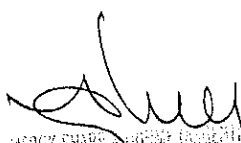


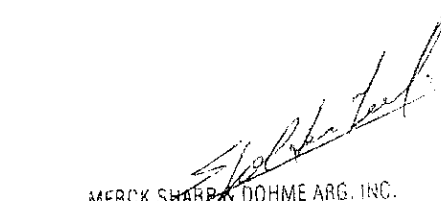


---

Fabricado en E.E.U.U. por:  
**Merck sharp & Dohme Corp.**  
Sumneytown Pike  
West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486

Lote N°:  
Vencimiento:

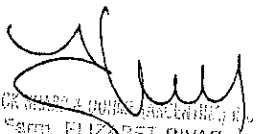
  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm ELIZABET RIVAS  
Apoherada


  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goidental  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

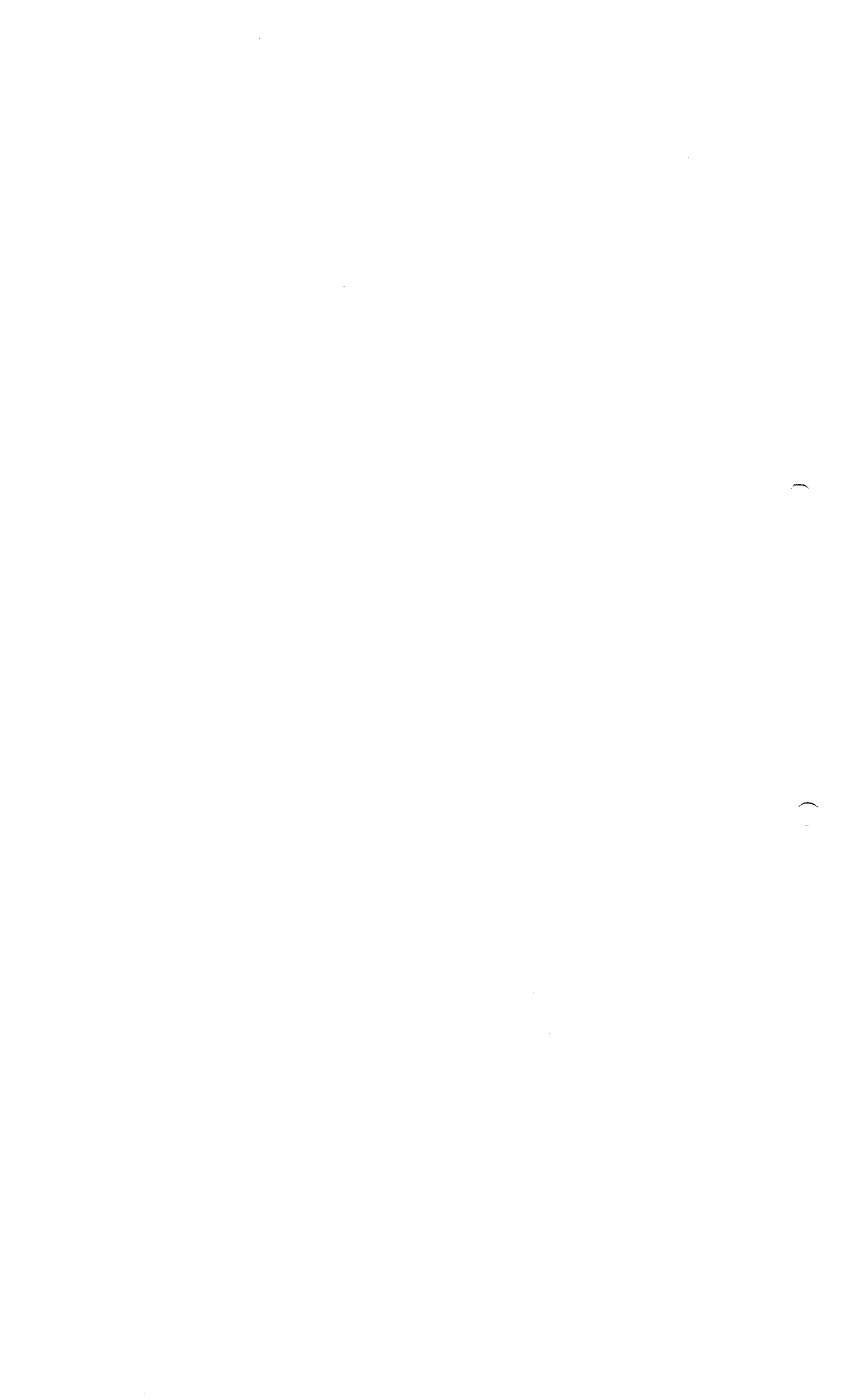




# Disposición 2443 del 12/May/2010

  
MERCER SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.  
Sra. ELIZABET RIVAS  
Apoderada

  
MERCER SHARP & DOHME ARG. INC  
Eduin. Sebastián Darío Goldentur  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15437





"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2443

BUENOS AIRES, 12 MAY 2010

VISTO el Expediente Nro.1-0047-0000-02805-10-7 y agregado Nro.1-0047-0000-04826-10-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;

CONSIDERANDO:

Que por dichas actuaciones se solicita la limitación de la Directora Técnica y la designación del nuevo Director Técnico de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Que la documentación presentada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que el Departamento de Registro ha tomado intervención.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nro.1490/92 y Nro.425/10-

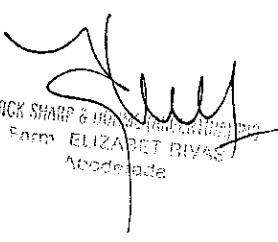
Por ello;

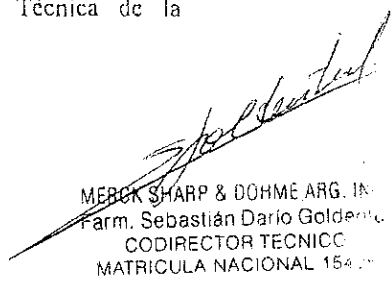
EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICAS

DISPONE:

ARTICULO 1º- Límitese la inscripción de la Farmacéutica Señora MARIA NATALIA RIESCO MURUA, Matrícula Nacional Nro.14744, como Directora Técnica de la

BME

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apodada

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldemich  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 1547





"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2443

firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., con domicilio en la Calle 9 S/ Nro., Parque Industrial Pilar, Ruta 8 Km.60. Partido de Pilar, Provincia de Buenos Aires, a partir del 15 de Marzo de 2010.

ARTICULO 2º- Inscribase al Farmacéutico Señor MIGUEL ANGEL FIORITO, Matrícula Nacional Nro.9172, como Director Técnico de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., con domicilio en el artículo precedente, a partir del 15 de Marzo de 2010.

ARTICULO 3º.- Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia de la presente Disposición, cumplido, remítase a la Dirección de Registro, Fiscalización y Sanidad de Fronteras, a sus efectos. Cumplido, archívese PERMANENTE.-

EXPEDIENTE Nro.1-0047-0000-02805-10-7 y agregado Nro.1-0047-0000-04826-10-2

DISPOSICION Nro.

hf

me

2443

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. ELIZABET ROY S.R.L.  
Aprobada

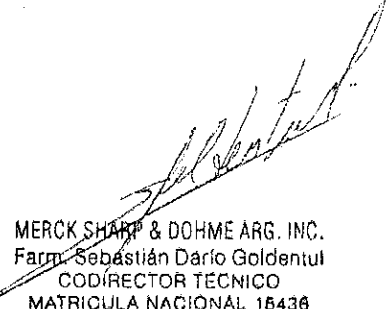
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Dario Golden  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15A





# Disposición N° 3656 del 06/Jul/2010

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. ELIZABET NI  
Apoberada

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 18438





Ministerio de Salud

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.



DISPOSICIÓN Nº 3656

BUENOS AIRES, 06 JUL 2010

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-02764-10-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones se comunica a esta Administración Nacional el cambio de razón social de la firma MERCK SHARP & DOHME Co. Inc. USA, la que en lo sucesivo se denominará MERCK & DOHME CORP elaboradora de las especialidades medicinales M M R II / VACUNA ANTISARAMPIONOSA - ANTIPAROTIDITICA - ANTIRUBEÓLICA DE VIRUS VIVO (INYECTABLE), inscrita bajo el Certificado Nº 33.968 y ZIENAM I.M. 500 mg / IMIPENEM - CILASTATINA SODICA (INYECTABLE), inscrita bajo el Certificado Nº 43.686 y Anexos de Autorización de Modificaciones I a X, cuyo titular actual es la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Que la firma informa el cambio de razón social de sus plantas sitas en: MERCK & Co. Inc., sita en 770 SUMMEYTNW PIKE - WEST POINT- PA 19486; MERCK & Co. Inc., sita en 2778 SOUTH EAST SIDE HIGHWAY - ELKTON - VA 22827, MERCK & Co. Inc., sita en 4633 MERCK ROAD - WILSON - NC 27893 y MERCK & Co. Inc., sita en 126 E LINCOLN AVE. RAHWAY - NJ 07065.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

MARCELO H. [Signature]  
MERC SHARP & DOHME ARG. INC.  
Firm. ELIZABETH BIVIANO  
Apoderada

[Signature]  
1  
MERC SHARP & DOHME ARG. INC.  
Firm. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





Ministerio de Salud

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.



DISPOSICIÓN N° 3656

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fs. 298 A 300 el Departamento de Registro ha tomado la intervención de su competencia en los términos de la Circular ANMAT N° 01/04

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 425/10

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Tómesese conocimiento del cambio de razón social de la firma MERCK SHARP & DOHME Co. Inc. USA, la que en lo sucesivo se denominará MERCK & DOHME CORP elaboradora de las especialidades medicinales M M R II / VACUNA ANTISARAMPIONOSA - ANTIPAROTIDITICA - ANTIRUBEÓLICA DE VIRUS VIVO (INYECTABLE), inscrita bajo el Certificado N° 33.968 y ZIENAM I.M. 500 mg / IMIPENEM - CILASTATINA SODICA (INYECTABLE), inscrita bajo el Certificado N° 43.686 y Anexos de Autorización de Modificaciones I a X , cuyo titular actual es la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





Ministerio de Salud

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.



DISPOSICIÓN N°

3656

ARTICULO 2°.- Tómese conocimiento del cambio de razón social de las plantas de elaboración de la firma MERCK & DOHME CORP, sitas en: MERCK & Co. Inc., sita en 770 SUMMEYTWN PIKE - WEST POINT- PA 19486; MERCK & Co. Inc., sita en 2778 SOUTH EAST SIDE HIGHWAY - ELKTON - VA 22827, MERCK & Co. Inc., sita en 4633 MERCK ROAD - WILSON - NC 27893 y MERCK & Co. Inc., sita en 126 E LINCOLN AVE. RAHWAY - NJ 07065, las que en lo sucesivo se denominarán: MERCK SHARP & DOHM CORP., sita en 770 SUMMEYTWN PIKE - WEST POINT- PA 19486; MERCK SHARP & DOHM CORP., sita en 2778 SOUTH EAST SIDE HIGHWAY - ELKTON - VA 22827, MERCK SHARP & DOHM CORP., sita en 4633 MERCK ROAD - WILSON - NC 27893 y MERCK SHARP & DOHM CORP., sita en 126 E LINCOLN AVE. RAHWAY - NJ 07065.

ARTICULO 3°.- Practíquense las atestaciones correspondientes en los certificados Nros: 33.968 y 43.686, cuando los mismos se presenten acompañados de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- Acéptense los textos de los Anexos de Autorización de modificaciones los cuales pasarán a formar parte integrante de la presente disposición y deberán agregarse a los Certificados Nros.: 50.649, 51.158, 53.353, 50.574, 54.412, 46.461, 53.096, 46.929, 46.210 y 55.106 que figuran en los anexos de Autorización de modificaciones II a X, en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5°.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al

*10072*  
*[Signature]*  
MERCK SHARP & DOHM ARG. INC.  
Farm. ELIZABET RIVERA  
Aprobada

*[Signature]*  
3  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
CÓDIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





Ministerio de Salud

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.



DISPOSICIÓN Nº 3656

interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición; cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-47-000-002764-10-5

DISPOSICION Nº:

3656

cc

*MX*

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.


*[Handwritten signature]*  
MERCCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. ELIZABET BIVAN  
Apud. [illegible]

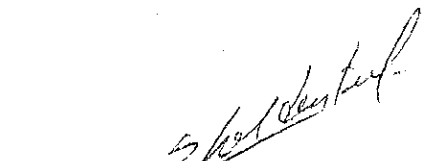
*[Handwritten signature]*  
MERCCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





# Nota de Solicitud de Corrección de la Disposición N° 3656 del 06/Jul/2010

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

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastian Dario Goldentul  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





**PARA SER AGREGADO AL EXPEDIENTE: 1-47-2764-10-5**

Buenos Aires, Julio del 2010

Señor  
Interventor de la Administración Nacional de  
Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica  
**Dr. Carlos A. Chiale**

S \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ D.

**ASUNTO:** Corrección de la Disposición N° 3656

**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 Interventor a los efectos de solicitar ante esa Administración, la corrección de la Disposición N° 3656 del 06 de Julio del 2010.

Por tal motivo, informamos los errores cometidos en la redacción de la disposición:

- Donde dice MERCK & DOHME CORP, debiera decir: MERCK SHARP & DOHME CORP.
- Donde dice SUMMEYTWN PIKE, debiera decir: SUMMEYTOWN PIKE.

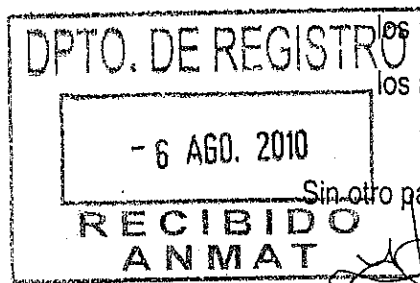
*Sebastian Goldentul*  
SEBASTIAN GOLDENTUL  
Farmaceutico  
M.N. 15436  
Co. Director Técnico  
27/Jul/2010

A tal efecto, adjuntamos la siguiente documentación:

- Copia de la Disposición N° 3656 del 06 de Julio del 2010 junto con los anexos.
- Nota inicial de Solicitud de Aprobación de Cambio de Razón Social.
- Copia de la Disposición N° 3656, y del Anexo I respectivo, con la señalización de

los errores cometidos. Cabe mencionar que los mismos fueron cometidos en todos los anexos.

Sin otro particular, saludamos muy atentamente,



*Elizabet Rivas*  
ELIZABET RIVAS  
Interventora

*Sebastian Goldentul*  
SEBASTIAN GOLDENTUL  
Farmaceutico  
M.N. 15436  
Co. Director Técnico





## 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 150/92, 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 FARMACOLOGIA

Forma Farmacéutica: POLVO LIOF INYEC [1]

IRRITACIONLOCALMSF Justificar la no realización de estudios de irritación in situ (Disp. anmat 6677/10)

TOXAGUDA: Justificar plenamente la no realización de estudios toxicológicos preclínicos (mas allá de lo aportado a fs.447-448) debido a la diferencia de potencia entre varivax y la vacuna que se desea aprobar (Disp. anmat 6677/10)

### De las Composiciones

CEPA OKA/MERK DE VIRUS VIVO ATENUADO DE VARICELA-ZOSTER 19400,00000 UFP

: Aportar test de reactividad biológica de tapones elastoméricos s/USP. De realizarlo en un tercero, convenio con el mismo (lo aportado a fs 935 no corresponde con lo pedido)

019 2010

MARTHA S. RAFFO PALMA  
COORDINADORA TECNICA  
Firma y Sello  
INAME

Tulissi Padrico

12184335

12/1/21

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



Merck Manufacturing Division

**PARA SER AGREGADO AL EXPEDIENTE N° 1-47-1896-07-5**

Buenos Aires, Abril de 2011

Señor  
Interventor de la Administración Nacional de  
Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica  
**Dr. Carlos Chiale**  
S \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ D.

**ASUNTO: Responder corte de plazo**

**PRODUCTO: ZOSTAVAX**

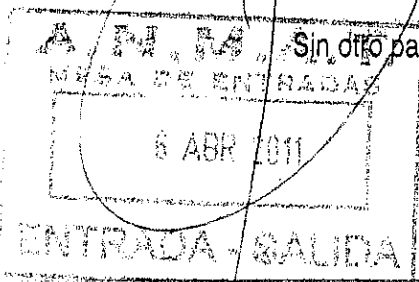
**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.)**, (Legajo N° 6.312), con domicilio real y legal en Avda. Del Libertador 1406/10, Vicente López, Prov. de Buenos Aires, Código 1638, se dirige al Señor Interventor a los efectos de responder al corte de plazo emitido por el INAME.

*A tal efecto, informamos que para evaluar el efecto del contacto del producto con los tapones, se desarrollaron pruebas con Zostavax en los estudios de estabilidad, invirtiendo la orientación de los viales. Los resultados de dichas pruebas son conformes a las especificaciones y no muestran evidencias de interacción entre la vacuna y el tapón.*

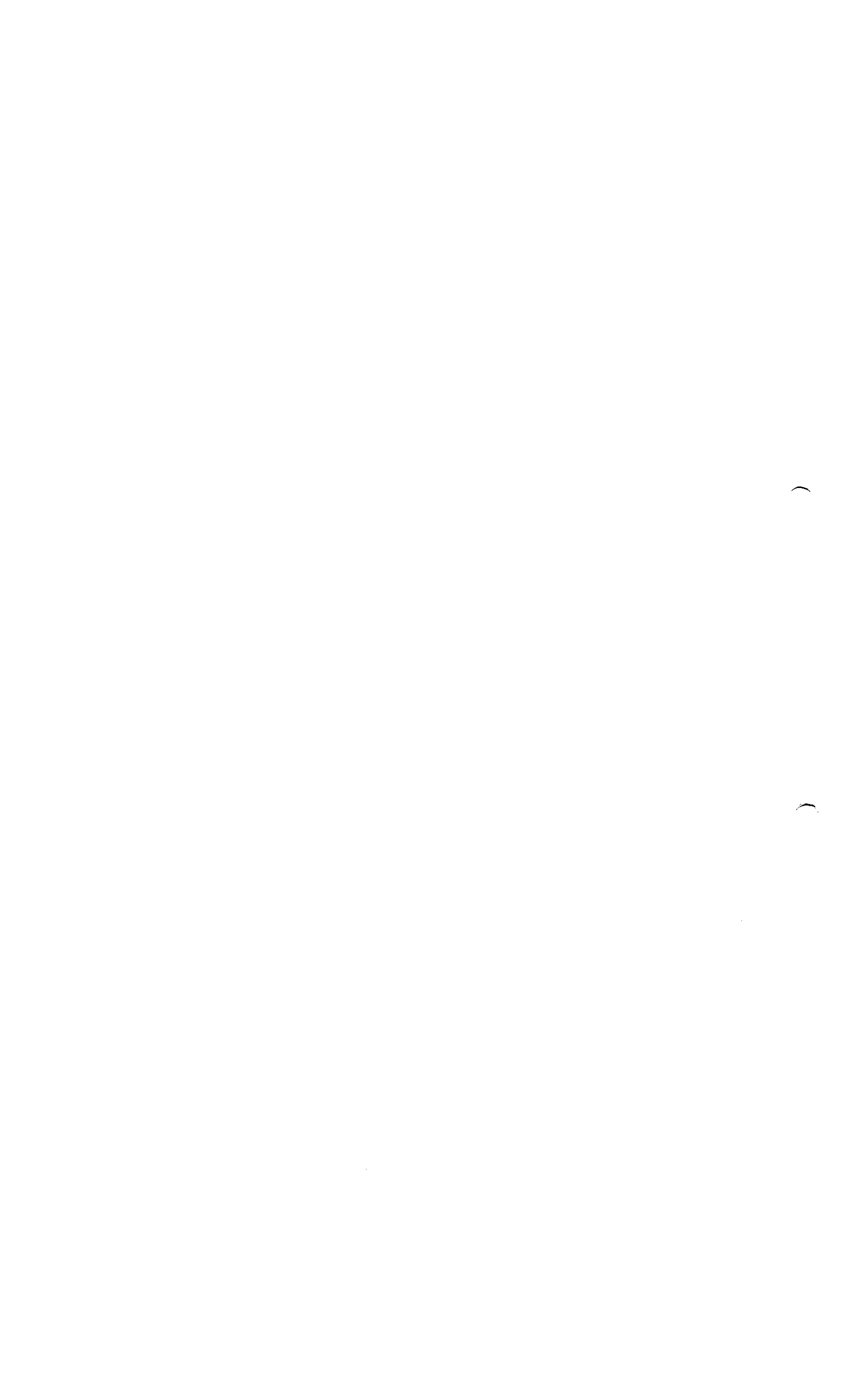
Por el motivo, adjuntamos:

- Datos de estabilidad de la vacuna reconstituida.
- Justificación de la no realización de estudios toxicológicos preclínicos.

Sin otro particular, y a la espera de una resolución favorable, saludamos muy atentamente.




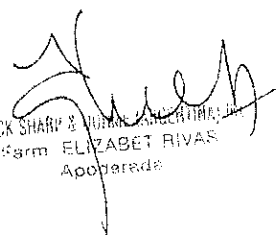
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Firm: Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



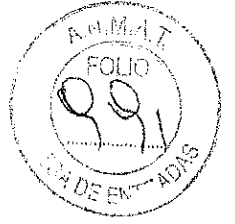


# Datos de estabilidad

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoopareda





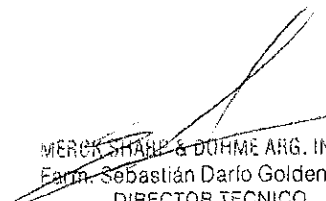
## DATOS DE ESTABILIDAD

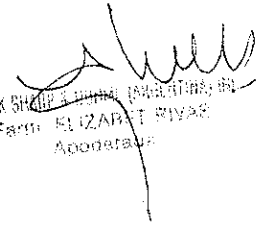
### Almacenamiento a temperatura ambiente luego de la reconstitución

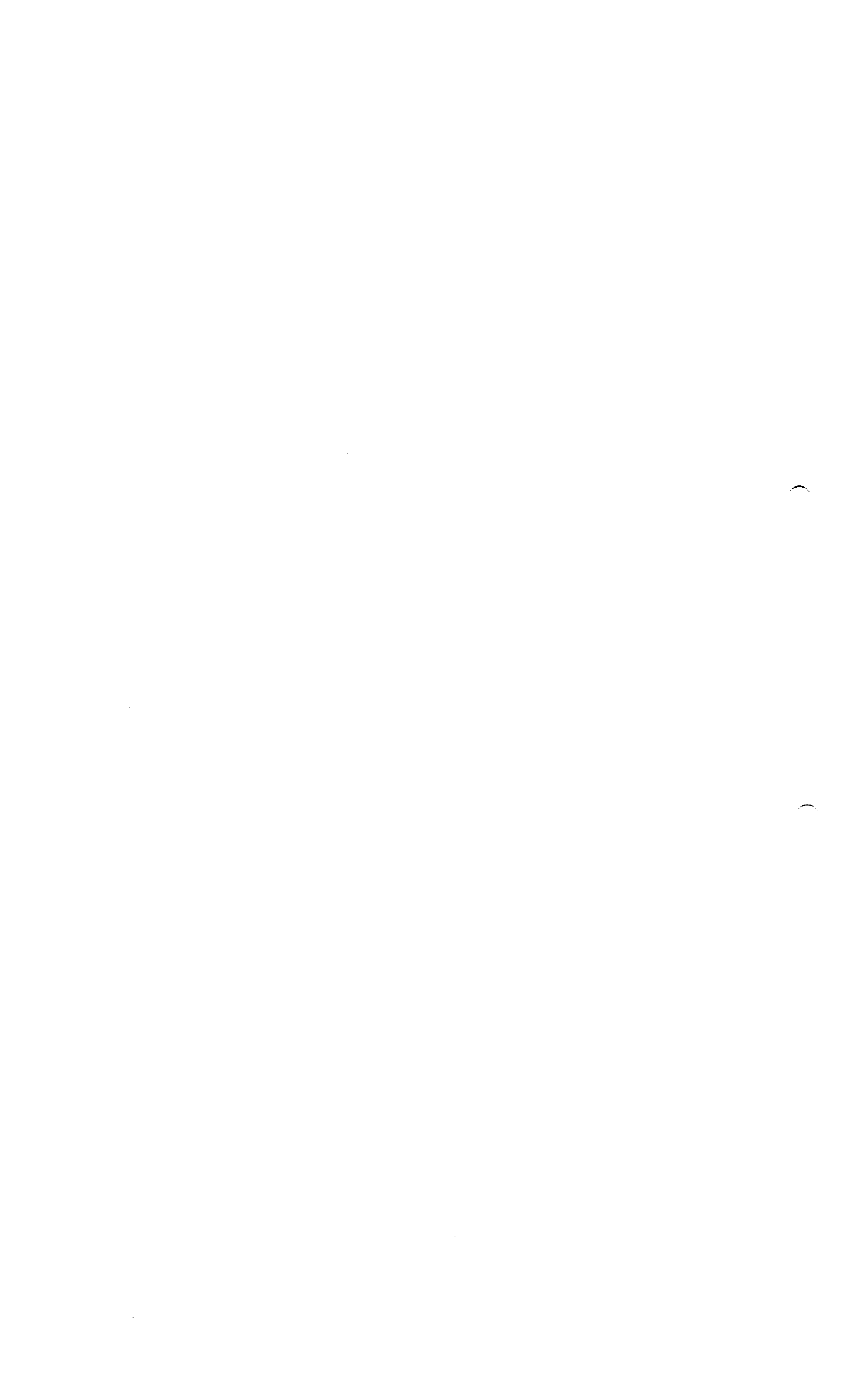
Los estudios de estabilidad con la formulación refrigerada de la vacuna zoster, reconstituida con el diluyente y mantenida a temperatura ambiente (20 a 25°C), fueron llevados a cabo para determinar las pérdidas de potencia en la vacuna zoster que podrían ocurrir durante el uso en la oficina del médico. Estos estudios fueron llevados a cabo en tres lotes de validación de procesos del 2005 (0653723, 0653727 y 0653728), tres lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D001, y V211HLS007D002) y dos lotes de ingeniería del 2005 (ENG055000012 y ENG055000013).

Los resultados de las pruebas para los estudios de los lotes de estabilidad formal e ingeniería fueron obtenidos evaluando tres viales de cada lote e intervalo en múltiples corridas de ensayos. El propósito de este formato era eliminar la variabilidad del ensayo corrida-a-corrída de los análisis de estabilidad. Para los lotes de estabilidad formal e ingeniería, las muestras consistían de dos viales que fueron reconstituidos y almacenados por 30 minutos antes de la evaluación de potencia - un vial vertical (hacia arriba) y el otro invertido - junto con otro tercer vial que fue evaluado inmediatamente luego de la reconstitución. Para los lotes de validación de procesos, un vial era reconstituido y almacenado invertido por 90 minutos, un vial era reconstituido y almacenado invertido por 30 minutos, y un vial era reconstituido y evaluado inmediatamente. No hubo almacenamiento vertical para la evaluación de la potencia luego de la reconstitución de los lotes de validación del proceso.

La evaluación desarrollada en el inicio del estudio de estabilidad formal también incluía pruebas similares de viales almacenados verticalmente e invertidos por 2 y 4 horas luego de la reconstitución. Los resultados de la evaluación de estabilidad formal inicial mostraron una cinética de pérdida no lineal, con una mayor pérdida luego de los 30 minutos iniciales. Dado que el tiempo de almacenamiento máximo permitido de la forma reconstituida es de 30 minutos, los puntos de tiempo a las 2 y 4 horas no fueron incluidos en la prueba subsecuente y no son utilizados en los análisis. Similarmente, dado que la estabilidad reconstituida a los 30 minutos está siendo estimada, y que la inclusión de los datos de validación de proceso al minuto 90 reduciría la velocidad de pérdida

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Fabr. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.R.L.  
Fabr. ELIZABETH RIVAS  
Apodada



estimada para los lotes de la validación del proceso, solamente los datos hasta 30 minutos fueron utilizados en el análisis.

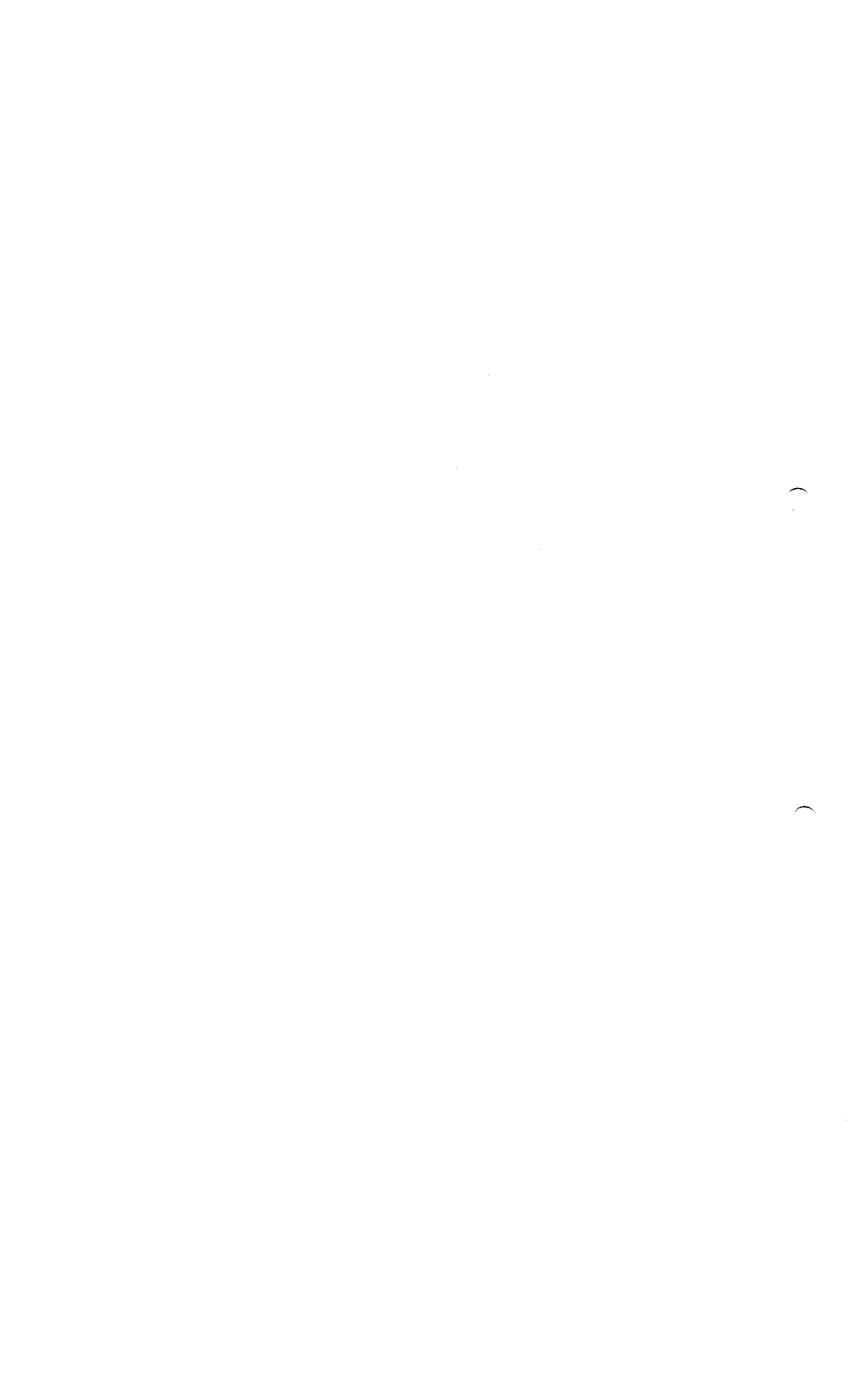


No se detectaron efectos significantes a lo largo del estudio, orientación, intervalo y lote ( $p > 0.05$ ). Se desarrolló la regresión lineal usando las corridas individuales, y se determinó la pendiente agrupada a lo largo de las corridas (lotes e intervalos a  $4^{\circ}\text{C}$ ) con cada corrida teniendo su propia intercepción. La pendiente agrupada de los lotes combinados es  $\ln +0.004407$  UFP por 30 minutos (SE:  $\ln 0.022950$  UFP por 30 minutos). Esto es equivalente a un cambio de aproximadamente  $+0.44\%$  por 30 minutos, con un IC asociado  $\%95$  de  $-3.99\%$  a  $+5.08\%$  por 30 minutos. Tener en cuenta que un valor positivo para la pendiente indica un aumento observado en la potencia a lo largo del tiempo. Dado que el IC  $\%95$  de la tasa de pérdida incluye al cero, el producto no muestra una pérdida de potencia estadísticamente significativa cuando es reconstituido con diluyente y mantenido a temperatura ambiente ( $20$  a  $25^{\circ}\text{C}$ ) por 30 minutos. La tasa de pérdida no puede ser extrapolada a un intervalo de tiempo mayor que 30 minutos debido a cinética aparentes no lineales.

Un resumen de los resultados de la prueba luego de la reconstitución de los tres lotes de validación de proceso 2005 se muestran en las siguientes tablas: [Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr:58], [Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr:59], y [Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr:60]. Resúmenes de las pruebas de potencia luego de la reconstitución de los tres lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 se muestran en las siguientes tablas: [Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr:61], [Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr:62], y [Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr:63]. Resúmenes de las pruebas de potencia luego de la reconstitución de los dos lotes de ingeniería del 2005 se muestran en las siguientes tablas: [Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr:64] y [Tabla 3.2.P.8.3-v0211-refr:65]. Excepto cuando se lo indique, cada resultado de potencia representa una media geométrica de 8 o más réplicas de un punto de tiempo dado. Los datos fueron calibrados usando el lote de Estándar de Referencia 0501130. No se observaron cambios significantes en los parámetros físicos o químicos para ninguno de estos lotes de estudio luego de la reconstitución y almacenamiento a temperatura ambiente por 30 minutos.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. ELIZABETH DIVAS  
Aprobada



**Table 3.2.P.8.3-v0211-refr: 58 Varicella Stability Results for 2005 Process Validation Lot 0653723 Stored at Room Temperature Following Reconstitution**

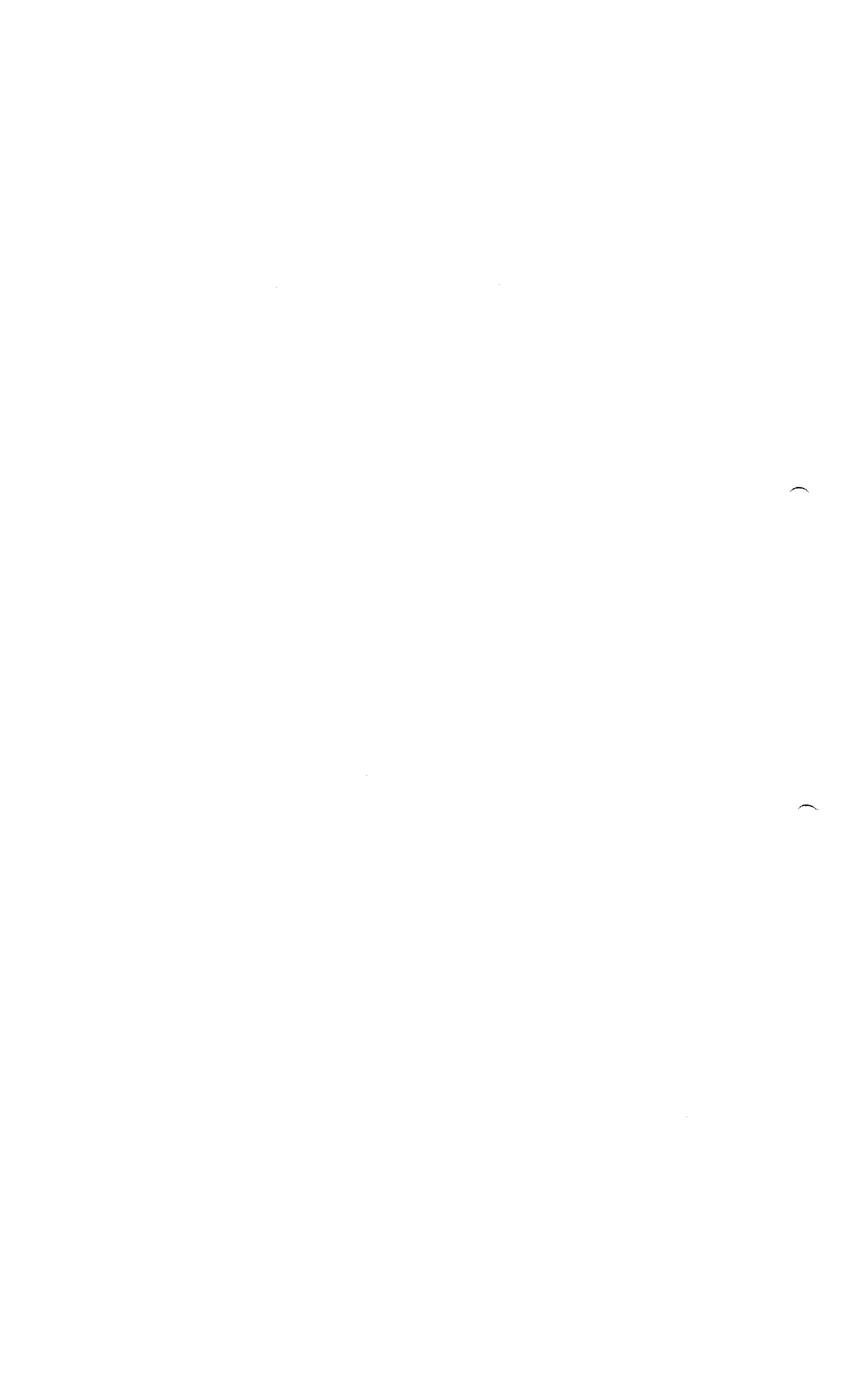
Test (Specification)	Vial Orientation	Initial Result	Result following Storage at Room Temperature Following Reconstitution (h)	
			0.5	1.5
<b>Following 0 months at 2 to 8 °C Storage<sup>a</sup></b>				
<b>Varicella Infectivity Titration</b> ( $\geq 29,900$ PFU/mL after 0.5 h) <sup>b</sup>	Inverted	107,000	96,700	84,900
<b>Color and Appearance</b> (Semi-hazy to translucent, off-white to pale yellow liquid)	Inverted	Conforms	Conforms	Conforms
<b>pH</b> (6.4 to 7.2)	Inverted	6.9	6.9	6.9
<b>Following 12 months at 2 to 8 °C Storage</b>				
<b>Varicella Infectivity Titration</b> ( $\geq 29,900$ PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	81,800	75,200	80,700
<b>Color and Appearance</b> (Semi-hazy to translucent, off-white to pale yellow liquid)	Inverted	Conforms	Conforms	Conforms
<b>pH</b> (6.4 to 7.2)	Inverted	6.9	6.9	6.9
<b>Following 18 months at 2 to 8 °C Storage</b>				
<b>Varicella Infectivity Titration</b> ( $\geq 29,900$ PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	61,800	58,300	62,100
<b>Color and Appearance</b> (Semi-hazy to translucent, off-white to pale yellow liquid)	Inverted	Conforms	Conforms	Conforms
<b>pH</b> (6.4 to 7.2)	Inverted	6.9	6.9	6.9
<b>Following 24 months at 2 to 8 °C Storage</b>				
<b>Varicella Infectivity Titration</b> ( $\geq 29,900$ PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	65,300	58,800	64,600
<b>Color and Appearance</b> (Semi-hazy to translucent, off-white to pale yellow liquid)	Inverted	Conforms	Conforms	Conforms
<b>pH</b> (6.4 to 7.2)	Inverted	6.9	6.9	6.9

<sup>a</sup> Each sample was removed from the stability storage condition and was held for 0–1 months at –70 °C prior to testing.

<sup>b</sup> Varicella infectivity titration results are geometric means of eight or more replicates except when noted.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm Sebastian Darío Goldentul  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA  
 Farm ELIZABETH...  
 1995-1996



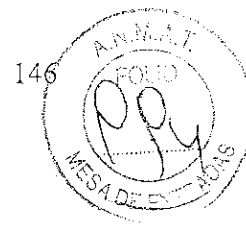


Table 3.2.P.8.3-v0211-refr: 59 Varicella Stability Results for 2005 Process Validation Lot 0653727 Stored at Room Temperature Following Reconstitution

Test (Specification)	Vial Orientation	Initial Result	Result following Storage at Room Temperature Following Reconstitution (h)	
			0.5	1.5
<b>Following 0 months at 2 to 8 °C Storage<sup>a</sup></b>				
Varicella Infectivity Titration ( $\geq 29,900$ PFU/mL after 0.5 h) <sup>b</sup>	Inverted	96,800	108,700	84,300
Color and Appearance (Semi-hazy to translucent, off-white to pale yellow liquid)	Inverted	Conforms	Conforms	Conforms
pH (6.4 to 7.2)	Inverted	6.9	6.9	6.9
<b>Following 12 months at 2 to 8 °C Storage</b>				
Varicella Infectivity Titration ( $\geq 29,900$ PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	87,700	82,100	78,000
Color and Appearance (Semi-hazy to translucent, off-white to pale yellow liquid)	Inverted	Conforms	Conforms	Conforms
pH (6.4 to 7.2)	Inverted	6.9	6.9	6.9
<b>Following 18 months at 2 to 8 °C Storage</b>				
Varicella Infectivity Titration ( $\geq 29,900$ PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	71,500	54,700	61,600
Color and Appearance (Semi-hazy to translucent, off-white to pale yellow liquid)	Inverted	Conforms	Conforms	Conforms
pH (6.4 to 7.2)	Inverted	6.9	6.9	6.9
<b>Following 24 months at 2 to 8 °C Storage</b>				
Varicella Infectivity Titration ( $\geq 29,900$ PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	68,700	66,200	72,900
Color and Appearance (Semi-hazy to translucent, off-white to pale yellow liquid)	Inverted	Conforms	Conforms	Conforms
pH (6.4 to 7.2)	Inverted	6.9	6.9	6.9

<sup>a</sup> Each sample was removed from the stability storage condition and was held for 0–1 months at –70 °C prior to testing.

<sup>b</sup> Varicella infectivity titration results are geometric means of eight or more replicates except when noted.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldentoni  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.  
 Farm. ELIZABETH ROYAL  
 10000000



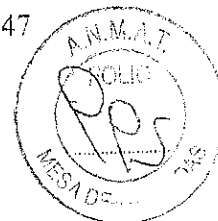


Table 3.2.P.8.3-v0211-refr: 60 Varicella Stability Results for 2005 Process Validation Lot 0653728 Stored at Room Temperature Following Reconstitution

Test (Specification)	Vial Orientation	Initial Result	Result following Storage at Room Temperature Following Reconstitution (h)	
			0.5	1.5
<b>Following 0 months at 2 to 8 °C Storage<sup>a</sup></b>				
Varicella Infectivity Titration ( $\geq 29,900$ PFU/mL after 0.5 h) <sup>b</sup>	Inverted	92,700	115,500	102,600
Color and Appearance (Semi-hazy to translucent, off-white to pale yellow liquid)	Inverted	Conforms	Conforms	Conforms
pH (6.4 to 7.2)	Inverted	6.8	6.8	6.8
<b>Following 12 months at 2 to 8 °C Storage</b>				
Varicella Infectivity Titration ( $\geq 29,900$ PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	75,900	77,000	79,600
Color and Appearance (Semi-hazy to translucent, off-white to pale yellow liquid)	Inverted	Conforms	Conforms	Conforms
pH (6.4 to 7.2)	Inverted	6.8	6.8	6.8
<b>Following 18 months at 2 to 8 °C Storage</b>				
Varicella Infectivity Titration ( $\geq 29,900$ PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	59,100	57,700	49,000
Color and Appearance (Semi-hazy to translucent, off-white to pale yellow liquid)	Inverted	Conforms	Conforms	Conforms
pH (6.4 to 7.2)	Inverted	6.9	6.9	6.9
<b>Following 24 months at 2 to 8 °C Storage</b>				
Varicella Infectivity Titration ( $\geq 29,900$ PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	66,500	63,000	58,300
Color and Appearance (Semi-hazy to translucent, off-white to pale yellow liquid)	Inverted	Conforms	Conforms	Conforms
pH (6.4 to 7.2)	Inverted	6.9	6.9	6.9

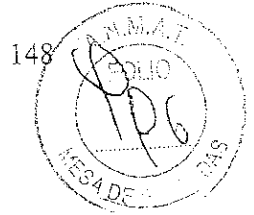
<sup>a</sup> Each sample was removed from the stability storage condition and was held for 0–1 months at –70 °C prior to testing.

<sup>b</sup> Varicella infectivity titration results are geometric means of eight or more replicates except when noted.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Dario Goldentul  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

*[Handwritten Signature]*  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Dario Goldentul  
 DIRECTOR TECNICO





**Table 3.2.P.8.3-v0211-refr: 61 Varicella Stability Results for 2004 Formal Stability Lot V211HLS006D001 Stored at Room Temperature Following Reconstitution**

Test (Specification)	Vial Orientation	Initial Result <sup>a</sup>	Result following Storage at Room Temperature Following Reconstitution (h) <sup>a</sup>		
			0.5	2 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>
<b>Following 0 months at 2 to 8 °C Storage</b>					
Varicella Infectivity Titration (≥15,400 PFU/mL after 0.5 h) <sup>c</sup>	Inverted	48,300	49,300	36,100	25,600
	Upright		49,600	39,800	33,600
<b>Following 12 months at 2 to 8 °C Storage</b>					
Varicella Infectivity Titration (≥15,400 PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	34,700	37,600	NT <sup>d</sup>	NT
	Upright		33,900	NT	NT
<b>Following 24 months at 2 to 8 °C Storage</b>					
Varicella Infectivity Titration (≥15,400 PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	29,200	31,400	NT	NT
	Upright		30,800	NT	NT
<b>Following 30 months (12 months at -15 to -25 °C, then 18 months at 2 to 8 °C) Storage</b>					
Varicella Infectivity Titration (≥15,400 PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	34,600	36,300	NT	NT
	Upright		32,000	NT	NT

<sup>a</sup> Varicella infectivity titration results are geometric means of eight or more replicates except as noted. Each replicate is calibrated to Reference Standard Lot 0501130.

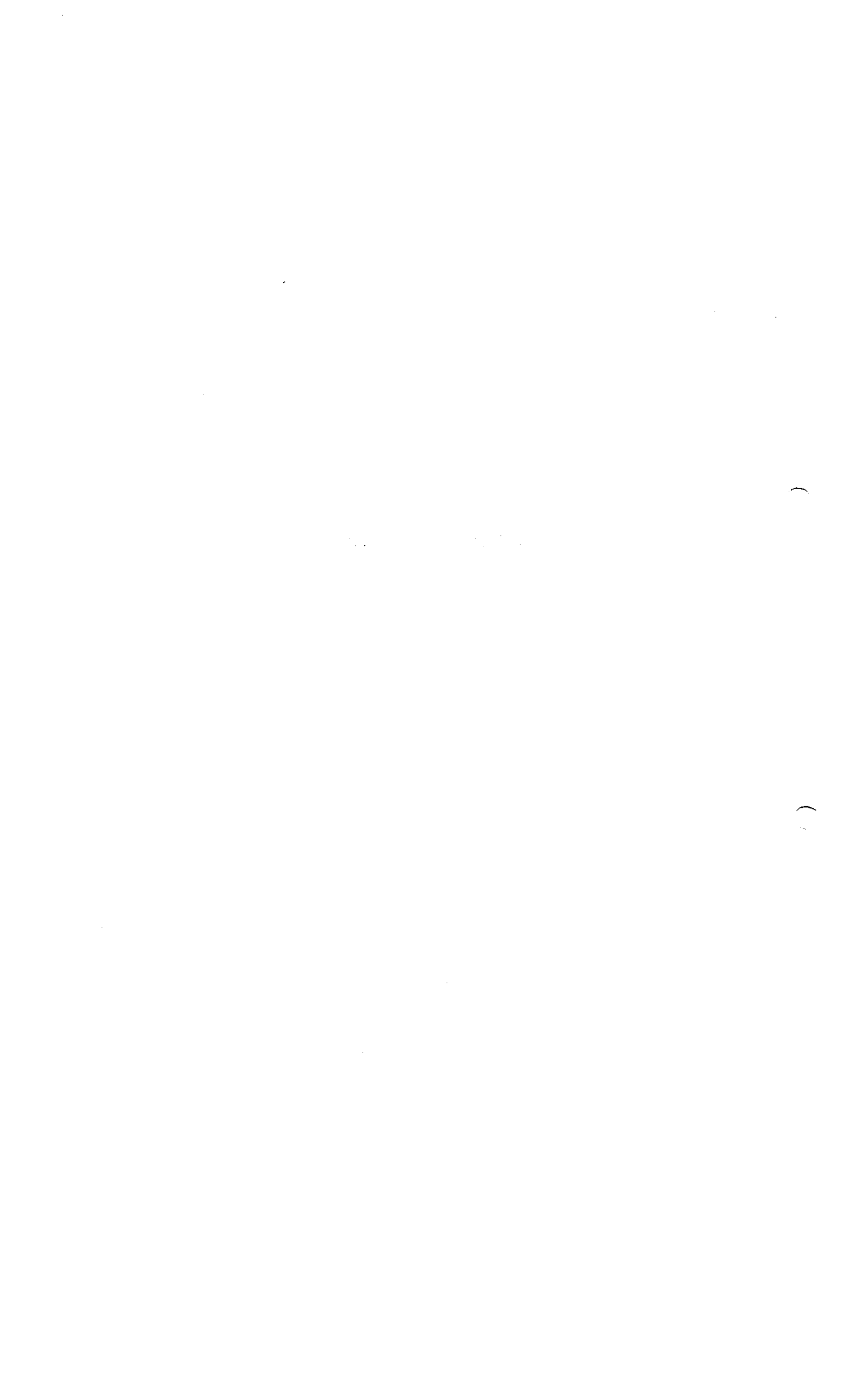
<sup>b</sup> Post-reconstitution storage intervals at 2 and 4 hours were removed from the stability protocol following the initial timepoint (0 months at 2 to 8 °C).

<sup>c</sup> This specification is applicable to the study in question and does not reflect the requested potency specification for marketed product. The specification has varied during the course of product development and is reflected in the individual stability protocols. PFU is the abbreviation for plaque-forming units.

<sup>d</sup> NT: Not tested. Test is not required at this timepoint.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldentul  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

*[Signature]*  
 MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
 Farm. ELIABET RIVAS  
 Apoderada.





**Table 3.2.P.8.3-v0211-refr: 62 Varicella Stability Results for 2005 Formal Stability Lot V211HLS007D001 Stored at Room Temperature Following Reconstitution**

Test (Specification)	Vial Orientation	Initial Result <sup>a</sup>	Result following Storage at Room Temperature Following Reconstitution (h) <sup>a</sup>		
			0.5	2 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>
<b>Following 0 months at 2 to 8 °C Storage</b>					
Varicella Infectivity Titration (≥26,500 PFU/mL after 0.5 h) <sup>c</sup>	Inverted	61,800	59,700	43,200 <sup>d</sup>	35,100
	Upright		63,900	42,000	27,000
<b>Following 12 months at 2 to 8 °C Storage</b>					
Varicella Infectivity Titration (≥26,500 PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	45,800	51,600	NT <sup>e</sup>	NT
	Upright		44,800	NT	NT
<b>Following 24 months at 2 to 8 °C Storage</b>					
Varicella Infectivity Titration (≥26,500 PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	46,500	41,000	NT	NT
	Upright		40,900	NT	NT
<b>Following 30 months (12 months at -15 to -25 °C, then 18 months at 2 to 8 °C Storage)</b>					
Varicella Infectivity Titration (≥26,500 PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	45,400	40,300	NT	NT
	Upright		44,100	NT	NT

<sup>a</sup> Varicella infectivity titration results are geometric means of eight or more replicates except as noted. Each replicate is calibrated to Reference Standard Lot 0501130.

<sup>b</sup> Post-reconstitution storage intervals at 2 and 4 hours were removed from the stability protocol following the initial timepoint (0 months at 2 to 8 °C).

<sup>c</sup> This specification is applicable to the study in question and does not reflect the requested potency specification for marketed product. The specification has varied during the course of product development and is reflected in the individual stability protocols. PFU is the abbreviation for plaque-forming units.

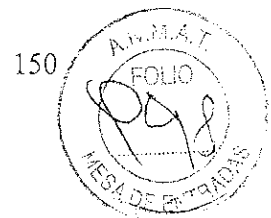
<sup>d</sup> Result is the geometric mean of seven valid replicates.

<sup>e</sup> NT: Not tested. Test is not required at this timepoint.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Dario Goldentul  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.  
 Farm. ELIZABET RIVAS  
 Argentina





**Table 3.2.P.8.3-v0211-refr: 63 Varicella Stability Results for 2005 Formal Stability Lot V211HLS007D002 Stored at Room Temperature Following Reconstitution**

Test (Specification)	Vial Orientation	Initial Result <sup>a</sup>	Result following Storage at Room Temperature Following Reconstitution (h) <sup>a</sup>		
			0.5	2 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>
<b>Following 0 months at 2 to 8 °C Storage</b>					
Varicella Infectivity Titration (≥40,000 PFU/mL after 0.5 h) <sup>c</sup>	Inverted	118,000	127,000	105,000	61,400
	Upright		141,000	87,500	77,700 <sup>d</sup>
<b>Following 12 months at 2 to 8 °C Storage</b>					
Varicella Infectivity Titration (≥40,000 PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	89,300	101,000	NT <sup>e</sup>	NT
	Upright		81,600	NT	NT
<b>Following 24 months at 2 to 8 °C Storage</b>					
Varicella Infectivity Titration (≥40,000 PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	71,100	76,900	NT	NT
	Upright		76,400	NT	NT
<b>Following 30 months (12 months at -15 to -25 °C, then 18 months at 2 to 8 °C) Storage</b>					
Varicella Infectivity Titration (≥40,000 PFU/mL after 0.5 h)	Inverted	69,400	88,700	NT	NT
	Upright		78,000	NT	NT

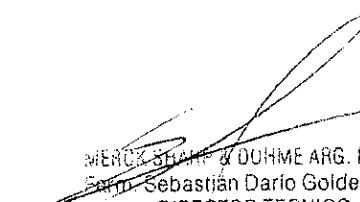
<sup>a</sup> Varicella infectivity titration results are geometric means of eight or more replicates except as noted. Each replicate is calibrated to Reference Standard Lot 0501130.

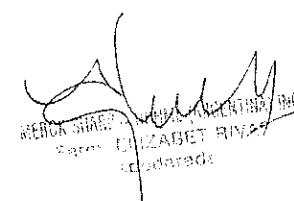
<sup>b</sup> Post-reconstitution storage intervals at 2 and 4 hours were removed from the stability protocol following the initial timepoint (0 months at 2 to 8 °C).

<sup>c</sup> This specification is applicable to the study in question and does not reflect the requested potency specification for marketed product. The specification has varied during the course of product development and is reflected in the individual stability protocols. PFU is the abbreviation for plaque-forming units.

<sup>d</sup> Result is the geometric mean of seven valid replicates.

<sup>e</sup> NT: Not tested. Test is not required at this timepoint.

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Sr. Sebastián Darío Goldentul  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Sr. Elizabeth Rivas  
 Responsable





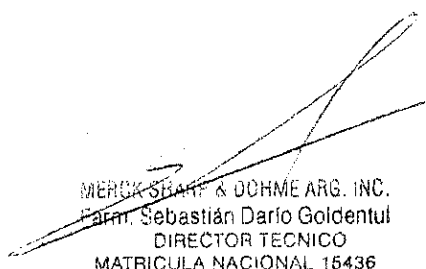
**Table 3.2.P.8.3-v0211-refr: 64 Varicella Stability Results for 2005 Engineering Lot ENG055000012 Stored at Room Temperature Following Reconstitution**

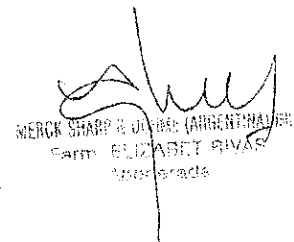
Test (Specification)	Vial Orientation	Result following Storage at Room Temperature Following Reconstitution (h) <sup>a</sup>	
		Initial Result <sup>a</sup>	0.5
<b>Following 2 months at 2 to 8 °C Storage</b>			
Varicella Infectivity Titration (No limit specified; PFU/mL) <sup>b</sup>	Inverted	102,000	114,000
	Upright		115,000
<b>Following 12 months at 2 to 8 °C Storage</b>			
Varicella Infectivity Titration (No limit specified; PFU/mL)	Inverted	No result <sup>c</sup>	No result <sup>c</sup>
	Upright		No result <sup>c</sup>
<b>Following 24 months at 2 to 8 °C Storage</b>			
Varicella Infectivity Titration (No limit specified; PFU/mL)	Inverted	53,200	53,900
	Upright		57,400

<sup>a</sup> Varicella infectivity titration results are geometric means of eight or more replicates except as noted. Each replicate is calibrated to Reference Standard Lot 0501130.

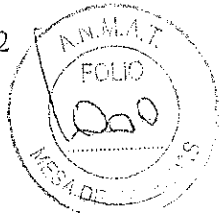
<sup>b</sup> This specification is applicable to the study in question and does not reflect the requested potency specification for marketed product. The specification has varied during the course of product development and is reflected in the individual stability protocols. PFU is the abbreviation for plaque-forming units.

<sup>c</sup> No result: samples were inadvertently tested with the wrong house standard.

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Firm. Sebastián Darío Goldentul  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) S.R.L.  
 Firm. ELIZABETH RIVAS  
 Apoderada





**Table 3.2.P.8.3-v0211-refr: 65 Varicella Stability Results for 2005 Engineering Lot ENG055000013 Stored at Room Temperature Following Reconstitution**

Test (Specification)	Vial Orientation	Result following Storage at Room Temperature Following Reconstitution (h) <sup>a</sup>	
		Initial Result <sup>a</sup>	0.5
<b>Following 2 months at 2 to 8 °C Storage</b>			
Varicella Infectivity Titration (No limit specified; PFU/mL) <sup>b</sup>	Inverted	88,100	96,700
	Upright		76,800
<b>Following 12 months at 2 to 8 °C Storage</b>			
Varicella Infectivity Titration (No limit specified; PFU/mL)	Inverted	No result <sup>c</sup>	No result <sup>c</sup>
	Upright		No result <sup>c</sup>
<b>Following 24 months at 2 to 8 °C Storage</b>			
Varicella Infectivity Titration (No limit specified; PFU/mL)	Inverted	48,600	38,900
	Upright		47,700

<sup>a</sup> Varicella infectivity titration results are geometric means of eight or more replicates except as noted. Each replicate is calibrated to Reference Standard Lot 0501130.

<sup>b</sup> This specification is applicable to the study in question and does not reflect the requested potency specification for marketed product. The specification has varied during the course of product development and is reflected in the individual stability protocols. PFU is the abbreviation for plaque-forming units.

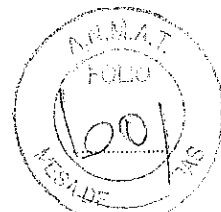
<sup>c</sup> No result: samples were inadvertently tested with the wrong house standard.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldentul  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

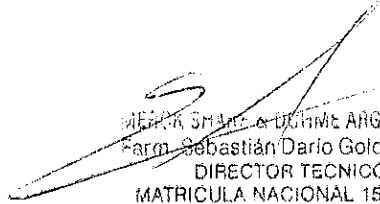
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.  
 Farm. ELIZABETH RIVAS  
 Poderado

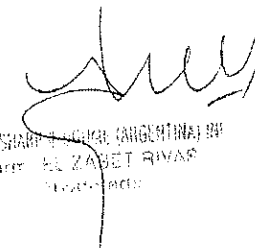
(

)



# Justificación de la no realización de estudios toxicológicos preclínicos

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.R.L.  
Farm. EL ZABET RIVAS  
MATRICULA NACIONAL





**Justificación de la no realización de estudios toxicológicos preclínicos**

Los estudios de toxicidad no han sido desarrollados con la vacuna Zoster (Oka/Merck), debido a que faltan modelos animales relevantes para estudiar la toxicología de antígenos de vacunas virales. La guía CPMP/SWP/465/95 reconoce que los modelos animales adecuados no siempre se encuentran disponibles y que las pruebas toxicológicas y farmacológicas estándares podrían no ser requeridas para vacunas de virus vivos, y tales estudios no fueron conducidos previamente para VARIVAX. Sin embargo, pruebas de seguridad exhaustiva fueron desarrollados para determinar la ausencia de agentes virales transmisibles o infecciosos de acuerdo a los requerimientos listados en la Farmacopea Europea, Suplemento 2002, Sección 2.6.16, "Pruebas para Agentes Extraños en Vacunas Virales para Uso Humano".

**Toxicidad Dosis Única**

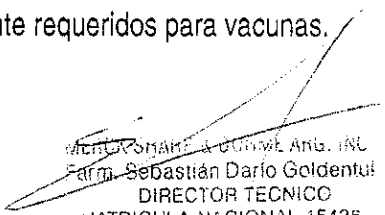
No hay reportes de estudios de toxicidad de dosis única no clínicos. Los estudios de toxicidad dosis única no han sido desarrollados para la Vacuna Zoster (Oka/Merck). La guía CPMP/SWP/465/95 reconoce que modelos animales adecuados no siempre se encuentran disponibles y que las pruebas toxicológicas y farmacológicas estándares podrían no ser requeridas para las vacunas de virus vivo, y que dichos estudios no fueron conducidos previamente para VARIVAX.

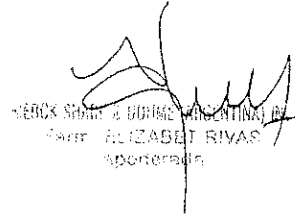
**Toxicidad de Dosis Repetidas**

No hay reportes de estudios de toxicidad de dosis repetidas no clínicos. Los estudios de toxicidad dosis repetidas no han sido desarrollados para la Vacuna Zoster (Oka/Merck). La guía CPMP/SWP/465/95 reconoce que modelos animales adecuados no siempre se encuentran disponibles y que las pruebas toxicológicas y farmacológicas estándares podrían no ser requeridas para las vacunas de virus vivo, y que dichos estudios no fueron conducidos previamente para VARIVAX.

**Genotoxicidad**

No hay reportes de estudios de toxicidad no clínicos. Los estudios de genotoxicidad no han sido desarrollados para la Vacuna Zoster. La guía CPMP/SWP/465/95 indica que los estudios de genotoxicidad no son generalmente requeridos para vacunas.

  
Mentecor S.A. - Cerveza Anón. S.R.L.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

  
MERCCK S.A. - BIOMEDICINA ARGENTINA S.R.L.  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Aprobada





### **Carcinogenicidad**

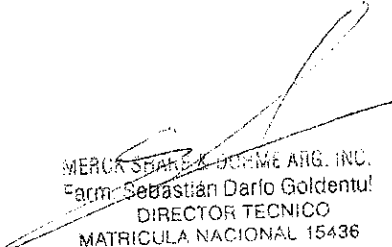
No hay reportes de estudios de carcinogenicidad no clínicos. Los estudios de carcinogenicidad no han sido desarrollados para la Vacuna Zoster. La guía CPMP/SWP/465/95 indica que los estudios de carcinogenicidad no son generalmente requeridos para vacunas.

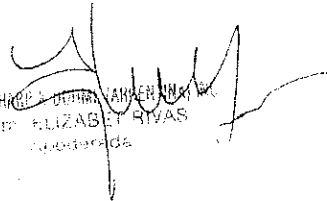
### **Toxicidad reproductiva y de desarrollo**

No hay reportes de estudios no clínicos de toxicidad reproductiva y de desarrollo. Los estudios reproductivos y de desarrollo no han sido desarrollados para la Vacuna Zoster. La guía CPMP/SWP/465/95 indica que los estudios de carcinogenicidad no son generalmente requeridos para vacunas.

### **Tolerancia local**

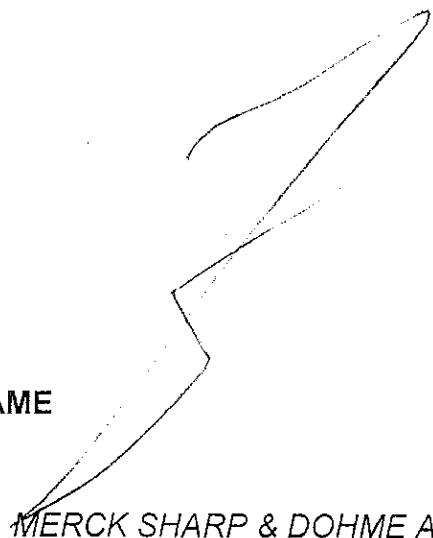
No hay reportes de estudios no clínicos de tolerancia local. Los estudios de tolerancia local no han sido desarrollados para la Vacuna Zoster. La guía CPMP/SWP/465/95 reconoce que los modelos animales adecuados no siempre están disponibles y que las pruebas toxicológicas y farmacológicas pueden no ser requeridas para las vacunas de virus vivos, y dichos estudios no fueron conducidos previamente para VARIVAX.

  
MERCASA S.R.L. - URUGUAY ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

  
MERCASA S.R.L. - URUGUAY ARG. INC.  
Farm. ELIZABETH RIVAS  
Coordinadora



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 FARMACOLOGIA**

Forma Farmacéutica: POLVO LIOF INYEC [1]

De las Composiciones

CEPA OKA/MERK DE VIRUS VIVO ATENUADO DE VARICELA-ZOSTER 19400,00000

UFP

: Test de reactividad biológica de tapones elastoméricos: se reitera pedido, debe aportar el correspondiente test s/USP. De realizarlo en un tercero, convenio con el mismo.

  
Lic. MARTA E. SPINETTO  
DIRECTORA  
Instituto Nacional de Medicamentos

-----  
Firma y Sello

**DIRECCION INAME**

Buenos Aires, 27 de Abril de 2011

Russi Paolo

6  
11824182335

915104

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Av. Del Libertador 1406/10  
B16388GN Vicente López - Buenos Aires  
Tel. (54-11) 4796-8200



Merck Manufacturing Division

PARA SER AGREGADO AL EXPEDIENTE N° 1-47-1896-07-5

Buenos Aires, Agosto de 2011

Señor  
Interventor de la Administración Nacional de  
Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica  
**Dr. Carlos Chiale**

S \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ D.

**ASUNTO:** Responder corte de plazo – Registro Nuevo Producto

**PRODUCTO:** ZOSTAVAX

**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 Interventor a los efectos de responder al corte de plazo emitido por el Departamento de Farmacología.

A tal efecto, adjuntamos:

- Test de reactividad Biológica de tapones elastoméricos.
- Declaración Jurada en donde se mencionan las pruebas efectuadas a los tapones elastoméricos, y donde se informa que Merck no contiene un contrato con Namsa Laboratory (laboratorio de análisis de los tapones), que es un subcontratista de West (elaborador de los mismos).

Sin otro particular y a la espera de una resolución favorable, saluda atentamente,


Ministerio de Salud A. N. M. T. M. Departamento Mesa de Entradas
5 AGO 2011
ENTRO

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





# Test de reactividad Biológica de tapones elastoméricos

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. ELIZABETH GOLDBERG  
Buenos Aires

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentoni  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



Confidential

V0014-130

1816 Gray FC  
Attachment 6

Lab No. 02T 00878 00

P.O. No. R9AKURU1743



STUDY TITLE:

CYTOTOXICITY STUDY USING THE ISO ELUTION METHOD

(1X MEM Extract)

TEST ARTICLE:

1816 Gray

IDENTIFICATION NO.:

1816 Gray

TEST FACILITY:

NAMSA  
2261 Tracy Road  
Northwood, OH 43619-1397

SPONSOR:

WENDY MARQUARDT  
WEST PHARMACEUTICAL SERVICES  
101 GORDON DRIVE  
PO BOX 645  
LIONVILLE, PA 19341

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm, Sebastian Darío Goldentus  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

*[Handwritten signature]*  
WENGER STEPHEN  
Farm

**NAMSA**  
Ensuring Medical Device  
Safety and Compliance™

Wenger Corp. Hqtrs: 2261 Tracy Road, Northwood, OH 43619-1397 / 419.666.9455 / Fax 419.666.2954  
3400 Cobb International Blvd., Kennesaw, GA 30152-7601 / 770.427.3101 / Fax 770.428.5692  
8 Morgan, Irvine, CA 92618-2078 / 949.951.3110 / Fax 949.951.3280  
Affiliates: France • Germany • Israel • Taiwan • United Kingdom





TABLE OF CONTENTS

	<u>Page Number</u>
SUMMARY .....	3
INTRODUCTION.....	4
MATERIALS .....	4
METHODS.....	5
RESULTS.....	6
CONCLUSION .....	6
RECORD STORAGE .....	6
TABLE	
I - REACTIVITY GRADES FOR ELUTION TESTING .....	7

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldentul  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

**NAMSA**

Ensuring Medical Device  
Safety and Compliance™

Corp. Hdqtrs: 2261 Tracy Road, Northwood, OH 43619-1397 / 419.666.9455 / Fax 419.666.2954  
 3400 Cobb International Blvd., Kennesaw, GA 30152-7601 / 770.427.3101 / Fax 770.426.5692  
 9 Morgan, Irvine, CA 92618-2078 / 949.951.3110 / Fax 949.951.3280  
 Affiliates: France • Germany • Israel • Taiwan • United Kingdom

Authorization for duplication of this report, except in whole, is reserved pending NAMSA's written approval.

