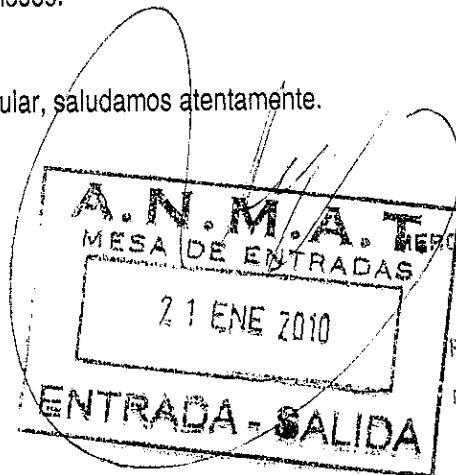
**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.)**, (Legajo N° 6.312), con domicilio real y legal en Avda. Del Libertador 1406/10, Vicente López, Prov. de Buenos Aires, Código 1638, se dirige al Señor Director a los efectos de dar respuesta al requerimiento del Departamento de Microbiología de dicho Instituto, relacionado con el expediente de referencia.

A tal efecto, se adjunta:

- Resultados de estabilidad para tres lotes almacenados entre 2° y 8° C. (traducción al castellano)
- Resultados de estabilidad para tres lotes almacenados entre 2° y 8° C. (Original en ingles)
- Copia legalizada del Certificado de Medicamento emitido por EMEA, donde consta la vida útil de 18 meses.

Sin otro particular, saludamos atentamente.

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



  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm. Maria Natalia Riesco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

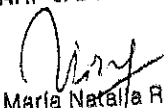




Resultados de Estabilidad  
para lotes de estabilidad  
formal almacenados entre 2°  
y 8 ° C  
(traducción)

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

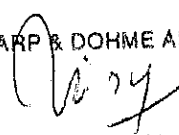


**DATOS DE ESTABILIDAD ZOSTAVAX®**  
**Vacuna de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck.**  
**Resumen**

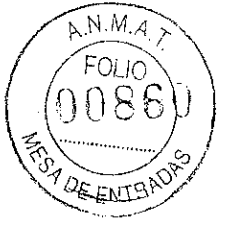


	Lote V211HLS006D001	Lote V211HLS007D001	Lote V211HLS007D002
Descripción de la forma farmacéutica	Polvo (pellet) cristalino, compacto, blanco, liofilizado	Polvo (pellet) cristalino, compacto, blanco, liofilizado	Polvo (pellet) cristalino, compacto, blanco, liofilizado
Descripción del empaque primario	3-ml vidrio tipo I borosilicato USP/Eur Ph	3-ml vidrio tipo I borosilicato USP/Eur Ph	3-ml vidrio tipo I borosilicato USP/Eur Ph
Ingrediente activo y concentración	Vacuna de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck Concentración $\geq 29\ 900$ PUF/mL	Vacuna de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck Concentración $\geq 29\ 900$ PUF/mL	Vacuna de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck Concentración $\geq 29\ 900$ PUF/mL
Tamaño de lote	4060 viales	3754 viales	4038 viales
Nombre el fabricante y país	Merck & Co. , Inc, West point , PA, USA	Merck & Co. , Inc, West point , PA, USA	Merck & Co. , Inc, West point , PA, USA
Tipo de lote	Estudio de estabilidad formal	Estudio de estabilidad formal	Estudio de estabilidad formal
Día de inicio del estudio	15 de febrero 2005	15 de febrero 2005	15 de febrero 2005
Día de finalización del estudio	15 de agosto 2007	15 de agosto 2007	15 de agosto 2007
Condiciones del estudio	2-8 °C	2-8 °C	2-8 °C
Vida útil recomendada	18 meses de 2-8 °C	18 meses de 2-8 °C	18 meses de 2-8 °C
Nombre del laboratorio que conduce el estudio y vida útil recomendada	Merck & Co. , Inc, West point , PA, USA	Merck & Co. , Inc, West point , PA, USA	Merck & Co. , Inc, West point , PA, USA
Conclusiones del estudio y vida útil recomendada	Los ensayos de estabilidad llevados a cabo con los lotes mencionados arriba respaldan un vida útil de 18 meses cuando se almacenan a 2-8 °C		

  
**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC**  
**Farm ELIZABET RIVAS**  
**ApoDERADA**

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





Resultados de Estabilidad para el Lote de Estabilidad Formal de 2004 V211HLS006D001 almacenado entre 2° y 8°C – Parámetros Físicos y Químicos.

Prueba <sup>a</sup> (Especificación)	Resultados entre 2° y 8°C (meses) <sup>b</sup>									
	Resultado Inicial	3	6	9	12	18	24	30		
Color y apariencia (Blanco, compacto, cristalino)	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme		
Tiempo de Reconstitución <sup>d</sup> (≤ 120 s)	5 s	10 s	10 s	10 s	5 s	10 s	5 s	10 s		
Humedad (≤ 4.6%) <sup>e</sup>	3.5%	3.6%	3.6%	3.7%	3.9%	3.7%	3.7%	3.7%		
PH (6.4 a 7.2)	6.8	NT <sup>f</sup>	6.8	NT	6.9	6.8	6.8	6.9		
Esterilidad (Sin crecimiento)	Sin crecimiento	NT	NT	NT	NT	Sin crecimiento	NT	Sin crecimiento		
Seguridad General – Ratón y Guinea Cerdo (Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica para, ni esperada del producto)	Conforme	NT	NT	NT	NT	Conforme	NT	Conforme		

<sup>a</sup> No se presenta la titulación de infectividad de varicela debido al formato de pruebas "agrupadas" para este análisis. Los datos de esta prueba se pueden hallar en la Tabla 3.2.P.8.3-V02111-refr:30].

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

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

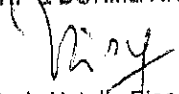
<sup>d</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el análisis de restauración.

<sup>e</sup> Esta especificación es sólo aplicable 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.

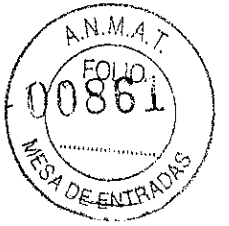
<sup>f</sup> NT: No evaluado. No se requiere esta prueba en este instante de tiempo.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA

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

  
 Farm. María Natalia Riesco  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14734





Resultados de Estabilidad para el Lote de Estabilidad Formal de 2004 V211HLS006D801 Almacenado entre 2° y 8°C  
 Titulación de Infektividad con Varicela.

Prueba (Especificación) Resultados después del Almacenamiento en las Condiciones Indicadas (meses) \*

Prueba de Grupo después de 12 Meses bajo Almacenamiento entre 2° y 8°C		2° y 8°C		2° y 8°C	
Titulación de Infektividad de Varicela <sup>b</sup>	12 meses a -70°C	3 meses entre 2° y 8°C 9 meses a -70°C	6 meses entre 2° y 8°C 6 meses a -70°C	12 meses entre 2° y 8°C 0 meses a -70°C	
	(≥ 15 400 PFU/mL) <sup>c</sup>	43 900 PFU/mL	37 400 PFU/mL	27 500 PFU/mL	27 500 PFU/mL
Prueba de Grupo después de 18 Meses a un Almacenamiento bajo 2° a 8°C					
Titulación de Infektividad de Varicela	18 meses a -70°C	12 meses entre 2° y 8°C 6 meses a -70°C	18 meses entre 2° y 8°C 0 meses a -70°C		
	(≥ 15 400 PFU/mL)	55 100 PFU/mL	39 400 PFU/mL	41 500 PFU/mL	
Prueba de Grupo después de 30 Meses a un Almacenamiento entre 2° y 8°C					
Titulación de Infektividad de Varicela	30 meses a -70°C	18 meses entre 2° y 8°C 12 meses a -70°C	24 meses entre 2° y 8°C 6 meses a -70°C	30 meses entre 2° y 8°C 0 meses a -70°C	
	(≥ 15 400 PFU/mL)	55 000 PFU/mL	33 200 PFU/mL	34 000 PFU/mL	26 500 PFU/mL

<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-13 meses a -70°C antes de la prueba.

<sup>b</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 050/130*.

<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. PFU es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

<sup>d</sup> TBT: A ser evaluado.

MERCK SHARA & DOHME ARGENTINA INC

Farm. María Natalia Plesco  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14734

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





Resultados de Estabilidad para el Lote de Estabilidad Formal de 2005 V211HLS007D001 almacenado entre 2° y 8°C  
 Parámetros Físicos y Químicos.

Prueba <sup>a</sup> (Especificación)	Resultados entre 2° y 8°C (meses) <sup>b</sup>									
	Resultado Inicial	3	6	9	12	18	24	30		
Color y apariencia (Blanco, compacto, cristalino)	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme		
Tiempo de Reconstitución <sup>d</sup> (≤ 120 s)	5 s	10 s	10 s	10 s	5 s	10 s	5 s	10 s		
Humedad (≤ 4.6%) <sup>e</sup>	3.4%	2.7%	2.8%	3.0%	2.9%	2.6%	2.5%	2.8%		
PH (6.4 a 7.2)	7.0	NT <sup>f</sup>	6.9	NT	7.0	6.9	6.9	7.0		
Esterilidad (Sin crecimiento)	Sin crecimiento	NT	NT	NT	NT	Sin crecimiento	NT	Sin crecimiento		
Seguridad General - Raton y Guinea Cerdo (Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica para, ni esperada del producto)	Conforme	NT	NT	NT	NT	Conforme	NT	Conforme		

<sup>a</sup> No se presenta la titulación de infectividad de varicela debido al formato de pruebas "agrupadas" para este análisis. Los datos de esta prueba se pueden hallar en la [Tabla 3.2.P.8.3-V0211-refr:32].

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

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

<sup>d</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el análisis de restauración.

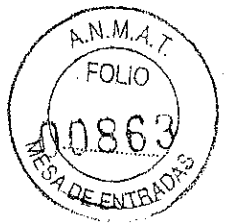
<sup>e</sup> Esta especificación es sólo aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de humedad requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales.

<sup>f</sup> NT: No evaluado. No se requiere esta prueba en este instante de tiempo.

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

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm EL ZABET RIVAS  
 Apoderada





Resultados de Estabilidad para el Lote de Estabilidad Formal de 2005 V211HLS007D001 Almacenado entre 2° y 8°C  
 Titulación de Infektividad con Varicela.

Prueba (Especificación) Resultados después del Almacenamiento en las Condiciones Indicadas (meses)<sup>a</sup>

Prueba de Grupo después de 12 Meses bajo Almacenamiento entre 2° y 8°C			
Titulación de Infektividad de Varicela <sup>b</sup>	12 meses a -70°C	3 meses entre 2° y 8°C 9 meses a -70°C	6 meses entre 2° y 8°C 6 meses a -70°C
(≥ 26 500 PFU/mL) <sup>c</sup>	69 900 PFU/mL	51 700 PFU/mL	45 800 PFU/mL

Prueba de Grupo después de 18 Meses a un Almacenamiento bajo 2° a 8°C

Titulación de Infektividad de Varicela	18 meses a -70°C	12 meses entre 2° y 8°C 6 meses a -70°C	18 meses entre 2° y 8°C 0 meses a -70°C
(≥ 26 500 PFU/mL)	67 500 PFU/mL	51 600 PFU/mL	40 000 PFU/mL

Prueba de Grupo después de 30 Meses a un Almacenamiento entre 2° y 8°C

Titulación de Infektividad de Varicela	30 meses a -70°C	18 meses entre 2° y 8°C 12 meses a -70°C	24 meses entre 2° y 8°C 6 meses a -70°C
(≥ 26 500 PFU/mL)	67 000 PFU/mL	57 800 PFU/mL	46 500 PFU/mL

<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-12 meses a -70°C antes de la prueba.

<sup>b</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 *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. PFU es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.

<sup>d</sup> TBT: A ser evaluado.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. María Natallá Riesco  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA NACIONAL 14744

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





Resultados de Estabilidad para el Lote de Estabilidad Formal de 2005 V211HLS007D002 almacenado entre 2° y 8°C -  
Parámetros Físicos y Químicos.

Prueba <sup>a</sup> (Especificación)	Resultados entre 2° y 8°C (meses) <sup>b</sup>									
	Resultado Inicial	3	6	9	12	18	24	30		
Color y apariencia (Blanco, compacto, cristalino)	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme		
Tiempo de Reconstitución <sup>d</sup> (≤ 120 s)	5 s	10 s	10 s	10 s	5 s	10 s	5 s	10 s		
Humedad (≤ 4.6%) <sup>e</sup>	2.6%	2.5%	2.6%	2.4%	2.9%	2.8%	2.4%	2.9%		
PH (6.4 a 7.2)	7.0	NT <sup>f</sup>	7.0	NT	7.0	6.9	7.0	7.0		
Esterilidad (Sin crecimiento)	Sin crecimiento	NT	NT	NT	NT	Sin crecimiento	NT	Sin crecimiento		
Seguridad General – Ratón y Guinea Cerdo (Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica para ni esperada del producto)	Conforme	NT	NT	NT	NT	Conforme	NT	Conforme		

<sup>a</sup> No se presenta la titulación de infectividad de varicela debido al formato de pruebas "agrupadas" para este análisis. Los datos de esta prueba se pueden hallar en la Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr-341.

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

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

<sup>d</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el análisis de restauración.

<sup>e</sup> Esta especificación es sólo aplicable 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>f</sup> NT: No evaluado. No se requiere esta prueba en este instante de tiempo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

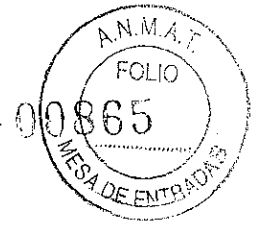
*Nisy*

Farm. María Natalia Rivasco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 18744

*Elmer*

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

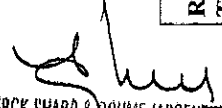




Resultados de Estabilidad para el Lote de Estabilidad Formal de 2005 V211HLS007D002 Almacenado entre 2° y 8°C - Titulación de Infektividad con Varicela.			
Prueba (Especificación)	Resultados después del Almacenamiento en las Condiciones Indicadas (meses) <sup>a</sup>		
<b>Prueba de Grupo después de 12 Meses bajo Almacenamiento entre 2° y 8°C</b>			
Titulación de Infektividad de Varicela <sup>b</sup> (≥ 40 000 PFU/mL) <sup>c</sup>	12 meses a -70°C	3 meses entre 2° y 8°C 9 meses a -70°C	6 meses entre 2° y 8°C 6 meses a -70°C
	89 500 PFU/mL	101 000 PFU/mL	90 800 PFU/mL
<b>Prueba de Grupo después de 18 Meses a un Almacenamiento bajo 2° a 8°C</b>			
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 40 000 PFU/mL)	18 meses a -70°C	12 meses entre 2° y 8°C 6 meses a -70°C	18 meses entre 2° y 8°C 0 meses a -70°C
	93 300 PFU/mL	82 500 PFU/mL	83 900 PFU/mL
<b>Prueba de Grupo después de 30 Meses a un Almacenamiento entre 2° y 8°C</b>			
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 40 000 PFU/mL)	30 meses a -70°C	18 meses entre 2° y 8°C 12 meses a -70°C	24 meses entre 2° y 8°C 6 meses a -70°C
	105 000 PFU/mL	79 400 PFU/mL	71 600 PFU/mL

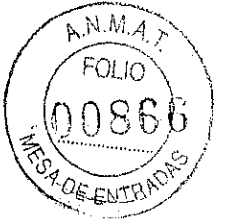
<sup>a</sup> Cada muestra fue retirada de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo durante 0-13 meses a -70°C antes de la prueba.  
<sup>b</sup> Los resultados de la titulación de infektividad de varicela son las medias geométricas de ocho o más réplicas, excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica se calibró con el *Estándar de Referencia Lote 0501130*.

<sup>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. PFU es la abreviatura de *Unidades Formadoras de Placa*.  
 a-TBIA ser evaluado.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
 Farm. María Natalia Rlesco  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14744





Resultados de Estabilidad de Varicela Para el Lote de Estabilidad del 2004 VZ11HL S006D001 almacenado a temperatura ambiente luego de la reconstitución

Prueba (especificación)	Orientación del vial	Resultado Inicial	Resultado luego del Almacenamiento a temperatura ambiente después de la Reconstitución			
			0.5	(h) <sup>a</sup>		4 <sup>b</sup>
Luego de 0 meses de almacenamiento entre 2 a 8°C						
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 15.400 UFP/mL luego de 0.5 hs) <sup>c</sup>	Invertido	48.300	49.300	36.100	25.600	
	Derecho		49.600	39.800	33.600	
Luego de 12 meses de almacenamiento entre 2 a 8°C						
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 15.400 UFP/mL luego de 0.5 hs)	Invertido	34.700	37.600	NT <sup>d</sup>	NT	
	Derecho		33.900	NT	NT	
Luego de 24 meses de almacenamiento entre 2 a 8°C						
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 15.400 UFP/mL luego de 0.5 hs)	Invertido	TBT <sup>e</sup>	31.400	NT	NT	
	Derecho		30.800	NT	NT	
Luego de 30 meses de almacenamiento (12 meses entre -15 a -25°C, y luego 18 meses entre 2 a 8°C)						
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 15.400 UFP/mL luego de 0.5 hs)	Invertido	TBT	36.300	NT	NT	
	Derecho		32.000	NT	NT	

<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 *Estandar de Referencia Lote 0501130*.

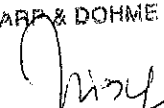
<sup>b</sup> Los intervalos de almacenamiento post-reconstitución a las 2 y 4 horas fueron eliminados del protocolo de estabilidad luego del punto de tiempo inicial (0 meses entre 2 y 8°C).

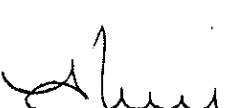
<sup>c</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es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

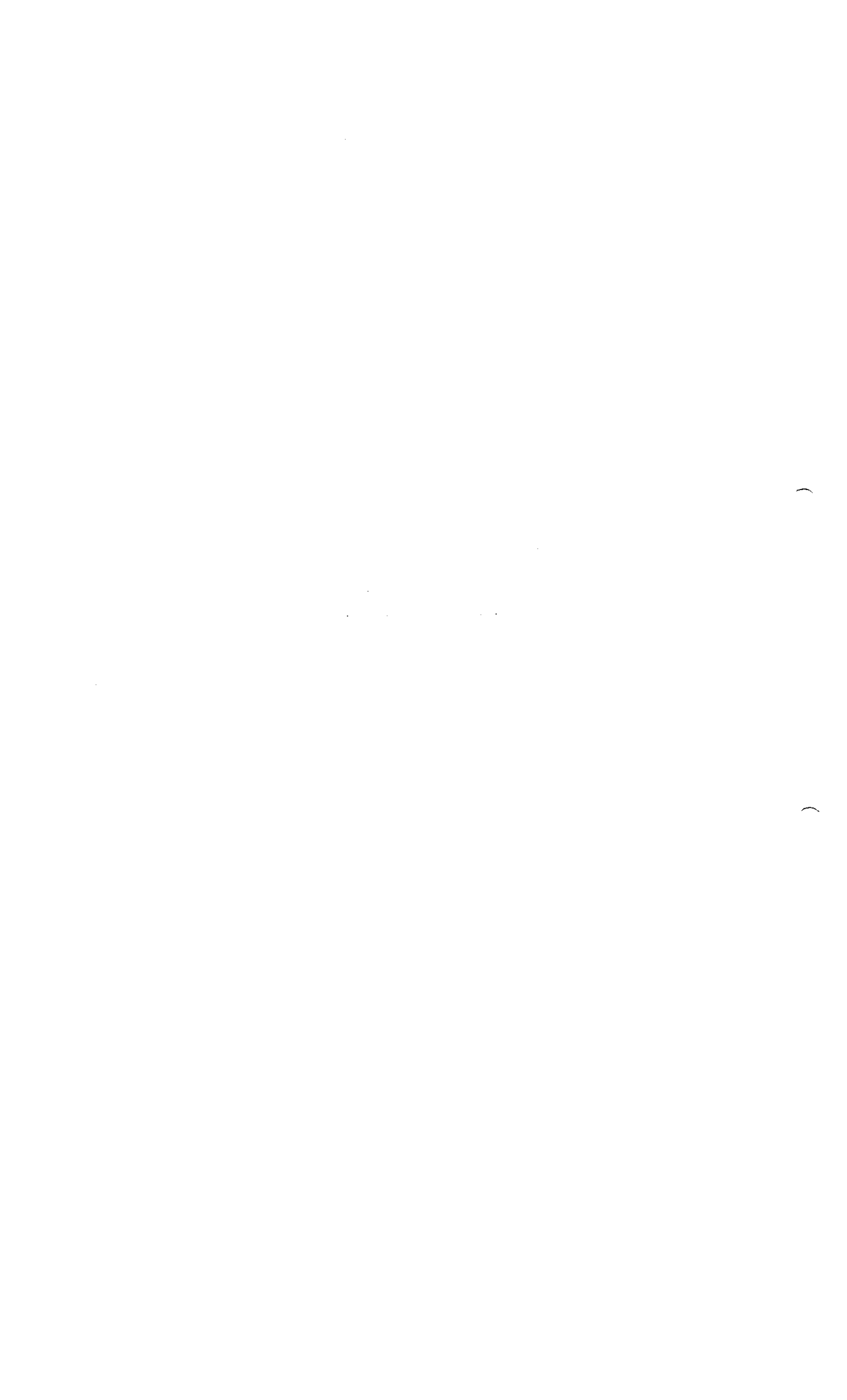
<sup>d</sup> NT = No evaluado. No se requiere evaluación en este punto de tiempo.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apt. 1000





Resultados de Estabilidad de Varicela Para el Lote de Estabilidad Formal del 2005 V211HLS007D001 almacenado a temperatura ambiente luego de la reconstitución

Prueba (especificación)	Orientación del vial	Resultado Inicial <sup>e</sup>	Resultado luego del Almacenamiento a temperatura ambiente después de la Reconstitución		
			0.5 (h) <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>
<b>Luego de 0 meses de almacenamiento entre 2 a 8°C</b>					
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 26.500 UFP/ml luego de 0.5 hs) <sup>c</sup>	Invertido	61.800	59.700	43.200 <sup>d</sup>	35.100
	Derecho		63.900	42.000	27.000
<b>Luego de 12 meses de almacenamiento entre 2 a 8°C</b>					
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 26.500 UFP/ml luego de 0.5 hs)	Invertido	45.800	51.600	NT <sup>e</sup>	NT
	Derecho		44.800	NT	NT
<b>Luego de 24 meses de almacenamiento entre 2 a 8°C</b>					
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 26.500 UFP/ml luego de 0.5 hs)	Invertido	TBT <sup>f</sup>	41.000	NT	NT
	Derecho		40.900	NT	NT
<b>Luego de 30 meses de almacenamiento (12 meses entre -15 a -25°C, y luego 18 meses entre 2 a 8°C)</b>					
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 26.500 UFP/ml luego de 0.5 hs)	Invertido	TBT	40.300	NT	NT
	Derecho		44.100	NT	NT

<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> Los intervalos de almacenamiento post-reconstitución a las 2 y 4 horas fueron eliminados del protocolo de estabilidad luego del punto de tiempo inicial (0 meses entre 2 y 8°C).

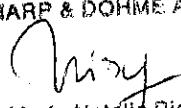
<sup>c</sup> Esta especificación es aplicable sólo al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso del desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es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

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

<sup>e</sup> NT = No evaluado. No se requiere evaluación en este punto de tiempo.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14724

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





Resultados de Estabilidad de Varicela Para el Lote de Estabilidad Formal del 2005 V211HLS007D002 almacenado a temperatura ambiente luego de la reconstitución

Prueba (especificación)	Orientación del vial	Resultado Inicial <sup>a</sup>	Resultado luego del Almacenamiento a temperatura ambiente después de la Reconstitución		
			0.5	(h) <sup>d</sup> 2 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>
<b>Luego de 0 meses de almacenamiento entre 2 a 8°C</b>					
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 40.000 UFP/mL luego de 0.5 hs) <sup>c</sup>	Invertido	118.000	127.000	105.000	61.400
	Derecho		141.000	87.500	77.700 <sup>d</sup>
<b>Luego de 12 meses de almacenamiento entre 2 a 8°C</b>					
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 40.000 UFP/mL luego de 0.5 hs)	Invertido	89.300	101.000	NT <sup>e</sup>	NT
	Derecho		81.600	NT	NT
<b>Luego de 24 meses de almacenamiento entre 2 a 8°C</b>					
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 40.000 UFP/mL luego de 0.5 hs)	Invertido		76.900	NT	NT
	Derecho		76.400	NT	NT
<b>Luego de 30 meses de almacenamiento (12 meses entre -15 a -25°C, y luego 18 meses entre 2 a 8°C)</b>					
Titulación de Infektividad de Varicela (≥ 40.000 UFP/mL luego de 0.5 hs)	Invertido		88.700	NT	NT
	Derecho		78.000	NT	NT

<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> Los intervalos de almacenamiento post-reconstitución a las 2 y 4 horas fueron eliminados del protocolo de estabilidad luego del punto de tiempo inicial (0 meses entre 2 y 8°C).

<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 válidas.

<sup>e</sup> NT = No evaluado. No se requiere evaluación en este punto de tiempo.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

*Mary*  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

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

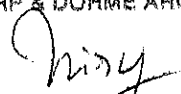




# Resultados de Estabilidad para lotes de estabilidad formal almacenados entre 2° y 8 ° C

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

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

  
Farm. María Natalie Plesco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744





STABILITY DATA FOR ZOSTAVAX™  
Zoster Vaccine Live (Oka/Merck)

	Lot V211HLS006D001	V211HLS007D001	V211HLS007D002
Description of the dosage form	Lyophilized, white, compact crystalline pellet	Lyophilized, white, compact, crystalline pellet	Lyophilized, white, compact, crystalline pellet
Description of the primary packaging material	3-ml borosilicate USP/Ph. Eur. Type I glass	3-ml borosilicate USP/Ph. Eur. Type I glass	3-ml borosilicate USP/Ph. Eur. Type I glass
Active ingredient and concentration	Oka/Merck strain of live, attenuated varicella-zoster virus. Concentration $\geq 29,900$ PFU/mL	Oka/Merck strain of live, attenuated varicella-zoster virus. Concentration $\geq 29,900$ PFU/mL	Oka/Merck strain of live, attenuated varicella-zoster virus. Concentration $\geq 29,900$ PFU/mL
Lot size	4060 vials	3754 vials	4038 vials
Name of the manufacturing lab and country	Merck & Co., Inc, West Point, PA, USA	Merck & Co., Inc, West Point, PA, USA	Merck & Co., Inc, West Point, PA, USA
Lot type	Formal stability study	Formal stability study	Formal stability study
Start date of the study	Feb. 15, 2005	Feb. 15, 2005	Feb. 15, 2005
Finish date of the study	Aug. 15, 2007	Aug. 15, 2007	Aug. 15, 2007
Study conditions	2-8°C	2-8°C	2-8°C
Recommended Shelf Life	18 months at 2-8°C	18 months at 2-8°C	18 months at 2-8°C
Name of the laboratory that conducted the stability study and country where it is located	Merck & Co., Inc, West Point, PA, USA	Merck & Co., Inc, West Point, PA, USA	Merck & Co., Inc, West Point, PA, USA
Conclusions of the study and shelf life recommended	The stability tests carried out on the above mentioned lots support a shelf life of 18 months when stored at 2-8°C.		

Signature:

Date:

28 Nov 2008

Scott Wendler  
Regulatory Administrator, Regulatory & Analytical Sciences - Biologics

Merck Sharp & Dohme Arg. Inc

Farm. Maria Natalia Riesco  
DIRECTORA TECNICA  
INSTITUTO NACIONAL 14744

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc  
Farm ELIZABET RIVAS  
Apoderada





Table 1a  
Stability Results for 2004 Formal Stability Lot V211HL5006D001 Stored at 2 to 8 °C -  
Physical and Chemical Parameters

Test <sup>a</sup> (Specification)	Results at 2 to 8 °C (months) <sup>b</sup>							
	Initial Result	3	6	9	12	18	24	30
Color and Appearance (White, compact, crystalline pellet)	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms
Reconstitution Time <sup>c</sup> (≤20 s)	5 s	10 s	10 s	10 s	5 s	10 s	5 s	10 s
Moisture (≤ 6%) <sup>d</sup>	3.5%	3.6%	3.6%	3.7%	3.9%	3.7%	3.7%	3.7%
pH (6.4 to 7.2)	6.8	NT <sup>e</sup>	6.8	NT	6.9	6.8	6.8	6.9
Sterility (No growth)	No growth	NT	NT	NT	NT	No growth	NT	No growth
General Safety - Mouse and Guinea Pig (No death, weight loss, or response not specific for or expected from the product)	Conforms	NT	NT	NT	NT	Conforms	NT	Conforms

<sup>a</sup> Variella infectivity titration not listed due to "grouped" testing format for this assay. Data from this test can be found in Table 1b.  
<sup>b</sup> Each sample was removed from the stability storage condition and was held for 0-1 months at -70 °C prior to testing.  
<sup>c</sup> Reconstitution time is determined using the restoration assay.  
<sup>d</sup> This specification is applicable to the study in question and does not reflect the requested moisture specification for marketed product. The specification has varied during the course of product development and is reflected in the individual stability protocols.  
<sup>e</sup> NT: Not tested. Test is not required at this timepoint.

Signature:

Date:

28 Mar 2008

Scott Wendler  
Regulatory Administrator, Regulatory & Analytical Sciences - Biologics

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 14724

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

