



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-49890239-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-49890239-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. representante en el país de la firma GILEAD SCIENCES INC., solicita un nuevo elaborador alternativo de la Especialidad Medicinal denominada AMBISOME / ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS 50 mg; aprobado por Certificado N° 43.344.

Que las actividades de importación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran referidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64, 150/92 y sus modificaciones 1890/92 y 177/93; y la Disposición N° 262/95.

Que el producto habrá de elaborarse alternativamente en GILEAD SCIENCES INC., 1800 Wheeler Avenue, La Verne, CA 91750, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, (Elaboración completa y acondicionamiento).

Que la empresa solicitante se encuentra habilitada como importadora de especialidades medicinales por esta Administración Nacional.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GADOR S.A. representante en el país de la firma GILEAD SCIENCES INC., el nuevo elaborador alternativo para la Especialidad Medicinal denominada AMBISOME / ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS 50 mg; que en lo sucesivo será: GILEAD SCIENCES INC., 1800 Wheeler Avenue, La Verne, CA 91750, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, (Elaboración completa y acondicionamiento); además de los aprobados con anterioridad.

ARTICULO 2°.- Los textos de rótulos y prospectos no se modifican de acuerdo a lo expresado en carácter de Declaración Jurada por el solicitante a fojas 67 del documento IF-2020-50720561-APN-DGA#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.344 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 4°.- Regístrese, por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EX-2020-49890239-APN-DGA#ANMAT



**Objeto:** Solicitar la autorización de un Nuevo Elaborador Alternativo para la Especialidad medicinal **AMBISOME® Inyectable Liofilizado. Certificado N° 34.344.**

C.A.B.A., Julio de 2020

Sr. Director del Instituto  
Nacional de Medicamentos  
S \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ D

De nuestra mayor consideración:

Gador S.A., con domicilio en la calle Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., comuna 15, CUIT 30-50098718-5 bajo la Dirección Técnica del Dr. Jorge Naquit y la Co Dirección Técnica de Rosana M. Hilal, se dirige a Ud a fin de solicitar la autorización de un **Nuevo Elaborador Alternativo del exterior**, además de los ya existentes, para la **Elaboración completa, acondicionamiento y liberación del lote** para la Especialidad medicinal **AMBISOME® Inyectable Liofilizado. Certificado N° 34.344.**

Se adjunta para tal fin:

- Arancel
- Certificado N°34.344
- Documentación legal de la dirección técnica, poder y la habilitacion de la empresa
- Formulario 5.1
- Ficha de modificaciones
- Elaboradores del inyectable liofilizado
- CPP Nuevo elaborador solicitado legalizado
- Declaración Jurada no modificacion de rotulos y prospectos.

Persona/s de contacto

Rosana María Hilal,	<a href="mailto:rhilal@gador.com.ar">rhilal@gador.com.ar</a>
Co Director Técnico	0114858-9000, int 482
Director Asuntos Regulatorios	011 15 3386 4186

Sin otro particular, saludamos al Sr. Director muy cordialmente,

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica y Apoderada Legal  
M.N. 14.086



# ANMAT

Administración Nacional de Medicamentos,  
Alimentos y Tecnología Médica

C

Nro. de recibo: 0011-01662065  
Fecha: 16/07/2020

C.U.I.T.: 30-66314099-6  
IVA EXENTO - GANANCIAS EXENTO  
INGRESOS BRUTOS EXENTO  
INST. NAC. DE PREV. SOCIAL  
INICIO DE ACT.: 2/1/1994

Av. de Mayo 869 (1084)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Razón social: GADOR S.A.

Nro. CUIT: 30500987185

Domicilio legal: Darwin 429 - CP:1414

IVA: Responsable inscripto

**Importe total: \$17930,00**

Conceptos:

2504 - AUTORIZACION O CAMBIO DE  
LABORATORIO ELABORADOR ALTERNATIVO  
EXTRANJERO (FUERA DE LA ARGENTINA) -  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

**Son pesos:**

**diecisiete mil novecientos treinta con 00/100.-**

Total:

\$17930,00

El presente recibo tiene una vigencia de 90 días corridos.

Vigencia hasta: 14/10/2020

Nro. Operación Interbanking (VEP): 000001240013

Exp.: ----- N° Disp.:

Organismo recaudador: ANMAT

Observaciones: Importe transferido a cuenta recaudadora BNA-ANMAT por INTERBANKING



Ministerio de Salud y Acción Social

Secretaría de Salud

A. N. M. A. T.

CERTIFICADO AUTORIZACION Y VENTA DE ESPECIALIDAD MEDICINAL

1º Exp Nº:2002-7.668/93-9

2º Autorizase al laboratorio VESTAR INC. U.S.A.  
3º representado en Argentina por LABORATORIOS GADOR S.A.  
4º la venta BAJO RECETA ARCHIVADA 5º del producto de  
fabricación NORTEAMERICANA 6º denominado AMBISOME /  
ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS - Inyectable liofilizado 50  
mg 7º en envases conteniendo 1 y 10 frascos ampollas con  
liofilizado, acompañados de 1 y 10 ampollas con disolventes  
8º al que se le asigna la categoría de ESPECIALIDAD  
MEDICINAL por hallarse en las condiciones establecidas en  
la Ley Nº 16463 su Decreto Reglamentario 9763/64 y Decreto  
150/92. 9º Domicilio de fabricación del producto: Vestar Inc.  
San Dimas, CA 91773 U.S.A.

Período de vida útil: VEINTICUATRO (24) MESES

En las etiquetas de los envases, anuncios y prospectos,  
será referido su expendio en la siguiente forma:

10º ESPECIALIDAD MEDICINAL autorizada por la Secretaría de  
de Salud 11º CERTIFICADO Nº **43344**

12º condición de expendio BAJO RECETA ARCHIVADA, con  
exclusión absoluta de cualquier otra leyenda. 13º La  
vigencia del certificado es VALIDA POR CINCO(5) AÑOS A  
PARTIR DE LA FECHA EN QUE ES ACORDADO (ARTICULO 7º LEY  
16463)

14º Buenos Aires, **16 MAY 1994**

Firma y sello

**DR. PABLO M. BAZERQUE**  
DIRECTOR NACIONAL  
ADM. NAC. DE MEDICAMENTOS  
ALIMENTOS Y TEC. MEDICA

-----Conste que la firma VESTAR INC. en lo sucesivo se denominará NEXSTAR PHARMACEUTICALS INC., que será representada por la firma GADOR S.A.- Disposición N°572/97.- Expediente N°5614/96-9.- Buenos Aires, 5 de marzo de 1997.-----



**Dr. OSVALDO D. FORTE**  
JEFE  
DEPARTAMENTO DE REGISTRO  
A.N.M.A.T.

-----Conste que se amplía la fecha de vencimiento a Treinta y Seis (36) meses a la especialidad medicinal AMBISOME inyectable liofilizado.- Disposición 1938/99 Expediente 507/99-3.- Buenos Aires, 6 de mayo de 1999.-----



**Dr. OSVALDO D. FORTE**  
JEFE  
DEPARTAMENTO DE REGISTRO  
A.N.M.A.T.

-----Conste que el producto de la referencia tiene vigencia hasta el 16 de mayo del 2004.- Expediente 4226/99-8.- Disposición conjunta N°3452/99.- Exp. de reinscripción N°3737/99-7.- Buenos Aires, 19 de julio de 1999.-----



Lic. ADRIANA BUSCH  
JEFA DE DEPARTAMENTO  
ESTUDIOS Y PROYECTOS  
A.N.M.A.T.

**Dña. DANIELA M. S. CAVALAGLIO**  
FARMACEUTICA  
DEPARTAMENTO DE REGISTRO  
A.N.M.A.T.

-----Autorizase a la firma GADOR S.A. a contratar a la firma NEXSTAR PHARMACEUTICAL INC. 502 COVINA BLVD, SAN DIMAS CALIFORNIA (CA), 91773 U.S.A. para que intervenga en el proceso de elaboración del producto denominado AMBISOME - El depósito y el control de calidad del producto estará a cargo de GADOR S.A.; Darwin 429, Buenos Aires, Disposición 5618/99.- Expediente 239/99-8.- Buenos Aires, 29 de octubre de 1999.-----



**Dr. OSVALDO D. FORTE**  
JEFE  
DEPARTAMENTO DE REGISTRO  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud y Acción Social*

*Secretaría de Políticas de Salud*

*y Regulación Sanitaria*

*A.N.M.A.T.*

-----Conste que la toja que corre adjunta pertenece al Certificado 43344.-  
AMBISOME inyectable liofilizado.-----

-----Conste que al producto de la referencia se le han aprobado nuevos proyecto  
de prospectos, de fojas 76 a 126, anulando los anteriores.- Expediente 7252/99-6  
Disposición 3368/00.-.- Buenos Aires, 16 de junio de 2000.-----

  
OSVALDO D. FORTE  
JEFE  
DEPARTAMENTO DE REGISTRO  
A.N.M.A.T.

-----Conste que al producto de la referencia se le han aprobado nuevas presen-  
taciones de 1 y 10 frascos ampolla con liofilizado (capacidad para 20 ml), acom-  
pañado de 1 y 10 ampollas disolventes, además de las ya autorizadas.-----  
Expediente 2915/00-4.- Disposición 3378/00.- Buenos Aires, 16 de junio de 2000-----

  
OSVALDO D. FORTE  
JEFE  
DEPARTAMENTO DE REGISTRO  
A.N.M.A.T.

-----Regístrese el cambio de razón social de la firma NEXSTAR PHARMACEUTICAL INC  
la que en lo sucesivo se denominará GILEAD SCIENCES INC. representada por  
GADOR S.A.- Disposición 4899/01.- Expediente 9471/00-4.- Buenos Aires, 24 de  
setiembre de 2001.-----

  
OSVALDO D. FORTE  
JEFE  
DEPARTAMENTO DE REGISTRO  
A.N.M.A.T.

----- Autorizase a modificar la fecha de vencimiento de las ampollas de agua estéril para inyectable de la especialidad medicinal AMBISOME (Amfotericina B en liposomas ) inyectable liofilizado 50 mg/12 ml - la que en lo sucesivo será de SESENTA (60) MESES CONSERVADO A TEMPERATURA HASTA 25 °C.- Expediente 9980/02-6.- Disposición 1307/03.- Buenos Aires, 28 de marzo de 2003.-----

  
Bloq. JORGE A. LLAURO  
Subrogante Opto. REGISTRO  
A.N.M.A.T.


-----Dejase sin efecto en toda sus partes y alcances la Disposición N°720/04 del 03 de febrero de 2004.- Autorízase a la firma GADOR S.A. representante de GILEAD SCIENCES INC. para la especialidad medicinal denominada AMBISOME (ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS ) INYECTABLE LIOFILIZADO, la siguiente forma de conservación.: TEMPERATURA INFERIOR O IGUAL A 25°C con un período de vida útil de treinta y seis (36) Meses.- Disposición 4700/04.- Expediente 7624/03-6.- Buenos Aires, 3 de setiembre de 2004.-----

  
DRA. SILVIA BONI  
SUBROGANTE  
DEPARTAMENTO DE REGISTRO  
A.N.M.A.T.

-----Conste que el producto de la referencia tiene vigencia hasta el 16 de mayo de 2009.- Disposición conjunta 6179/04.- (exp de reinsc. 4743/04-1)- Buenos Aires, 5 de noviembre de 2004.-----

  
DRA. SILVIA BONI  
SUBROGANTE  
DEPARTAMENTO DE REGISTRO  
A.N.M.A.T.

---AUTORIZÁSE a la firma GADOR SA, a **cambiar los envases** del producto denominado AMBISOME / AMFOTERICINA B (EN LIPOSOMAS) 50 mg (INYECTABLE LIOFILIZADO), los que en lo sucesivo serán: **FRASCO AMPOLLA CON LIOFILIZADO + AMPOLLA CON DISOLVENTE + FILTRO 5 MICRONES.**---  
Expte. 10.284-04-0.-----Disp. 1890/05.-----Bs. As. 02-05-05.-----  
mem

  
DRA. SILVIA BONI  
SUBROGANTE  
DEPARTAMENTO DE REGISTRO  
A.N.M.A.T.





**REPÚBLICA ARGENTINA**  
**Ministerio de Salud y Ambiente**  
**Secretaría de Políticas, Regulación y**  
**Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**

-----Conste que la foja que corre adjunta pertenece al certificado N°43.344.---  
Especialidad medicinal AMBISOME inyectable.-----

\_\_\_\_\_ Autorizase a cambiar en forma alternativa el país que realiza la elaboración de la especialidad medicinal denominada AMBISOME/AGUA ESTERIL PARA INYECTABLE: inyectable, autorizada rpo certificado N°43.344 la que en lo sucesivo será elaborada alternativamente en el laboratorio RONTAG S.A., con planta elaboradora sita en Arxos N°2626, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.-----  
Expediente 11289/04-5.- Disposición 3513/05.- Buenos Aires, 11 de julio de 2005----

  
**Dra. Silvia Boni**  
Subrogante  
Departamento de Registro  
A.N.M.A.T.

-----Autorizase a la firma GADOR S.A. a contratar un nuevo laboratorio elaborador alternativo para la especialidad medicinal denominada AMBISOME/ANFOTERICINA B en su forma farmacéutica INYECTABLE , aprobada por certificado N°43.344, que en lo sucesivo será elaborada alternativamente por la firma GEMEPE S.A., sito en la calle GENERAL GREGORIO ARAOZ DE LAMADRID N°1383/85-CABA- además de los ya aprobados,- Expediente 15304/06-5.- Disposición 989/2007.- Buenos Aires, 18 de abril de 2007.-----

  
**Dra. Silvia Boni**  
Jefa Del Departamento  
Registro  
A. N. M. A. T.

-----Autorízase a la firma GILEAD SCIENCES INC representada en la Argentina por GADOR S. A., propietaria de la especialidad medicinal AMBISOME/ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS, inyectable liofilizado 50 mg, la nueva presentación de un frasco ampolla con liofilizado más un filtro de 5 micrones, además de los ya aprobadas. Expediente 4279/08-5 - Disposición 1726/08.- Buenos Aires, 16 de abril de 2008.-----

  
Dra. Silvia Boni  
Jefa Del Departamento  
Registro  
A.N.M.A.T.

-----Conste que la especialidad medicinal de la referencia **tiene vigencia hasta el 16 de mayo de 2014** - Disposición Conjunta 5383/2010 - Expediente 15292/10-5 (exp de reinsc 6210/09-1) - Buenos Aires 13 de octubre de 2010-----

  
DRA. SILVIA BONI  
Jefe de Departamento de Registro  
A.N.M.A.T.

ARTÍCULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 19 a 81, desglosando de fojas 19 a 39, para la Especialidad Medicinal denominada AMBISONE / ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 50 mg, propiedad de la firma GADOR S.A., anulando los anteriores.  
EXPTE. N°: 1-47-2256-13-6-----DISP. N° 2183-----15/04/13-----C.A.B.A.----04/08/14-----  
vs

  
Farm. ANDREA V. REY  
Jefe de Departamento de Registro  
Dirección de Gestión de Información Técnica  
A.N.M.A.T.

REINSCRIPCIÓN - LEY N° 16463/64 (ART. 7º)  
SECRETARÍA DE SALUD  
A.N.M.A.T.

VIGENTE HASTA 06/05/2014  
DISPOSICIÓN N° 7029  
FECHA: 01/10/2014  
EXP. 1-47-5533/14.3  
BS. AS. 23/10/2014

  
FIRMA RESPONSABLE

Lic. Roberto D. BIERRAS  
DIRECTOR DE GESTIÓN  
DE INFORMACIÓN TÉCNICA  
A.N.M.A.T.

Farm. ANDREA V. REY  
Jefe de Departamento de Registro  
Dirección de Gestión de Información Técnica  
A.N.M.A.T.



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

----- Conste que la presente foja N° 4 corresponde al Certificado N° 43.344.--  
Autorizante de la Especialidad Medicinal denominada AMBISOME en su forma  
farmacéutica INYECTABLE.-----

-----Conste que el producto de la referencia se expenderá con el nuevo período de vida  
útil de Cuarenta y Ocho (48) meses.-----  
Expediente 4330-15-7.-----Disposición N° 10038/15.-----Bs.As. 21/12/2015.-----

az

Farm. ANDREA V. SEY  
Jefe de Departamento de Registro  
Dirección de Gestión de Información Técnica  
ANMAT


----- Conste que se autoriza a la firma GILEAD SCIENCIAS INC, representada por  
GADOR S.A., el nuevo laboratorio elaborador alternativo para la especialidad medicinal  
AMBISOME / ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS (INYECTABLE LIOFILIZADO) que  
será elaborada alternativamente en: JUBILANT HOLLISTERSTIER LLC: 3525 North Regal  
Street, Spokane, WA 99207-5788, EE.UU. (únicamente etapas de liofilización hasta el envase  
primario inclusive).

EXPTE. N°: 1-47-4444-15-1----DISP. N° 10753--- 10/12/15----- C.A.B.A.-----08/01/16-----

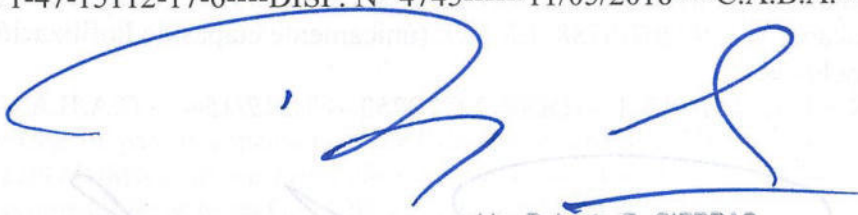
vs

Lic. Roberto D. SIERRAS  
DIRECTOR DE GESTIÓN  
DE INFORMACIÓN TÉCNICA  
A.N.M.A.T.

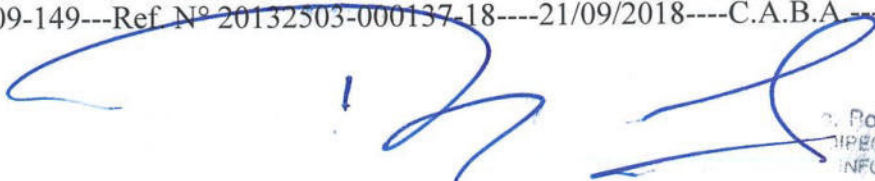
----- Conste que se autorizan los proyectos de prospectos de fojas 73 a 87, 88 a 102 y 103 a 117; e información para el paciente de fojas 208 a 215, 216 a 223 y 224 a 231; para la Especialidad Medicinal denominada AMBISOME / ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS 50 mg, (INYECTABLE LIOFILIZADO), anulando los anteriores.-----  
EXPTE. N°: 1-47-13230-15-7---DISP. N° 0840---28/01/2016---C.A.B.A.-----29/02/16 -----  
eb

  
BIOQ. CLAUDIA A. BARLARO  
Jefe del Departamento de Registro  
Dirección de Gestión de Información Técnica  
A.N.M.A.T.

----- Autorízase para la Especialidad Medicinal denominada AMBISOME / ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS (INYECTABLE LIOFILIZADO, ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS 50 mg), el nuevo proyecto de prospectos obrante en el documento IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-12043177-APN-DERM#ANMAT.-----  
EXPTE. N°: 1-47-15112-17-6---DISP. N° 4745---11/05/2018---C.A.B.A.--08/08/2018-  
eb

  
Lic. Roberto D. SIERRAS  
DIRECTOR DE GESTIÓN  
DE INFORMACIÓN TÉCNICA  
A.N.M.A.T.

----- Conste que se acepta a la firma GADOR S.A. (Darwin 429, CABA), propuesto como Acondicionador secundario alternativo para la Especialidad Medicinal denominada: AMBISOME / ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS; en la concentración: 50 mg ANFOTERICINA B (en liposomas) / 12 ml; forma farmacéutica: Inyectable liofilizado; presentación: frasco ampolla con liofilizado + frasco ampolla con agua estéril para inyectable.-----  
Nota: I- 1809-149---Ref N° 20132503-000137-18---21/09/2018---C.A.B.A.--- 25/10/2018-  
eb-

  
Lic. Roberto D. SIERRAS  
DIRECTOR DE GESTIÓN  
DE INFORMACIÓN TÉCNICA  
A.N.M.A.T.  
Dirección de Gestión de Información Técnica  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Secretaría de Gobierno de Salud  
A.N.M.A.T.

----- Conste que la presente foja N° 5 corresponde al Certificado N° 43.344.-----

----- Conste que se autoriza a la firma GILEAD SCIENCES INC, representada en el país por la GADOR S.A., el nuevo elaborador alternativo para la especialidad medicinal denominada AMBISOME / ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS, que será elaborada alternativamente (en la etapa intermedia de elaboración del producto: Filtración aséptica; llenado aséptico, cierre parcial, liofilizado y cierre total del envase primario), por OSO BIOPHARMACEUTICALS MANUFACTURING LLC 4272, 4240, 4200 BALLOON PARK ROAD, ALBUQUERQUE, NM, 87109, ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA, siendo el nuevo país de procedencia y el nuevo país de origen de elaboración alternativo; ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.  
EXPTE. N°: 1-47-4262-18-8 -----DISP. N° 2408 ----- 15/03/19 ---- C.A.B.A.-----31/07/19-----

REINSCRIPCIÓN - LEY N° 16463/64 (ART. 7°)

EX-2019-21078136-APN-DGA#ANMAT

DISPOSICIÓN ANMAT N° 4012/19

VIGENCIA HASTA: 16/05/2024

DIRECCIÓN DE GESTIÓN DE INFORMACIÓN TÉCNICA

C.A.B.A. 31/07/19

VS

BIOQ. CLAUDIA A. BARLARO  
Jefe del Departamento de Registro  
Dirección de Gestión de Información Técnica  
A.N.M.A.T.



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



DECLARACIÓN JURADA  
ANEXO I  
CAMBIO DE LABORATORIO ELABORADOR



- a) Datos del Titular del Producto  
Razón Social: Gador S.A.  
Domicilio Legal del Laboratorio: Darwin 429 (C1414CUI) C.A.B.A.  
Teléfono: 4858-9000  
Dirección de correo electrónico corporativo del Director Técnico: ogreco@gador.com.ar  
Dirección de correo electrónico corporativo del Codirector Técnico: nmano@gador.com.ar
- b) Producto  
Número de Certificado del Producto: 43.344  
Nombre Comercial: AMBISOME (AMPOLLA CON DISOLVENTE)  
Ingrediente Farmacéutico Activo -IFA-: Agua destilada esterilizada  
Forma farmacéutica: Frasco ampolla  
Concentración: 12 ml
- c) Lugar de Elaboración  
Nombre del Laboratorio y Domicilio de Elaboración Actual: - Gilead Sciences Inc., 502 Corvina BLVD, San Dimas (CA) 91773, USA. – Ge.Me.Pe. Gral. Aroz de Lamadrid N°1883/85 CABA.- RONTAG S.A., Arcos 2626 C.A.B.A.  
1.- Nombre del Laboratorio y Domicilio propuesto para el Cambio: Gilead Sciences Inc., 502 Corvina BLVD, San Dimas (CA) 91773, USA. – Ge.Me.Pe. Gral. Aroz de Lamadrid N°1883/85 CABA.-  
2.- Nombre del Laboratorio y Domicilio propuesto, Lugar Alternativo de Elaboración: Instituto Biológico Argentino SAIC, Calle 606 Dr. Silvio Dessy N°351 Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires.  
3.- Etapas involucradas: El fraccionamiento de los materiales, la elaboración y el fraccionamiento primario de la ampolla disolvente estará a cargo de instituto Biológico Argentino.

GADOR S.A.  
NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 9057

Firma del Director Técnico del Laboratorio Titular

GADOR S.A.  
AUTORIZADO  
N.º 13.653.713

Firma del Representante Legal del Titular

ANABELA MARTINEZ  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
INSTITUTO BIOLÓGICO  
ARGENTINO S.A.I.C.

Firma del Director Técnico del Laboratorio Contratado

PATRICIA LÓPEZ BISCAYART  
PRESIDENTE

Firma del Representante Legal del Laboratorio Contratado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Certificado - Redacción libre**

Número: CE-2020-29753413-APN-DGIT#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 4 de Mayo de 2020

Referencia: GADOR S.A., LEGAJO N° 6073 - CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN DE ESTABLECIMIENTO

---

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN DE ESTABLECIMIENTO**

Certifíquese que el establecimiento **GADOR S.A.**, CUIT N° **30-50098718-5**, ha sido habilitado como **ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES EN LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE:**

**-PLANTA CATAMARCA: SOLUCIONES Y SUSPENSIONES ORALES, COLUTORIOS, ENEMAS, SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN FRASCOS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES**, con planta sita en Ruta 38, Km 1305, Parque Industrial El Pantanillo, San Fernando del Valle de Catamarca, Provincia de Catamarca;

**-PLANTA PILAR HORMONALES: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PRINCIPIOS ACTIVOS HORMONALES Y PLACEBOS, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLÍSTERS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES**, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 6, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires;

**-PLANTA PILAR PAAP FARMA: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y CÁPSULAS CON PRINCIPIOS ACTIVOS CITOSTÁTICOS Y HORMONALES, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLÍSTERS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES**, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 7, Planta Baja, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires;

**-PLANTA PILAR PAAP FARMOQUÍMICA: ELABORADOR DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS CITOSTÁTICOS Y HORMONALES**, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 7, Planta Alta, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires;

**-PLANTA PILAR FARMOQUÍMICA: ELABORADOR DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS, INCLUYENDO HORMONALES**, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 7, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

**-DEPÓSITO PILAR I: DEPÓSITO DE MATERIAS PRIMAS, MATERIALES DE EMPAQUE, ÁREA DE MUESTREO, CENTRAL DE PESADAS DE EXCIPIENTES Y PRINCIPIOS ACTIVOS NO**

**BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES, Y LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE INSUMOS**, sito en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 6, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires;

**-DEPÓSITO PILAR II: DEPÓSITO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO, SECUNDARIO Y TERCIARIO, ESPECIALIDADES MEDICINALES, INCLUYENDO PSICOTRÓPICOS, ÁREA DE MUESTREO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO Y LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO Y ACONDICIONAMIENTO DE PRODUCTO PARA PROMOCIÓN Y PARA EXPORTACIÓN**, sito en Ruta 8, Km 60, Calle El Bagual, Fátima, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires;

**-IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES Y DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS. TODAS ELLAS PARA OPERAR EN FORMA CONJUNTA;** (Modificación de Estructura); encontrándose inscripto en el registro de esta **ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT)**.-

**EXPEDIENTE N° 1-0047-12336-16-1.-  
DI-2020-2592-APN-ANMAT#MS.-**

**Legajo N° 6.073.-**

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.04 15:22:04 -03:00

Roberto Daniel Sierras  
Director  
Dirección de Gestión de Información Técnica  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.04 15:22:52 -03:00





**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:** DI-2020-2592-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 30 de Abril de 2020

**Referencia:** 1-47-12336-16-1

---

VISTO el Expediente n° 1-47-12336-16-1 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO;

Que por dichas actuaciones se tramita la solicitud de la firma GADOR S.A., referida a la autorización de funcionamiento en las condiciones previstas por la Ley n° 16.463, el Decreto n° 150/92 y sus modificatorios.

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

Que de acuerdo con lo informado a fojas 315 por el Departamento de Inspectoría de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo de la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos no existen objeciones técnicas, por lo que puede accederse a lo solicitado.

Que la presente se dicta en ejercicio de las atribuciones conferidas en el Artículo 8, inciso II) del Decreto n° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTICULO 1°.- Habilitase a la firma GADOR S.A., como: ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES EN LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE:

- PLANTA DARWIN: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y CÁPSULAS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLÍSTERS Y FRASCOS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES, con planta sita en Darwin 429, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

- PLANTA CATAMARCA: SOLUCIONES Y SUSPENSIONES ORALES, COLUTORIOS, ENEMAS, SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN FRASCOS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES, con planta sita en Ruta 38, Km 1305, Parque Industrial El Pantanillo, San Fernando del Valle de Catamarca, Provincia de Catamarca.

- PLANTA PILAR HORMONALES: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PRINCIPIOS ACTIVOS HORMONALES Y PLACEBOS, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLÍSTERS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 6, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

- PLANTA PILAR PAAP FARMA: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y CÁPSULAS CON PRINCIPIOS ACTIVOS CITOSTÁTICOS Y HORMONALES, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLÍSTERS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 7, Planta Baja, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

- PLANTA PILAR PAAP FARMOQUÍMICA: ELABORADOR DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS CITOSTÁTICOS Y HORMONALES con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 7, Planta Alta, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

- PLANTA PILAR FARMOQUÍMICA: ELABORADOR DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS, INCLUYENDO HORMONALES, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 7, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

- DEPÓSITO PILAR I: DEPÓSITO DE MATERIAS PRIMAS, MATERIALES DE EMPAQUE, ÁREA DE MUESTREO, CENTRAL DE PESADAS DE EXCIPIENTES Y PRINCIPIOS ACTIVOS NO BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES, Y LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE INSUMOS, sito en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 6, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

- DEPÓSITO PILAR II: DEPÓSITO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO, SECUNDARIO Y TERCIARIO, ESPECIALIDADES MEDICINALES, INCLUYENDO PSICOTRÓPICOS, ÁREA DE MUESTREO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO Y LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO Y ACONDICIONAMIENTO DE PRODUCTO PARA PROMOCIÓN Y PARA EXPORTACIÓN, sito en Ruta 8, Km 60, Calle El Bagual, Fátima, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

- IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES Y DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS. TODAS ELLAS PARA OPERAR EN FORMA CONJUNTA.

ARTICULO 2º.- Establécese que la Dirección Técnica será ejercida por el Farmacéutico Jorge Norberto NAQUIT, DNI: 16.760.465, Matrícula Nacional N° 10.573.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente a la habilitación conferida por el Artículo 1º de la presente Disposición.

ARTICULO 4º.- CANCELASE el Certificado de Habilitación, autorizado por la Disposición N° 7451/13 del 18 de febrero de 2013 y 1256/16 del 26 de febrero de 2016, el cual deberá ser presentado en el término de 30 días acompañado de la presente disposición ante la Dirección de Gestión de Información Técnica.

ARTICULO 5º.- Acéptanse los planos según GEDO N°: PLANO-2019-110618945-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110618219-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110619797-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110621648-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110623171-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110627081-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110633359-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110624143-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110622015-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110620229-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110618430-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110617867-APN-DFYGR#ANMAT y PLANO-2019-110617495-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 6º.- Extiéndase, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica para su conocimiento y demás efectos; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la presente Disposición, del Certificado mencionado en el Artículo 3º y de los planos aprobados. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-12336-16-1

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.04.30 15:39:56 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay  
Subadministradora Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Carátula Expediente**

**Número:** PV-2020-31219820-APN-DGA#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 11 de Mayo de 2020

**Referencia:** Carátula del expediente EX-2020-31219816- -APN-DGA#ANMAT

---

Expediente: EX-2020-31219816- -APN-DGA#ANMAT

Fecha Caratulación: 11/05/2020

Usuario Caratulación: Carolina Ana Paz (CARAPAZ)

Usuario Solicitante: Carolina Ana Paz (CARAPAZ)

Código Trámite: IOPE00028 - Presentación de Documentación

Descripción: Solicitud de rectificación de Disposición y Certificado de Habilitación

Cuit/Cuil: ---

Tipo Documento: OT

Número Documento: 0

Persona Física/Persona Jurídica

Apellidos: ---

Nombres: ---

Razón Social: GADOR

Email: ---

Teléfono: ---

Pais: ARGENTINA

Provincia: CIUDAD DE BUENOS AIRES

Departamento: CIUDAD DE BUENOS AIRES

Localidad: CIUDAD DE BUENOS AIRES

Domicilio: .

Piso: ---

Dpto: ---

Código Postal: .

Observaciones: ---

Motivo de Solicitud de Caratulación: Solicitud de rectificación de Disposición y Certificado de Habilitación "Bursa Sabrina"

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.11 14:53:23 -03:00

Carolina Ana Paz  
Auxiliar administrativo  
Dirección General de Administración  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.11 14:54:20 -03:00



**OBJETO:** Solicitud de Rectificación de Disposición N° DI-2020-2592-APN-ANMAT#MS y Certificado de Inscripción de Establecimiento N°CE-2020-29753413-APN-DGIT#ANMAT (Habilitación Nueva Estructura)

C.A.B.A., Mayo de 2020

Señor Administrador de A.N.M.A.T.

Dr. Manuel Limeres

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

**GADOR S.A.**, CUIT 30-50098718-5, con domicilio en la calle Darwin 429 (C1414CUI), C.A.B.A, bajo la Dirección Técnica de Jorge Naquit, Farmacéutico, y la Co Dirección Técnica y apoderamiento de Rosana Hilal, se dirige a usted a fin de:

Solicitar la corrección de la Disposición N° DI-2020-2592-APN-ANMAT#MS y el Certificado N° CE-2020-29753413-APN-DGIT#ANMAT correspondiente a la habilitación de Nueva Estructura según expediente 1-47-12336-16-1.

En la Disposición N° DI-2020-2592-APN-ANMAT#MS se han deslizado los siguientes errores:

1) En el Artículo 1 de la Disposición:

- **Donde dice:**

DEPOSITO PILAR II: DEPOSITO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO, SECUNDARIO Y TERCIARIO, ESPECIALIDADES MEDICINALES, INCLUYENDO PSICOTRÓPICOS, ÁREA DE MUESTREO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO Y LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO Y ACONDICIONAMIENTO DE PRODUCTO PARA PROMOCION Y PARA EXPORTACION, sito en Ruta 8, Km 60, **Calle El Bagual**, Fátima, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

**Deberá decir:**

DEPOSITO PILAR II: DEPOSITO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO, SECUNDARIO Y TERCIARIO, ESPECIALIDADES MEDICINALES, INCLUYENDO PSICOTRÓPICOS, ÁREA DE MUESTREO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO Y LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO Y ACONDICIONAMIENTO DE PRODUCTO PARA PROMOCION Y PARA EXPORTACION, sito en Ruta 8, Km 60, **Calle El Bagual 50**, Fátima, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

2) En el CERTIFICADO DE INSCRIPCION DE ESTABLECIMIENTO

- Se omitió completamente el párrafo contenido en la disposicion para la habilitación de la planta Darwin:

**Deberá decir:**

PLANTA DARWIN: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y CÁPSULAS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLÍSTERS Y FRASCOS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES, con planta sita en darwin 429, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

- Además,

**Donde dice:**

DEPOSITO PILAR II: DEPOSITO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO, SECUNDARIO Y TERCIARIO, ESPECIALIDADES MEDICINALES, INCLUYENDO PSICOTRÓPICOS, ÁREA DE MUESTREO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO Y LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO Y ACONDICIONAMIENTO DE PRODUCTO PARA PROMOCION Y PARA EXPORTACION, sito en Ruta 8, Km 60, **Calle El Bagual**, Fátima, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

**Deberá decir:**

DEPOSITO PILAR II: DEPOSITO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO, SECUNDARIO Y TERCIARIO, ESPECIALIDADES MEDICINALES, INCLUYENDO PSICOTRÓPICOS, ÁREA DE MUESTREO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO Y LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO Y ACONDICIONAMIENTO DE



PRODUCTO PARA PROMOCION Y PARA EXPORTACION, sito en Ruta 8, Km 60, **Calle El Bagual 50**, Fátima, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

Se adjunta a la presente solicitud:

- Copia de la Disposición N° DI-2020-2592-APN-ANMAT#MS y el Certificado N° CE-2020-29753413

Saluda al Sr. Administrador con la mayor consideración, dejando los datos de contacto para cualquier duda o consulta que se requiera hacer.

Rosana María Hilal, Co Director Técnico Director Asuntos Regulatorios	<a href="mailto:rhilal@gador.com.ar">rhilal@gador.com.ar</a> 0114858-9000, int 482 011 15 3386 4186
Sabrina Bursa Asistente Asuntos Regulatorios	<a href="mailto:sbursa@gador.com.ar">sbursa@gador.com.ar</a> 0114858-9000, int 244



Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica y Apoderada Legal  
M.N. 14.086





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Certificado - Redacción libre**

Número: CE-2020-29753413-APN-DGIT#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 4 de Mayo de 2020

Referencia: GADOR S.A., LEGAJO N° 6073 - CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN DE ESTABLECIMIENTO

---

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN DE ESTABLECIMIENTO**

Certifíquese que el establecimiento **GADOR S.A.**, CUIT N° **30-50098718-5**, ha sido habilitado como **ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES EN LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE:**

**-PLANTA CATAMARCA: SOLUCIONES Y SUSPENSIONES ORALES, COLUTORIOS, ENEMAS, SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN FRASCOS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES**, con planta sita en Ruta 38, Km 1305, Parque Industrial El Pantanillo, San Fernando del Valle de Catamarca, Provincia de Catamarca;

**-PLANTA PILAR HORMONALES: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PRINCIPIOS ACTIVOS HORMONALES Y PLACEBOS, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLÍSTERS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES**, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 6, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires;

**-PLANTA PILAR PAAP FARMA: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y CÁPSULAS CON PRINCIPIOS ACTIVOS CITOSTÁTICOS Y HORMONALES, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLÍSTERS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES**, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 7, Planta Baja, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires;

**-PLANTA PILAR PAAP FARMOQUÍMICA: ELABORADOR DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS CITOSTÁTICOS Y HORMONALES**, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 7, Planta Alta, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires;

**-PLANTA PILAR FARMOQUÍMICA: ELABORADOR DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS, INCLUYENDO HORMONALES**, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 7, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

**-DEPÓSITO PILAR I: DEPÓSITO DE MATERIAS PRIMAS, MATERIALES DE EMPAQUE, ÁREA DE MUESTREO, CENTRAL DE PESADAS DE EXCIPIENTES Y PRINCIPIOS ACTIVOS NO**

**BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES, Y LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE INSUMOS**, sito en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 6, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires;

**-DEPÓSITO PILAR II: DEPÓSITO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO, SECUNDARIO Y TERCIARIO, ESPECIALIDADES MEDICINALES, INCLUYENDO PSICOTRÓPICOS, ÁREA DE MUESTREO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO Y LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO Y ACONDICIONAMIENTO DE PRODUCTO PARA PROMOCIÓN Y PARA EXPORTACIÓN**, sito en Ruta 8, Km 60, Calle El Bagual, Fátima, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires;

**-IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES Y DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS. TODAS ELLAS PARA OPERAR EN FORMA CONJUNTA;** (Modificación de Estructura); encontrándose inscripto en el registro de esta **ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT)**.-

**EXPEDIENTE N° 1-0047-12336-16-1.-  
DI-2020-2592-APN-ANMAT#MS.-**

**Legajo N° 6.073.-**

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.04 15:22:04 -03:00

Roberto Daniel Sierras  
Director  
Dirección de Gestión de Información Técnica  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.04 15:22:52 -03:00



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:** DI-2020-2592-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 30 de Abril de 2020

**Referencia:** 1-47-12336-16-1

---

VISTO el Expediente n° 1-47-12336-16-1 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO;

Que por dichas actuaciones se tramita la solicitud de la firma GADOR S.A., referida a la autorización de funcionamiento en las condiciones previstas por la Ley n° 16.463, el Decreto n° 150/92 y sus modificatorios.

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

Que de acuerdo con lo informado a fojas 315 por el Departamento de Inspectoría de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo de la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos no existen objeciones técnicas, por lo que puede accederse a lo solicitado.

Que la presente se dicta en ejercicio de las atribuciones conferidas en el Artículo 8, inciso II) del Decreto n° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTICULO 1°.- Habilitase a la firma GADOR S.A., como: ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES EN LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE:

- PLANTA DARWIN: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y CÁPSULAS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLÍSTERS Y FRASCOS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES, con planta sita en Darwin 429, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

- PLANTA CATAMARCA: SOLUCIONES Y SUSPENSIONES ORALES, COLUTORIOS, ENEMAS, SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN FRASCOS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES, con planta sita en Ruta 38, Km 1305, Parque Industrial El Pantanillo, San Fernando del Valle de Catamarca, Provincia de Catamarca.

- PLANTA PILAR HORMONALES: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PRINCIPIOS ACTIVOS HORMONALES Y PLACEBOS, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLÍSTERS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 6, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

- PLANTA PILAR PAAP FARMA: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y CÁPSULAS CON PRINCIPIOS ACTIVOS CITOSTÁTICOS Y HORMONALES, CON ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLÍSTERS. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 7, Planta Baja, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

- PLANTA PILAR PAAP FARMOQUÍMICA: ELABORADOR DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS CITOSTÁTICOS Y HORMONALES con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 7, Planta Alta, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

- PLANTA PILAR FARMOQUÍMICA: ELABORADOR DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS, INCLUYENDO HORMONALES, con planta sita en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 7, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

- DEPÓSITO PILAR I: DEPÓSITO DE MATERIAS PRIMAS, MATERIALES DE EMPAQUE, ÁREA DE MUESTREO, CENTRAL DE PESADAS DE EXCIPIENTES Y PRINCIPIOS ACTIVOS NO BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES, Y LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE INSUMOS, sito en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Fracción III, Parcela 6, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

- DEPÓSITO PILAR II: DEPÓSITO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO, SECUNDARIO Y TERCIARIO, ESPECIALIDADES MEDICINALES, INCLUYENDO PSICOTRÓPICOS, ÁREA DE MUESTREO DE MATERIALES DE EMPAQUE PRIMARIO Y LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO Y ACONDICIONAMIENTO DE PRODUCTO PARA PROMOCIÓN Y PARA EXPORTACIÓN, sito en Ruta 8, Km 60, Calle El Bagual, Fátima, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

- IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES Y DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS. TODAS ELLAS PARA OPERAR EN FORMA CONJUNTA.

ARTICULO 2º.- Establécese que la Dirección Técnica será ejercida por el Farmacéutico Jorge Norberto NAQUIT, DNI: 16.760.465, Matrícula Nacional N° 10.573.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente a la habilitación conferida por el Artículo 1º de la presente Disposición.

ARTICULO 4º.- CANCELASE el Certificado de Habilitación, autorizado por la Disposición N° 7451/13 del 18 de febrero de 2013 y 1256/16 del 26 de febrero de 2016, el cual deberá ser presentado en el término de 30 días acompañado de la presente disposición ante la Dirección de Gestión de Información Técnica.

ARTICULO 5º.- Acéptanse los planos según GEDO N°: PLANO-2019-110618945-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110618219-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110619797-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110621648-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110623171-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110627081-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110633359-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110624143-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110622015-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110620229-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110618430-APN-DFYGR#ANMAT; PLANO-2019-110617867-APN-DFYGR#ANMAT y PLANO-2019-110617495-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 6º.- Extiéndase, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica para su conocimiento y demás efectos; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la presente Disposición, del Certificado mencionado en el Artículo 3º y de los planos aprobados. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-12336-16-1

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.04.30 15:39:56 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay  
Subadministradora Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-2075-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Sábado 9 de Marzo de 2019

**Referencia:** EX-2019-09509888-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-09509888-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); y

**CONSIDERANDO:**

Que la firma GADOR S.A., Legajo N° 6.073, solicita la limitación de la Directora Técnica, la designación del nuevo Director Técnico y la designación de la Co-Directora Técnica.

Que la Dirección de Gestión de Información Técnica ha tomado intervención.

Que se actúa en virtud a las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490 del 20 de agosto de 1992 y sus modificatorios.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

**ARTÍCULO 1°.-** Limitase a la Farmacéutica Señora OLGA NOEMÍ GRECO, Documento Nacional de Identidad N° 11.384.097, Matrícula Nacional N° 9.957, como Directora Técnica de la firma GADOR S.A., Legajo N° 6.073, con domicilio en Ruta 38 Km. 1.305, Parque Industrial El Pantanillo, ciudad de San Fernando del Valle de Catamarca, provincia de Catamarca; en la calle Darwin N° 429, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; en Ruta 8, Km 60, Calle 10 Fracción 3, Parcela 6 y 7, Parque Industrial Pilar, partido de Pilar, provincia de Buenos Aires, a partir del 31 de marzo de 2019.

**ARTÍCULO 2°.-** Designase al Farmacéutico Señor JORGE NORBERTO NAQUIT, Documento Nacional de Identidad N° 16.760.465, Matrícula Nacional N° 10.573, como Director Técnico de la firma GADOR S.A., Legajo N° 6.073, a partir del 01 de abril de 2019.

ARTÍCULO 3°.- Designase a la Farmacéutica Señora ROSANA MARÍA HILAL, Documento Nacional de Identidad N° 21.310.023, Matrícula Nacional N° 14.086, como Co-Directora Técnica de la firma GADOR S.A., Legajo N° 6.073, con domicilio en Ruta 38 Km. 1.305, Parque Industrial El Pantanillo, ciudad de San Fernando del Valle de Catamarca, provincia de Catamarca; en la calle Darwin N° 429, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; en Ruta 8, Km 60, Calle 10 Fracción 3, Parcela 6 y 7, Parque Industrial Pilar, partido de Pilar, provincia de Buenos Aires, a partir del 01 de abril de 2019.

ARTÍCULO 4°.- Regístrese, por el Departamento de Mesa de Entradas notifiqúese al interesado y hágasele entrega de la presente disposición; envíese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Hecho, remítase a la Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria (ANMAT FEDERAL). Cumplido, archívese.

EX-2019-09509888-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.03.09 09:31:43 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION  
o=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CIRT 30715117564  
Date: 2019.03.09 09:31:52 -0300



ACTUACION NOTARIAL



LORENA A. BERUTI  
ESCRIBANA  
MAT. 4030

N 017264027

1 FOLIO: 10, REGISTRO NOTARIAL N° 63, CABA.- PRIMERA COPIA.- PO-  
2 DER ESPECIAL.- GADOR SOCIEDAD ANONIMA a favor de Gustavo Horacio  
3 OSTUNI.- ESCRITURA NUMERO CUATRO.- En la Ciudad de Buenos Aires,  
4 Capital Federal de la República Argentina, a TRECE de ENERO de DOS MIL  
5 CATORCE, ante mi Escribana Autorizante, Adscripta al Registro Notarial número  
6 63, comparece: Alberto César ALVAREZ SAAVEDRA, argentino, Documento  
7 Nacional de Identidad número 5.071.212, de estado civil casado, domiciliado en la  
8 calle Darwin 429 de esta Ciudad, mayor de edad y de mi conocimiento.- Interviene  
9 en nombre y representación y en su carácter de Presidente de "GADOR SOCIE-  
10 DAD ANONIMA", con domicilio en Darwin 429 de esta Ciudad, inscrita en el  
11 Registro Público de Comercio el 3 de junio de 1992, bajo el número 4809, del Libro  
12 111, tomo A de Sociedades Anónimas; cuya personería acredita con: a) Escritura  
13 de Ordenamiento de Estatutos, de fecha 13 de septiembre de 2005, pasada ante el  
14 Escribano de esta Ciudad, Alfonso Gutierrez Zaldivar, al folio 815, del Registro No-  
15 tarial número 776, a su cargo; inscrita en el Registro Público de Comercio el 29 de  
16 septiembre de 2005, bajo el número 11407 del Libro 29 de Sociedades por Accio-  
17 nes y b) Designación del actual Directorio y la distribución de sus cargos surge de  
18 las actas de: Asamblea número 113 y Directorio número 822, ambas de fecha 15 de  
19 Abril de 2013, obrantes a los folios 177 y 136, respectivamente, de los Libros de Ac-  
20 tas de Asambleas número 1 y de Directorio número 4, debidamente rubricados, ase-  
21 gurando su vigencia, con facultades suficientes para el acto.- Documentación que  
22 tengo a la vista y en fotocopias certificadas se hallan agregadas de la primera al folio  
23 75, Protocolo año 2006 y de las dos últimas al folio 167, Protocolo corriente, am-  
24 bos de este mismo Registro.- Y en el carácter invocado y acreditado dice: Que con-  
25 fiere PODER ESPECIAL a favor de Gustavo Horacio OSTUNI, Documento Na-



Es copia fiel; doy fe.

Es copia fiel; doy fe.

LORENA A. BERUTI  
ESCRIBANA  
MAT. 4836



Es copia fiel; doy fe.



LORENA A. BERUTI  
ESCRIBANA  
MAT. 4836

LORENA A. BERUTI  
ESCRIBANA  
MAT. 4836

N 017264027

cional de Identidad 13.653.713, para que en nombre y representación de **GADOR** 26  
**SOCIEDAD ANONIMA**, se presente ante los Organismos Nacionales, Provincia- 27  
les, Municipales, centralizados o descentralizados, entidades autárquicas y entes pri- 28  
vados situados de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, de la Provincia de Buenos 29  
Aires y del resto del país, Superiores Gobiernos Nacionales o Provinciales Cuerpos 30  
Legislativos, Municipalidades, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y 31  
de la Provincia de Buenos Aires, Tribunales de Faltas, Administración Federal de In- 32  
gresos Públicos (AFIP), Dirección General Impositiva, Administración Nacional de 33  
Seguridad Social (ANSES), Administración Gubernamental de Ingresos Públicos 34  
(AGIP), Dirección General y Provinciales de Rentas, Agencia de Recaudación de a 35  
Provincia de Buenos Aires (ARBA), Policía Federal Argentina, Metropolitana y 36  
provinciales, Aduanas nacionales y extranjeras, Gendarmería Nacional, Prefectura 37  
Naval Argentina, Registro Nacional de Armas (RENAR), Registro de deudores ali- 38  
mentarios, Empresa Ex Obras Sanitarias de la Nación, Ministerios de Salud de la 39  
Nación y de las Provincias, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y 40  
tecnología Medica (A.N.M.A.T.), Instituto Nacional de Medicamentos (I.N.A.M. 41  
E.), Instituto Nacional de Alimentos (I.N.A.L.); Secretaría de Programación para la 42  
Prevención de la Drogadicción y la lucha contra el Narcotráfico (SEDRONAR), 43  
Empresas prestatarias de servicios, a saber: telefónicos, electricidad, gas, aguas, 44  
transportes, seguros, aduanas, empresas de correos y telecomunicaciones, entre o- 45  
tros; Registros de Patentes y Marcas, del Automotor, de la Propiedad Inmueble, de 46  
Comercio, Inspección General de Justicia y demás reparticiones de la Administra- 47  
ción Nacional y Provinciales; ante particulares, empresas, administraciones públicas 48  
y/o autárquicas ya sean nacionales, provinciales o municipales, sus dependencias y 49  
reparticiones en general; Ministerios; empresas de transporte, compañías de segu- 50



N 017264028

1 ros, demás oficinas públicas o privadas, en todas y en cada una de sus dependencias,  
2 y demás organismos creados o a crearse.- Al efecto el apoderado podrá firmar toda  
3 clase de documentos públicos y privados, formularios y solicitudes que correspon-  
4 dan; pudiendo realizar declaraciones juradas de toda índole solicitar habilitaciones y  
5 comprobaciones notariales; acompañar pericias, planos y títulos entre otros; retirar  
6 documentación y pedir desgloses; firmar recibos; notificarse en expedientes y suma-  
7 rios; aceptar y/o rechazar disposiciones y resoluciones, pedir aclaratorias y modifica-  
8 ciones; optar por toda la vía recursiva; pedir condonaciones de deudas; presentarse  
9 en licitaciones públicas o privadas, concursos de precios, pedidos de cotización o  
10 ventas, convocados por las mismas, en que tenga interés la otorgante, con autoriza-  
11 ción para firmar solicitudes de inscripción, de pliegos de condiciones, presupuestos,  
12 estimaciones, documentos de garantías, de ofertas y de adjudicaciones; dé cumpli-  
13 miento a las disposiciones de las leyes de sellos, acompañe y/o presente muestras de  
14 las mercaderías ofrecidas, desista de las ofertas en oportunidad que corresponda, la  
15 represente en los actos de apertura de propuestas, suscriba las actas pertinentes,  
16 formule las observaciones, aclaraciones y/o impugnaciones relativas a la formalidad  
17 de los actos, como así también a cualquier irregularidad observada en las ofertas pre-  
18 sentadas, se notifique del resultado de las licitaciones firmando las constancias res-  
19 pectivas; retire las órdenes de compra, cobre y perciba en dinero en efectivo y/o  
20 cheques, giros, pagarés, vales, títulos o en cualquier otra forma, todo lo que se a-  
21 deudare o llegare a adeudarse a la mandante, otorgando los recibos que le fueren re-  
22 queridos, exija la devolución de garantías cuando ello sea procedente, solicite pró-  
23 rroga de plazos para el cumplimiento de las obligaciones emergentes, fijen domici-  
24 lios y en fin, practique cuantos más actos, gestiones y diligencias sean conducentes  
25 para el mejor desempeño de este mandato.- Solicite segundas o ulteriores copias del



LORENA A. B.  
ESCRIBANA  
MAT. 4836

N 017264028

presente poder en caso de extravío.- **LEO** esta escritura al compareciente, quien ratifica su contenido y así la otorga y firma, por ante mí, doy fe.- Sigue la firma.- Esta mi Sello.- Ante mí: **Lorena Amelia BERUTI.- CONCUERDA** con su matriz que pasó ante mí y queda al folio 10 del Registro Notarial número 63, de mi adscripción, doy fe.- Para la poderdante expido esta **PRIMERA COPIA** en dos fojas de Actuación Notarial número N 017264027 y la presente que sello y firmo en el lugar y fecha de su otorgamiento.-

LORENA A. BERUTI  
ESCRIBANA  
MAT. 4836

La(s) fotocopia(s) que  
Antecede(n) ha(n)  
sido Certificada(s) en  
Sello N° 014842994.-

LORENA A. BERUTI  
ESCRIBANA  
MAT. 4836

26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES

LEY 204



T 014842994

Buenos Aires, 13 de enero de 2014.-


En mi carácter de escribano Adscripto al Registro N° 63, CABA.-

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en dos.-

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

LORENA A. BERUTI  
ESCRIBANA  
MAT. 4833

RUTI

<b>ANMAT</b> ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES <b>REM</b>	FORMULARIO N°	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO <b>NPOA</b>	<b>5.1</b>	

**OBJETO:** Solicitud de autorización para importar una especialidad medicinal de un país de origen alternativo al que figura inscripto en el Registro.

**CORRESPONDE A LA DISPOSICIÓN N° 262/95**

### 1. DATOS DEL SOLICITANTE

1.1. Carácter (**Laboratorio**, farmacia, droguería, Organismo público de salud, Obra Social, representante de empresa extranjera)

1.2. Datos de titular

1.2.1. Nombre: **GADOR S.A.**

1.2.2. Número de legajo: **6073**

1.2.3. Número de expediente de habilitación: **12336/16-1**

1.2.4. Domicilio legal: **Darwin 429, C1414 CUI, C.A.B.A.**

1.2.4.1. Dirección:

1.2.4.2. Provincia: **Buenos Aires**

Calle y número: **Darwin 429**

Localidad: **C.A.B.A.**

Código Postal: **C1414 CUI**

1.2.4.3. Teléfono: **(011) 4858-9000**

Fax: **(011) 4858-9291**

### 2. DIRECCIÓN TÉCNICA.

2.1. Datos del profesional farmacéutico a cargo de la Dirección técnica

2.1.1. Apellido y nombre: **Jorge N. Naquit**

2.1.2. Documento de Identidad N°: **16.760.465**

2.1.3. Número de matrícula: **10.573**

2.1.4. Expediente de autorización N°: **EX2019-09509888**

2.2. Datos del profesional farmacéutico a cargo de la Codirección técnica

2.2.1. Apellido y nombre: **Rosana Maria Hilal**

2.2.2. Documento de Identidad N°: **21.310.023**

2.2.3. Número de matrícula: **14.086**


2.2.4. Expediente de autorización N°: **EX2019-09509888**

### 3. REPRESENTANTE LEGAL (Apoderado).


3.1. Apellido y nombre: **Gustavo H. Ostuni.**

3.2. Expediente de autorización N°: **----**


3.3. Documento de identidad N°: **13.653.713**

<b>ANMAT</b> ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES <b>REM</b>	FORMULARIO Nº	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO <b>NPOA</b>	<b>5.1</b>	

<b>4. DATOS DEL PRODUCTO</b>	
4.1. Datos del titular del certificado:	
4.1.1. Nombre: <b>Gilead Sciences Inc.</b>	
4.1.2. Domicilio legal: <b>502 Covina BLVD., San Dimas, California</b>	
4.1.3. Dirección: <b>País: Estados Unidos</b>	
Calle y número: <b>502 Covina BLVD.</b>	
Localidad: <b>San Dimas, California</b> Código Postal: <b>(CA)91773</b>	
Teléfono: <b>(001) 909394 4000</b> Fax: <b>(001) 909592 1832</b>	
4.2. Nombre	
4.2.1 Comercial o de marca: <b>AMBISOME®</b>	
4.2.2 Genérico: <b>Anfotericina B (en liposomas)</b>	
4.3. Clasificación farmacológica: <b>Antimicótico para uso sistémico, Antibióticos.</b>	
4.4. Código ATC (aplicación terapéutica): <b>J02AA01</b>	
4.5. Nº de Certificado: <b>43.344</b> Vigencia: <b>16/05/2024</b>	
4.6. Principio activo	
4.6.1 Nombre genérico: <b>Anfotericina B (en liposomas)</b>	
4.6.2 Concentración: <b>50 mg</b>	
4.6.3 Código OPS: <b>---</b>	
4.7. Nueva/s forma/s farmacéutica/s y vía/s de administración	
4.7.1. Forma farmacéutica: <b>Inyectable liofilizado</b>	
4.7.2. Vía de administración: <b>Infusión intravenosa</b>	
4.8. País de procedencia autorizado: <b>Estados Unidos</b>	
4.9. País de origen autorizado: <b>Estados Unidos</b>	
4.10. Nuevo país de procedencia solicitado: <b>-----</b>	
4.11. Nuevo país de origen solicitado: <b>Estados Unidos</b>	
4.12. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado: <b>Elaboración completa, acondicionamiento y liberación del lote.</b>	
4.12.1. Nombre del laboratorio: <b>Gilead Sciences, Inc.</b>	
4.12.2. País de origen: <b>Estados Unidos</b>	
4.12.3. Dirección: <b>País: Estados Unidos</b>	
Calle y número: <b>1800 Wheeler Avenue</b>	
Localidad: <b>La Verne</b> Código postal: <b>CA 91750</b>	
Teléfono: <b>---</b> Fax: <b>---</b>	

<b>ANMAT</b> ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES <b>REM</b>	FORMULARIO N°	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO <b>NPOA</b>	<b>5.1</b>	

<b>4.10*. Nuevo país de procedencia solicitado:</b>
<b>4.11*. Nuevo país de origen solicitado:</b>
<b>4.12*. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:</b> <b>4.12.1*. Nombre del laboratorio:</b> <b>4.12.2*. País de origen:</b> <b>4.12.3*. Dirección: País:</b> <b>Calle y número:</b> <b>Localidad: Código postal:</b> <b>Teléfono: Fax:</b>
<b>4.10**. Nuevo país de procedencia solicitado:</b>
<b>4.11**. Nuevo país de origen solicitado:</b>
<b>4.12**. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:</b> <b>4.12.1**. Nombre del laboratorio:</b> <b>4.12.2**. País de origen:</b> <b>4.12.3**. Dirección: País:</b> <b>Calle y número:</b> <b>Localidad: Código postal:</b> <b>Teléfono: Fax:</b>
<b>4.13. Participación de terceros:</b>
<b>4.13.1. Empresas participantes en la preparación del medicamento hasta el granel (1):</b> <b>Etapas A: <a href="#">Elaboración completa, acondicionamiento y liberación del lote</a></b> <b>Nombre de la Razón Social: <a href="#">Gilead Sciences, Inc.</a></b> <b>Certificado de habilitación MSAS N°:</b> <b>Nombre Director Técnico:</b> <b>Domicilio: <a href="#">650 Cliffside Drive</a></b> <b>Teléfono: <a href="#">(001) 909394 4000</a> Fax: <a href="#">(001) 909592 1832</a></b> <b>Provincia: <a href="#">San Dimas, California</a> Código postal: <a href="#">CA 91773</a></b>
<b>Alternativo Etapas A: <a href="#">Filtración estéril, llenado aséptico, liofilización y cierre del envase primario</a></b> <b>Nombre de la Razón Social: <a href="#">Jubilant HollisterStier LLC</a></b> <b>Certificado de habilitación MSAS N°:</b> <b>Nombre Director Técnico:</b> <b>Domicilio: <a href="#">3525 North Regal Street</a></b> <b>Teléfono: Fax:</b> <b>Provincia: <a href="#">Spokane</a> Código postal: <a href="#">WA 99207-5788</a></b>

<b>ANMAT</b> ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES <b>REM</b>	FORMULARIO N°	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO <b>NPOA</b>	<b>5.1</b>	

**Alternativo Etapa A: Filtración estéril, llenado aséptico, liofilización y cierre del envase primario.**

**Nombre de la Razón Social: Oso Biopharmaceuticals Manufacturing, LLC**

**Certificado de habilitación MSAS N°**

**Nombre Director Técnico:**

**Domicilio: 4272 Balloon Park Road**

**Teléfono:**

**Fax:**

**Provincia: Albuquerque**

**Código postal: NM 87109**

(1): Indicar separadamente etapas mecánicas y procesos intermedios

**4.13.2. Control analítico del granel (2):**

**Etapa A:**

**Nombre de la Razón Social: Gilead Sciences, Inc.**

**Certificado de habilitación MSAS N°**

**Nombre Director Técnico:**

**Domicilio: 650 Cliffside Drive**

**Teléfono: (001) 909394 4000**

**Fax: (001) 909592 1832**

**Provincia: San Dimas, California**

**Código postal: CA 91773**

**Etapa B:**

**Nombre de la Razón Social:**

**Certificado de habilitación MSAS N°**

**Nombre Director Técnico:**

**Domicilio:**

**Teléfono:**

**Fax:**

**Provincia:**

**Código postal:**

**Etapa C:**

**Nombre de la Razón Social:**

**Certificado de habilitación MSAS N°**

**Nombre Director Técnico:**

**Domicilio:**

**Teléfono:**

**Fax:**

**Provincia:**

**Código postal:**

**4.13.3. Fraccionamiento y envasado:**


**Etapa A: Fraccionamiento y envasado primario**

**Nombre de la Razón Social: Gilead Sciences, Inc.**

**Certificado de habilitación MSAS N°**

**Nombre Director Técnico:**



<b>ANMAT</b> ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES <b>REM</b>	FORMULARIO N°	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO <b>NPOA</b>	<b>5.1</b>	

Domicilio: **650 Cliffside Drive**  
 Teléfono: **(001) 909394 4000** Fax: **(001) 909592 1832**  
 Provincia: **San Dimas, California** Código postal: **CA 91773**


Etapa B: **Envasado secundario**  
 Nombre de la Razón Social: **GADOR S.A.**  
 Certificado de habilitación MSAS N°  
 Nombre Director Técnico: **Jorge N. Naquit**  
 Domicilio: **Darwin 429, C1414 CUI, C.A.B.A.**  
 Teléfono: **(011) 4858-9000** Fax: **(011) 4858-9291**  
 Provincia: **Buenos Aires** Código postal: **C1414CUI**

Etapa C:  
 Nombre de la Razón Social:  
 Certificado de habilitación MSAS N°  
 Nombre Director Técnico:  
 Domicilio:  
 Teléfono: Fax:  
 Provincia: Código postal:

**4.13.4. Control del producto terminado (3):**  
 Etapa A:  
 Nombre de la Razón Social: **GADOR S.A.**  
 Certificado de habilitación MSAS N°:  
 Nombre Director Técnico: **Jorge N. Naquit**  
 Domicilio: **Darwin 429, C1414 CUI, C.A.B.A.**  
 Teléfono: **(011) 4858-9000** Fax: **(011) 4858-9291**  
 Provincia: **Buenos Aires** Código postal: **C1414CUI**

Etapa B:  
 Nombre de la Razón Social:  
 Certificado de habilitación MSAS N°  
 Nombre Director Técnico:  
 Domicilio:  
 Teléfono: Fax:  
 Provincia:

Etapa C:  
 Nombre de la Razón Social:  
 Certificado de habilitación MSAS N°  
 Nombre Director Técnico:  
 Domicilio:  
 Teléfono: Fax:

<b>ANMAT</b> ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES <b>REM</b>	FORMULARIO Nº	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO <b>NPOA</b>	<b>5.1</b>	

Provincia:

Código postal:



Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica y Apoderada Legal  
M.N. 14.066



FICHA DE MODIFICACIONES

Modificación de la especialidad medicinal: **AMBISOME®**

Laboratorio **GADOR S.A.** ----- Certificado N° **43.344**

Expediente autorizante N° **2002-7.668793-9**

Expediente de modificación N° 5614/16-9, 239/99-8, 9471/00-4, 11289/04-5, 15304/06-5, 4444/15-1, 4262/18-8 y Nota 401/15

MODIFICACIÓN DE	APROBACIÓN ANTERIOR	MODIFICACIONES
Nombre	AMBISOME®	<b>Sin modificación</b>
Forma farmacéutica	Inyectable Liofilizado	<b>Sin modificación</b>
Periodo de vida útil	48 meses	<b>Sin modificación</b>
Presentaciones	Envases conteniendo 1 y 10 frascos ampollas con liofilizado, acompañados de 1 y 10 frascos ampollas con disolvente. Envases conteniendo 1 y 10 frascos ampollas con liofilizado (capacidad para 20 ml), acompañados de 1 y 10 frascos ampollas con disolvente. Envases conteniendo frasco ampolla con liofilizado, ampolla disolvente y filtro de 5 micrones. Envases conteniendo un frasco ampolla con liofilizado mas un filtro de 5 micrones.	<b>Sin modificación</b>
Envase primario	Inyectable liofilizado + ampolla disolvente	<b>Sin modificación</b>
Fabricación(Laboratorio)	<b>Inyectable liofilizado</b> 1- Gilead Sciences Inc. 650 Cliffside Drive, San Dimas, CA 91773, USA. Elaboración completa, acondicionamiento y liberación del lote. 2- Jubilant Hollister LLC, 3525 North Regal Street, Spokane, WA 99207-5788, USA. Filtración estéril, llenado aséptico, liofilización y cierre del envase primario 3- Oso Biopharmaceuticals Manufacturing, LLC, 4272 Balloon Park Road, Albuquerque, NM 87109, USA. Filtración estéril, llenado aséptico, liofilización y cierre del envase primario	<b>Inyectable liofilizado</b> 1- Gilead Sciences Inc. 650 Cliffside Drive, San Dimas, CA 91773, USA. Elaboración completa, acondicionamiento y liberación del lote. <b>SIN MODIFICACIÓN</b> 2- Jubilant Hollister LLC, 3525 North Regal Street, Spokane, WA 99207-5788, USA. Filtración estéril, llenado aséptico, liofilización y cierre del envase primario. <b>SIN MODIFICACIÓN</b> 3- Oso Biopharmaceuticals Manufacturing, LLC, 4272 Balloon Park Road, Albuquerque, NM 87109, USA. Filtración estéril, llenado aséptico, liofilización y cierre del envase primario. <b>SIN MODIFICACIÓN</b> 4- <b>Gilead Sciences, Inc. 1800 Wheeler Avenue, La Verne, CA 91750, USA. Elaboración completa, acondicionamiento y liberación del lote.</b>

	<b>Ampolla disolvente:</b> 1- GEMEPE S.A., General Gregorio Araoz de Lamadrid N° 1383/85, CABA. Para las etapas de fraccionamiento de los materiales, la elaboración y su fraccionamiento primario. 2- Instituto Biológico Argentino S.A.I.C., Calle 606 Dr. Silvio Dessy N° 351, Florencio Varela, Pcia. de Bs As. Para las etapas de fraccionamiento de los materiales, la elaboración y fraccionamiento primario.	<b>Ampolla disolvente:</b>  <b>Sin modificación</b>
	<b>Inyectable liofilizado y Ampolla disolvente:</b> 1- Gador S.A. Darwin 429, C1414CUI, CABA. Únicamente para la etapa de acondicionamiento secundario.	<b>Inyectable liofilizado y Ampolla disolvente:</b>  <b>Sin modificación</b>
Condición de venta	Venta bajo receta archivada	<b>Sin modificación</b>
Categoría	Especialidad medicinal	<b>Sin modificación</b>
Propietario	GADOR S.A. como representante en Argentina de Gilead Sciences Inc.	<b>Sin modificación</b>
FORMULA APROBADA		FORMULA PROPUESTA
Cada frasco ampolla de Ambisome contiene: Anfotericina B (en liposomas) 50 mg Sacarosa 900 mg Fosfatidilcolina Hidrogenada de soja 213 mg Diestearoilfosfotidilglicerol 84 mg Colesterol 52 mg Succinato disódico 6 H2O 27 mg Alfa tocoferol 0.64 mg  Cada ampolla disolvente contiene: Agua destilada esterilizada 12 ml		Cada frasco ampolla de Ambisome contiene:  <b>Sin modificación</b>      Cada ampolla disolvente contiene: <b>Sin modificación</b>

Director Técnico

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica y Apoderada Legal  
M.N. 14.066

Apoderado Legal

## 1. MANUFACTURERS

AmBisome (liposomal amphotericin B 50 mg Powder for Solution for Infusion) will be manufactured, assembled, labeled and tested at the facilities listed below. The manufacturing steps conducted at these facilities are in full compliance with Good Manufacturing Practices (GMP) guidelines. Testing of AmBisome is performed in full compliance with GMP.

**Table 1. AmBisome Manufacturing, Assembly, Testing, Packaging and Labeling Sites**

Sites	Function
Gilead Sciences, Inc. 1800 Wheeler Avenue La Verne, CA 91750 USA	Drug product manufacture, assembly, testing, and batch release
Gilead Sciences, Inc. 650 Cliffside Drive San Dimas, CA 91773 USA	Drug product manufacture, assembly, testing, and batch release
Jubilant Hollister-Stier LLC 3525 North Regal Street Spokane, WA 99207-5788 USA	Part-drug product manufacture (sterile filtration, aseptic filling, lyophilization and capping; bioburden testing and the finished britestock sterility testing)
Oso Biopharmaceuticals Manufacturing, LLC 4272 Balloon Park Road Albuquerque, NM 87109 USA	Part-drug product manufacture (sterile filtration, aseptic filling, lyophilization and capping; bioburden testing and the finished britestock sterility testing)

**APOSTILLE**

*(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)*

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by Andrei Perlloni

3. acting in the capacity of Branch Chief, Drug Import Export Compliance Branch

4. bears the seal/stamp of U. S. Department of Health and Human Services

**Certified**

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-eighth of January, 2020

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 20018503-8

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Sonya N. Johnson

# United States Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research

10903 New Hampshire Ave, Silver Spring, MD 20993, United States of America

CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov - Telephone (301) 796-4950

## Certificate of a Pharmaceutical Product - Approved Drug Product

Certificate Issue Date: January 10, 2020

Certificate Expiration Date: January 09, 2022

Importing Country: ARGENTINA

Exporting Country: UNITED STATES OF AMERICA

1.	Drug Trade Name, International or National non-proprietary name (as applicable) & dosage form: AMBISOME® Injection, liposomal suspension
1.1	Active Ingredient(s) and amount(s) per unit dose (complete quantitative composition is preferred): amphotericin b 50 MG
1.2	Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country? Yes
1.3	Is this product actually on the market in the exporting country? Yes
2.A.1	Product license number & date of issue: 050740 08/11/1997
2.A.2	Product license holder name & address: Astellas Pharma US, Inc, 1 Astellas Way, Northbrook, IL 60062 United States of America
2.A.3	Status of Product license holder: Neither
2.A.3.1	Manufacturer name & address: Gilead Sciences, Inc., 1800 Wheeler Ave, La Verne, CA 91750 United States of America
2.A.4	Is a summary basis for approval appended? Yes
2.A.5	Is the attached product information, complete and consonant with the license? Yes
2.A.6	Applicant name & address for certificate (if different from the license holder): Gilead Sciences, Inc, 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 United States of America
2.B.4	Remarks: The approved shelf-life for Ambisome® is 48 months. The approved storage condition is "store at temperatures up to 25 C (77 F)."
3.	Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? Yes
3.1	Periodicity of routine inspections (years): Pursuant to section 510(h)(3) of the Federal Food, Drug & Cosmetic Act, inspections will occur in accordance with a risk-based schedule
3.2	Has the manufacture of this type of dosage form been inspected? Yes
3.3	Do the facilities and operations conform to GMPs as recommended by the WHO? (GMPs including 21 Code of Federal Regulations parts 210, 211, or ICH Q7A). Yes, at time of inspection, site complies with FDA cGMP
3.4	Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? Yes

Andrei Perloni, Branch Chief

Drug Import Export Compliance Branch

Division of Global Drug Distribution and Policy

Office of Drug Security, Integrity & Response



D00121952



Label, Vial, AmBisome, US, Astellas

PART NO: 10204601



Varnish Free  
(to appear on proof only)



Dieline



Black



PMS Cool Gray 11



PMS Cool Gray 9



PMS 193



Process Blue

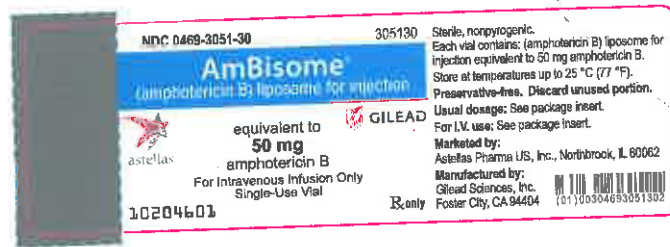


Astellas logo overlap  
Pantone 193@100%  
plus Cool Grey 9@40%

Laser copy may appear lighter or darker than Pantone Matching System (PMS) color standards.  
Please refer to PMS book and/or approved color standard.

**Specification:** GOMAT-0035    **Variation:** A  
**Barcode Type:** GS1 DataBar Limited  
**Barcode Encoded Information:** 0100304693051302  
**Barcode Human Readable:** (01)00304693051302  
**Copy Position:** 4

**Dimensions:** 1-1/8" x 3-1/2" (29 mm x 89 mm)  
**Date:** 12 FEB 2019  
**Version #:** 4  
**ASTELLAS CHANGE CONTROL NUMBER:** 233343-AMB



Unit Carton, AmBisome, US, Astellas  
 PART NO: 10198301



Laser copy may appear lighter or darker than Pantone Matching System (PMS) color standards.  
 Please refer to PMS book and/or approved color standard.

Specification: GDMAT-0034 Variation: A Dimensions: 2-9/32" x 2-1/32" x 3-9/16" (58 mm x 52 mm x 90 mm)  
 Barcode Type: UPC A Date: 13 FEB 2019  
 Barcode Encoded Information: 304693051302 Version #: 6  
 Barcode Human Readable: N304693051302 ASTELLAS CHANGE CONTROL NUMBER: 233343-AMB  
 Code 128 Barcode (tuck flap): N/A



**AMBISOME- amphotericin b injection, powder, lyophilized, for solution**  
Astellas Pharma US, Inc.

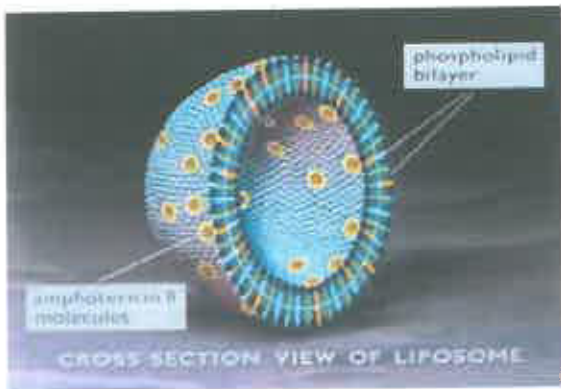
**AmBisome®**  
(amphotericin B) liposome for injection

Revised: February 2019

## DESCRIPTION

AmBisome for Injection is a sterile, non-pyrogenic lyophilized product for intravenous infusion. Each vial contains 50 mg of amphotericin B, USP, intercalated into a liposomal membrane consisting of approximately 213 mg hydrogenated soy phosphatidylcholine; 52 mg cholesterol, NF; 84 mg distearoyl phosphatidylglycerol; 0.64 mg alpha tocopherol, USP; together with 900 mg sucrose, NF; and 27 mg disodium succinate hexahydrate as buffer. Following reconstitution with Sterile Water for Injection, USP, the resulting pH of the suspension is between 5-6.

AmBisome is a true single bilayer liposomal drug delivery system. Liposomes are closed, spherical vesicles created by mixing specific proportions of amphiphilic substances such as phospholipids and cholesterol so that they arrange themselves into multiple concentric bilayer membranes when hydrated in aqueous solutions. Single bilayer liposomes are then formed by microemulsification of multilamellar vesicles using a homogenizer. AmBisome consists of these unilamellar bilayer liposomes with amphotericin B intercalated within the membrane. Due to the nature and quantity of amphiphilic substances used, and the lipophilic moiety in the amphotericin B molecule, the drug is an integral part of the overall structure of the AmBisome liposomes. AmBisome contains true liposomes that are less than 100 nm in diameter. A schematic depiction of the liposome is presented below.



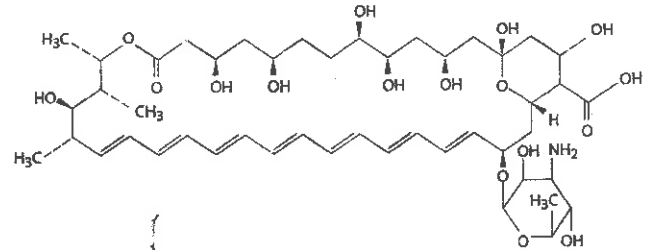
Note: Liposomal encapsulation or incorporation into a lipid complex can substantially affect a drug's functional properties relative to those of the unencapsulated drug or non-lipid associated drug. In addition, different liposomal or lipid-complex products with a common active ingredient may vary from one another in the chemical composition and physical form of the lipid component. Such differences may affect the functional properties of these drug products.

Amphotericin B is a macrocyclic, polyene, antifungal antibiotic produced from a strain of *Sreptomycetes nodosus*. Amphotericin B is designated chemically as:

[1R-(1R\*,3S\*,5R\*,6R\*,9R\*,11R\*,15S\*,16R\*,17R\*,18S\*,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R\*,35S\*,36R\*,37S\*)]-33-[(3-Amino-3,6-dideoxy-β-D-mannopyranosyl)oxy]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahydroxy-15,16,18-trimethyl-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriacomp-19,21,23,25,27,29,31-heptaene-36-carboxylic acid (CAS No.1397-89-3).

Amphotericin B has a molecular formula of C<sub>47</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>17</sub> and a molecular weight of 924.09.

The structure of amphotericin B is shown below:



## MICROBIOLOGY

### Mechanism of Action

Amphotericin B, the active ingredient of AmBisome, acts by binding to the sterol component, ergosterol, of the cell membrane of susceptible fungi. It forms transmembrane channels leading to alterations in cell permeability through which monovalent ions (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, and Cl<sup>-</sup>) leak out of the cell resulting in cell death. While amphotericin B has a higher affinity for the ergosterol component of the fungal cell membrane, it can also bind to the cholesterol component of the mammalian cell leading to cytotoxicity. AmBisome, the liposomal preparation of amphotericin B, has been shown to penetrate the cell wall of both extracellular and intracellular forms of susceptible fungi.

### Antimicrobial Activity

AmBisome has shown *in vitro* activity comparable to amphotericin B against the following organisms: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, and *Blastomyces dermatitidis*.

### Resistance

Mutants with decreased susceptibility to amphotericin B have been isolated from several fungal species

after serial passage in culture media containing the drug, and from some patients receiving prolonged therapy. Drug combination studies *in vitro* and *in vivo* suggest that imidazoles may induce resistance to amphotericin B; however, the clinical relevance of drug resistance has not been established.

### Susceptibility Testing

For specific information regarding susceptibility test interpretive criteria and associated test methods and quality control standards recognized by FDA for this drug, please see: <https://www.fda.gov/STIC>.

## CLINICAL PHARMACOLOGY

### Pharmacokinetics

The assay used to measure amphotericin B in the serum after administration of AmBisome does not distinguish amphotericin B that is complexed with the phospholipids of AmBisome from amphotericin B that is uncomplexed. The pharmacokinetic profile of amphotericin B after administration of AmBisome is based upon total serum concentrations of amphotericin B. The pharmacokinetic profile of amphotericin B was determined in febrile neutropenic cancer and bone marrow transplant patients who received 1-2 hour infusions of 1 to 5 mg/kg/day AmBisome for 3 to 20 days.

The pharmacokinetics of amphotericin B after administration of AmBisome is nonlinear such that there is a greater than proportional increase in serum concentrations with an increase in dose from 1 to 5 mg/kg/day. The pharmacokinetic parameters of total amphotericin B (mean ± SD) after the first dose and at steady state are shown in the table below.

Pharmacokinetic Parameters of AmBisome

Dose (mg/kg/day):	1		2.5		5	
	1 n = 8	Last n = 7	1 n = 7	Last n = 7	1 n = 12	Last n = 9
<b>Parameters</b>						
C <sub>max</sub> (mcg/ml)	7.3 ± 3.8	12.2 ± 4.9	17.2 ± 7.1	31.4 ± 17.8	57.6 ± 21	83 ± 35.2
AUC <sub>0-24</sub> (mcg·hr/ml)	27 ± 14	60 ± 20	65 ± 33	197 ± 183	269 ± 96	555 ± 311
t <sub>1/2</sub> (hr)	10.7 ± 6.4	7 ± 2.1	8.1 ± 2.3	6.3 ± 2	6.4 ± 2.1	6.8 ± 2.1
V <sub>d</sub> (L/kg)	0.44 ± 0.27	0.14 ± 0.05	0.40 ± 0.37	0.16 ± 0.09	0.16 ± 0.10	0.10 ± 0.07
Cl (mL/hr/kg)	39 ± 22	17 ± 6	51 ± 44	22 ± 15	21 ± 14	11 ± 6

### Distribution

Based on total amphotericin B concentrations measured within a dosing interval (24 hours) after administration of AmBisome, the mean half-life was 7-10 hours. However, based on total amphotericin B concentration measured up to 49 days after dosing of AmBisome, the mean half-life was 100-153 hours. The long terminal elimination half-life is probably a slow redistribution from tissues. Steady state concentrations were generally achieved within 4 days of dosing.

Although variable, mean trough concentrations of amphotericin B remained relatively constant with repeated administration of the same dose over the range of 1 to 5 mg/kg/day, indicating no significant drug accumulation in the serum.

### Metabolism

The metabolic pathways of amphotericin B after administration of AmBisome are not known.

### Excretion

The mean clearance at steady state was independent of dose. The excretion of amphotericin B after administration of AmBisome has not been studied.

### Pharmacokinetics in Special Populations

#### Renal Impairment

The effect of renal impairment on the disposition of amphotericin B after administration of AmBisome has not been studied. However, AmBisome has been successfully administered to patients with pre-existing renal impairment (see DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES).

#### Hepatic Impairment

The effect of hepatic impairment on the disposition of amphotericin B after administration of AmBisome is not known.

#### Pediatric and Elderly Patients

The pharmacokinetics of amphotericin B after administration of AmBisome in pediatric and elderly patients has not been studied; however, AmBisome has been used in pediatric and elderly patients (see DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES).

#### Gender and Ethnicity

The effect of gender or ethnicity on the pharmacokinetics of amphotericin B after administration of AmBisome is not known.

## INDICATIONS AND USAGE

AmBisome is indicated for the following:

- Empirical therapy for presumed fungal infection in febrile, neutropenic patients.
- Treatment of Cryptococcal Meningitis in HIV-infected patients (see DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES).
- Treatment of patients with *Aspergillus* species, *Candida* species and/or *Cryptococcus* species infections (see above for the treatment of Cryptococcal Meningitis) refractory to deoxycholate, or in patients where renal impairment or unacceptable toxicity with amphotericin B deoxycholate.
- Treatment of visceral leishmaniasis. In immunocompromised patients who are treated with AmBisome, relapse rates were high following initial clearance (see DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES).

See DOSAGE AND ADMINISTRATION for recommended doses by route of administration.

## DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES

Eleven clinical studies supporting the efficacy and safety of AmBisome for the treatment of fungal infections in HIV-infected patients were conducted. These studies included both controlled and uncontrolled studies. These studies included patients with confirmed systemic mycoses, empirical therapy for presumed fungal infection, and visceral leishmaniasis.

Nineteen hundred and forty-six (1946) episodes were evaluable in 1000 patients (500 pediatric and 978 adults) who were treated with AmBisome.

Three controlled empirical therapy trials compared the efficacy of amphotericin B. One of these studies was conducted in a pediatric population of patients aged 2 years or more. In addition, a controlled study

AmBisome to Abecet® (amphotericin B lipid complex) was conducted in patients aged 2 years or more.

One controlled trial compared the efficacy and safety of AmBisome to amphotericin B in HIV patients with cryptococcal meningitis.

One compassionate use study enrolled patients who had failed amphotericin B deoxycholate therapy or who were unable to receive amphotericin B deoxycholate because of renal insufficiency.

**Empirical Therapy in Febrile Neutropenic Patients**

Study 94-0-002, a randomized, double-blind, comparative multi-center trial, evaluated the efficacy of AmBisome (1.5-6 mg/kg/day) compared with amphotericin B deoxycholate (0.3-1.2 mg/kg/day) in the empirical treatment of 687 adult and pediatric neutropenic patients who were febrile despite having received at least 96 hours of broad spectrum antibacterial therapy. Therapeutic success required (a) resolution of fever during the neutropenic period, (b) absence of an emergent fungal infection, (c) patient survival for at least 7 days post therapy, (d) no discontinuation of therapy due to toxicity or lack of efficacy, and (e) resolution of any study-entry fungal infection.

The overall therapeutic success rates for AmBisome and the amphotericin B deoxycholate were equivalent. Results are summarized in the following table. Note: The categories presented below are not mutually exclusive.

**Empirical Therapy in Febrile Neutropenic Patients: Randomized, Double-Blind Study in 687 Patients**

	AmBisome	Amphotericin B
Number of patients receiving at least one dose of study drug	343	344
Overall Success	171 (49.9%)	169 (49.1%)
Fever resolution during neutropenic period	199 (58%)	200 (58.1%)
No treatment emergent fungal infection	300 (87.5%)	301 (87.7%)
Survival through 7 days post study drug	318 (92.7%)	308 (89.5%)
Study drug not prematurely discontinued due to toxicity or lack of efficacy*	294 (85.7%)	280 (81.4%)

\* 8 and 10 patients, respectively, were treated as failures due to premature discontinuation alone.

This therapeutic equivalence had no apparent relationship to the use of prestudy antifungal prophylaxis or concomitant granulocytic colony-stimulating factors.

The incidence of mycologically-confirmed, and clinically-diagnosed, emergent fungal infections are presented in the following table. AmBisome and amphotericin B were found to be equivalent with respect to the total number of emergent fungal infections.

**Empirical Therapy in Febrile Neutropenic Patients: Emergent Fungal Infections**

	AmBisome	Amphotericin B
Number of patients receiving at least one dose of study drug	343	344
Mycologically-confirmed fungal infection	11 (3.2%)	27 (7.8%)
Clinically-diagnosed fungal infection	32 (9.3%)	16 (4.7%)
Total emergent fungal infections	43 (12.5%)	43 (12.5%)

	AmBisome 3 mg/kg	AmBisome 6 mg/kg	Amphotericin B 0.7 mg/kg
Success in patients with documented cryptococcal meningitis	27/73 (37%) 97.5% CI* = -33.7%, +2.4%	42/85 (49%) 97.5% CI* = -20.9%, +14.5%	40/76 (53%)
Survival rates	74/86 (86%) 97.5% CI* = -13.8%, +8.9%	85/94 (90%) 97.5% CI* = -8.3%, +12.2%	77/87 (89%)

\* 97.5% Confidence Interval for the difference between AmBisome and amphotericin B rates. A negative value is in favor of amphotericin B. A positive value is in favor of AmBisome.

The incidence of infusion-related, cardiovascular and renal adverse events was lower in patients receiving AmBisome compared to amphotericin B deoxycholate (see ADVERSE REACTIONS section for details); therefore, the risks and benefits (advantages and disadvantages) of the different amphotericin B formulations should be taken into consideration when selecting a patient treatment regimen.

**Treatment of Patients with Aspergillus Species, Candida Species and/or Cryptococcus Species Infections Refractory to Amphotericin B Deoxycholate, or in Patients Where Renal Impairment or Unacceptable Toxicity Precludes the Use of Amphotericin B Deoxycholate**

AmBisome was evaluated in a compassionate use study in hospitalized patients with systemic fungal infections. These patients either had fungal infections refractory to amphotericin B deoxycholate, were intolerant to the use of amphotericin B deoxycholate, or had pre-existing renal insufficiency. Patient recruitment involved 140 infectious episodes in 133 patients, with 53 episodes evaluable for mycological response and 91 episodes evaluable for clinical outcome. Clinical success and mycological eradication occurred in some patients with documented aspergillosis, candidiasis, and cryptococcosis.

**Treatment of Visceral Leishmaniasis**

AmBisome was studied in patients with visceral leishmaniasis who were infected in the Mediterranean basin with documented or presumed *Leishmania infantum*. Clinical studies have not provided conclusive data regarding efficacy against *L. donovani* or *L. chagasi*.

AmBisome achieved high rates of acute parasite clearance in immunocompetent patients when total doses of 12-30 mg/kg were administered. Most of these immunocompetent patients remained relapse-free during follow-up periods of 6 months or longer. While acute parasite clearance was achieved in most of the immunocompromised patients who received total doses of 30-40 mg/kg, the majority of these patients were observed to relapse in the 6 months following the completion of therapy. Of the 21 immunocompromised patients studied, 17 were coinfecting with HIV; approximately half of the HIV-infected patients had AIDS. The following table presents a comparison of efficacy rates among immunocompetent and immunocompromised patients infected in the Mediterranean basin who had no prior treatment or remote prior treatment for visceral leishmaniasis. Efficacy is expressed as both acute parasite clearance at the end of therapy (EOT) and as overall success (clearance with no relapse) during the follow-up period (FAU) of greater than 6 months for immunocompetent and immunocompromised patients:

**AmBisome Efficacy in Visceral Leishmaniasis**

Immunocompetent Patients		
No. of Patients	Parasite (%) Clearance at EOT	Overall Success (%) at FAU
87	86/87 (98.9)	83/86 (96.5)

Mycologically-confirmed fungal infections at study entry were cured in 8 of 11 patients in the AmBisome group and 7 of 10 in the amphotericin B group.

Study 97-0-034, a randomized, double-blind, comparative multi-center trial, evaluated the safety of AmBisome (3 and 5 mg/kg/day) compared with amphotericin B lipid complex (5 mg/kg/day) in the empirical treatment of 202 adult and 42 pediatric neutropenic patients. One hundred and sixty-six (166) patients received AmBisome (85 patients received 3 mg/kg/day and 81 received 5 mg/kg/day) and 78 patients received amphotericin B lipid complex. The study patients were febrile despite having received at least 72 hours of broad spectrum antibacterial therapy. The primary endpoint of this study was safety. The study was not designed to draw statistically meaningful conclusions related to comparative efficacy and, in fact, Abecet is not labeled for this indication.

Two supportive, prospective, randomized, open-label, comparative multi-center studies examined the efficacy of two dosages of AmBisome (1 and 3 mg/kg/day) compared to amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg/day) in the treatment of neutropenic patients with presumed fungal infections. These patients were undergoing chemotherapy as part of a bone marrow transplant or had hematological disease. Study 104-10 enrolled adult patients (n = 134). Study 104-14 enrolled pediatric patients (n = 214). Both studies support the efficacy equivalence of AmBisome and amphotericin B as empirical therapy in febrile neutropenic patients.

**Treatment of Cryptococcal Meningitis in HIV-Infected Patients**

Study 94-0-013, a randomized, double-blind, comparative multi-center trial, evaluated the efficacy of AmBisome at doses (3 and 6 mg/kg/day) compared with amphotericin B deoxycholate (0.7 mg/kg/day) for the treatment of cryptococcal meningitis in 266 adult and one pediatric HIV-positive patients (the pediatric patient received amphotericin B deoxycholate). Of the 267 treated patients, 86 received AmBisome 3 mg/kg/day, 94 received 6 mg/kg/day and 87 received amphotericin B deoxycholate; cryptococcal meningitis was documented by a positive CSF culture at baseline in 73, 85 and 76 patients, respectively. Patients received study drug once daily for an induction period of 11 to 21 days. Following induction, all patients were switched to oral fluconazole at 400 mg/day for adults and 200 mg/day for patients less than 13 years of age to complete 10 weeks of protocol-directed therapy. For mycologically evaluable patients, defined as all randomized patients who received at least one dose of study drug, had a positive baseline CSF culture, and had at least one follow-up culture, success was evaluated at week 2 (i.e., 14 ± 4 days), and was defined as CSF culture conversion. Success rates at 2 weeks for AmBisome and amphotericin B deoxycholate are summarized in the following table:

**Success Rates at 2 weeks (CSF Culture Conversion) Study 94-0-013**

	AmBisome 3 mg/kg	AmBisome 6 mg/kg	Amphotericin B 0.7 mg/kg
Success at Week 2	35/60 (58.3%) 97.5% CI* = -9.4%, +31%	36/75 (48%) 97.5% CI* = -18.8%, +19.8%	29/61 (47.5%)

\* 97.5% Confidence Interval for the difference between AmBisome and amphotericin B success rates. A negative value is in favor of amphotericin B. A positive value is in favor of AmBisome.

Success at 10 weeks was defined as clinical success at week 10 plus CSF culture conversion at or prior to week 10. Success rates at 10 weeks in patients with positive baseline culture for cryptococcus species are summarized in the following table and show that the efficacy of AmBisome 6 mg/kg/day approximates the efficacy of the amphotericin B deoxycholate regimen. These data do not support the conclusion that AmBisome 3 mg/kg/day is comparable in efficacy to amphotericin B deoxycholate. The table also presents 10-week survival rates for patients treated in this study.

**Success Rates and Survival Rates at week 10, Study 94-0-013 (see text for definitions)**

Regimen	Immunocompromised Patients		
	Total Dose	Parasite (%) Clearance at EOT	Overall Success (%) at FAU
100 mg/day X 21 days	29-38.9 mg/kg	10/10 (100)	2/10 (20)
4 mg/kg/day, days 1-5, and 10, 17, 24, 31, 38	40 mg/kg	8/9 (88.9)	0/7 (0)
<b>TOTAL</b>		18/19 (94.7)	2/17 (11.8)

When followed for 6 months or more after treatment, the overall success rate among immunocompetent patients was 96.5% and the overall success rate among immunocompromised patients was 11.8% due to relapse in the majority of patients. While case reports have suggested there may be a role for long-term therapy to prevent relapses in HIV coinfecting patients (Lopez-Dupla, et al. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 657-659), there are no data to date documenting the efficacy or safety of repeat courses of AmBisome or of maintenance therapy with this drug among immunocompromised patients.

**CONTRAINDICATIONS**

AmBisome is contraindicated in those patients who have demonstrated or have a known hypersensitivity to amphotericin B deoxycholate or any other constituents of the product unless, in the opinion of the treating physician, the benefit of therapy outweighs the risk.

**WARNINGS**

Anaphylaxis has been reported with amphotericin B deoxycholate and other amphotericin B drugs, including AmBisome. If a severe anaphylactic reaction occurs, the infusion should be immediately discontinued and the patient should not receive further infusions of AmBisome.

**PRECAUTIONS**

**General**

As with any amphotericin B-containing product the drug should be administered by personnel. During the initial dosing period, patients should be under close clinical observation. AmBisome has been shown to be significantly less toxic than amphotericin B deoxycholate in terms of adverse events may still occur.

**Laboratory Tests**

Patient management should include laboratory evaluation of renal, hepatic and serum electrolytes (particularly magnesium and potassium).

**Drug-Laboratory Interactions: Serum phosphate false elevation**

False elevations of serum phosphate may occur when samples from patients are analyzed using the PHOSm assay (e.g. used in Beckman Coulter analyzer LX20). This assay is intended for the quantitative determination of phosphate in serum, plasma or urine samples.

**Drug Interactions**

No formal clinical studies of drug interactions have been conducted. The following drugs are known to interact with amphotericin B deoxycholate:

**Antineoplastic Agents**

Concurrent use of antineoplastic agents may enhance the toxicity of AmBisome.

hypotension. Antineoplastic agents should be given concomitantly with caution.

#### Corticosteroids and Corticotropin (ACTH)

Concurrent use of corticosteroids and ACTH may potentiate hypokalemia which could predispose the patient to cardiac dysfunction. If used concomitantly, serum electrolytes and cardiac function should be closely monitored.

#### Digitalis Glycosides

Concurrent use may induce hypokalemia and may potentiate digitalis toxicity. When administered concomitantly, serum potassium levels should be closely monitored.

#### Flucytosine

Concurrent use of flucytosine may increase the toxicity of flucytosine by possibly increasing its cellular uptake and/or impairing its renal excretion.

#### Azoles (e.g., ketoconazole, miconazole, clotrimazole, fluconazole, etc.)

*In vitro* and *in vivo* animal studies of the combination of amphotericin B and imidazoles suggest that imidazoles may induce fungal resistance to amphotericin B. Combination therapy should be administered with caution, especially in immunocompromised patients.

#### Leukocyte Transfusions

Acute pulmonary toxicity has been reported in patients simultaneously receiving intravenous amphotericin B and leukocyte transfusions.

#### Other Nephrotoxic Medications

Concurrent use of amphotericin B and other nephrotoxic medications may enhance the potential for drug-induced renal toxicity. Intensive monitoring of renal function is recommended in patients requiring any combination of nephrotoxic medications.

#### Skeletal Muscle Relaxants

Amphotericin B-induced hypokalemia may enhance the curariform effect of skeletal muscle relaxants (e.g., tubocurarine) due to hypokalemia. When administered concomitantly, serum potassium levels should be closely monitored.

#### Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term studies in animals have been performed to evaluate carcinogenic potential of AmBisome. AmBisome has not been tested to determine its mutagenic potential. A Segment I Reproductive Study in rats found an abnormal estrous cycle (prolonged diestrus) and decreased number of corpora lutea in the high-dose groups (10 and 15 mg/kg, doses equivalent to human doses of 1.6 and 2.4 mg/kg based on body surface area considerations). AmBisome did not affect fertility or days to copulation. There were no effects on male reproductive function.

#### Pregnancy

There have been no adequate and well-controlled studies of AmBisome in pregnant women. Systemic fungal infections have been successfully treated in pregnant women with amphotericin B deoxycholate, but the number of cases reported has been small.

Segment II studies in both rats and rabbits have concluded that AmBisome had no teratogenic potential in these species. In rats, the maternal non-toxic dose of AmBisome was estimated to be 5 mg/kg (equivalent to 0.16 to 0.8 times the recommended human clinical dose range of 1 to 5 mg/kg) and in rabbits, 3 mg/kg (equivalent to 0.2 to 1 times the recommended human clinical dose range), based on body surface area correction. Rabbits receiving the higher doses, (equivalent to 0.5 to 2 times the recommended human dose) of AmBisome experienced a higher rate of spontaneous abortions than did the control groups. AmBisome should only be used during pregnancy if the possible benefits to be derived outweigh the

Hypertension	7.9	16.3
Hypotension	14.3	21.5
Tachycardia	13.4	20.9
<b>Digestive System</b>		
Diarrhea	30.3	27.3
Gastrointestinal hemorrhage	9.9	11.3
Nausea	39.7	38.7
Vomiting	31.8	43.9
<b>Metabolic and Nutritional Disorders</b>		
Alkaline phosphatase increased	22.2	19.2
ALT (SGPT) increased	14.6	14
AST (SGOT) increased	12.8	12.8
Bilirubinemia	18.1	19.2
BUN increased	21	31.1
Creatinine increased	22.4	42.2
Edema	14.3	14.8
Hyperglycemia	23	27.9
Hypernatremia	4.1	11
Hypervolemia	12.2	15.4
Hypocalcemia	18.4	20.9
Hypokalemia	42.9	50.6
Hypomagnesemia	20.4	25.6
Peripheral edema	14.6	17.2
<b>Nervous System</b>		
Anxiety	13.7	11
Confusion	11.4	13.4
Headache	19.8	20.9
Insomnia	17.2	14.2
<b>Respiratory System</b>		
Cough increased	17.8	21.8
Dyspnea	23	29.1
Epistaxis	14.9	20.1
Hypoxia	7.6	14.4
Lung disorder	17.8	17.8
Pleural effusion	12.5	9.6
Rhinitis	11.1	11
<b>Skin and Appendages</b>		
Pruritus	10.8	10.2
Rash	24.8	24.4
Sweating	7	10.8
<b>Urogenital System</b>		
Hematuria	14	14

AmBisome was well tolerated. AmBisome had a lower incidence of chills, hypertension, hypotension, tachycardia, hypoxia, hypokalemia, and various events related to decreased kidney function as compared to amphotericin B deoxycholate.

In pediatric patients (16 years of age or less) in this double-blind study, AmBisome compared to amphotericin B deoxycholate, had a lower incidence of hypokalemia (37% versus 55%), chills (29% versus 68%), vomiting (27% versus 55%), and hypertension (10% versus 21%). Similar trends, although with a somewhat lower incidence, were observed in open-label, randomized Study 104-14 involving 205 febrile neutropenic pediatric patients (141 treated with AmBisome and 64 treated with amphotericin

potential risks involved.

#### Nursing Mothers

Many drugs are excreted in human milk; however, it is not known whether AmBisome is excreted in human milk. Due to the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or whether to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

#### Pediatric Use

Pediatric patients, age 1 month to 16 years, with presumed fungal infection (empirical therapy), confirmed systemic fungal infections or with visceral leishmaniasis have been successfully treated with AmBisome. In studies which included 302 pediatric patients administered AmBisome, there was no evidence of any differences in efficacy or safety of AmBisome compared to adults. Since pediatric patients have received AmBisome at doses comparable to those used in adults on a per kilogram body weight basis, no dosage adjustment is required in this population. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of one month have not been established (See DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES - Empirical Therapy in Febrile Neutropenic Patients and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

#### Elderly Patients

Experience with AmBisome in the elderly (65 years or older) comprised 72 patients. It has not been necessary to alter the dose of AmBisome for this population. As with most other drugs, elderly patients receiving AmBisome should be carefully monitored.

#### ADVERSE REACTIONS

The following adverse events are based on the experience of 592 adult patients (295 treated with AmBisome and 297 treated with amphotericin B deoxycholate) and 95 pediatric patients (48 treated with AmBisome and 47 treated with amphotericin B deoxycholate) in Study 94-0-002, a randomized double-blind, multi-center study in febrile, neutropenic patients. AmBisome and amphotericin B were infused over two hours.

The incidence of common adverse events (incidence of 10% or greater) occurring with AmBisome compared to amphotericin B deoxycholate, regardless of relationship to study drug, is shown in the following table:

Adverse Event by Body System	AmBisome N = 343 %	Amphotericin B N = 344 %
<b>Body as a Whole</b>		
Abdominal pain	19.8	21.8
Asthenia	13.1	10.8
Back pain	12	7.3
Blood product transfusion react.	18.4	18.6
Chills	47.5	75.9
Infection	11.1	9.3
Pain	14	12.8
Sepsis	14	11.3
<b>Cardiovascular System</b>		
Chest pain	12	11.6

B deoxycholate). Pediatric patients appear to have more tolerance than older individuals for the nephrotoxic effects of amphotericin B deoxycholate.

The following adverse events are based on the experience of 244 patients (202 adult and 42 pediatric patients) of whom 85 patients were treated with AmBisome 3 mg/kg, 81 patients were treated with AmBisome 5 mg/kg and 78 patients were treated with amphotericin B lipid complex 5 mg/kg in Study 97-0-034, a randomized, double-blind, multi-center study in febrile, neutropenic patients. AmBisome and amphotericin B lipid complex were infused over two hours. The incidence of adverse events occurring in more than 10% of subjects in one or more arms, regardless of relationship to study drug, are summarized in the following table:

Adverse Event by Body System	AmBisome 3 mg/kg/day N = 85 %	AmBisome 5 mg/kg/day N = 81 %	Amphotericin B Lipid Complex 5 mg/kg/day N = 78 %
<b>Body as a Whole</b>			
Abdominal pain	12.9	9.9	11.5
Asthenia	8.2	6.2	11.5
Chills/rigors	40	48.1	89.7
Sepsis	12.9	7.4	11.5
Transfusion reaction	10.6	8.6	5.1
<b>Cardiovascular System</b>			
Chest pain	8.2	11.1	6
Hypertension	10.6	19.8	
Hypotension	10.6	7.4	
Tachycardia	9.4	18.5	
<b>Digestive System</b>			
Diarrhea	15.3	17.3	
Nausea	25.9	29.6	
Vomiting	22.4	25.9	
<b>Metabolic and Nutritional Disorders</b>			
Alkaline phosphatase increased	7.1	8.6	
Bilirubinemia	16.5	11.1	
BUN increased	20	18.5	
Creatinine increased	20	18.5	
Edema	12.9	12.3	
Hyperglycemia	8.2	8.6	
Hypervolemia	8.2	11.1	
Hypocalcemia	10.6	4.9	
Hypokalemia	37.6	43.2	
Hypomagnesemia	15.3	25.9	
Liver function tests abnormal	10.6	7.4	
<b>Nervous System</b>			
Anxiety	10.6		
Confusion	12.9		
Headache	9.4		
<b>Respiratory System</b>			
Dyspnea	17.6		
Epistaxis	10.6		

Hypoxia	7.1	6.2	20.5
Lung disorder	14.1	13.6	15.4
<b>Skin and Appendages</b>			
Rash	23.5	22.2	14.1

The following adverse events are based on the experience of 267 patients (266 adult patients and 1 pediatric patient) of whom 86 patients were treated with AmBisome 3 mg/kg, 94 patients were treated with AmBisome 6 mg/kg and 87 patients were treated with amphotericin B deoxycholate 0.7 mg/kg in Study 94-0-013 a randomized, double-blind, comparative multi-center trial, in the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-positive patients. The incidence of adverse events occurring in more than 10% of subjects in one or more arms regardless of relationship to study drug are summarized in the following table:

**Cryptococcal Meningitis Therapy Study 94-0-013 Common Adverse Events**

Adverse Event by Body System	AmBisome 3 mg/kg/day N = 86 %	AmBisome 6 mg/kg/day N = 94 %	Amphotericin B 0.7 mg/kg/day N = 87 %
<b>Body as a Whole</b>			
Abdominal pain	7	7.4	10.3
Infection	12.8	11.7	6.9
Procedural Complication	8.1	9.6	10.3
<b>Cardiovascular System</b>			
Phlebitis	9.3	10.6	25.3
<b>Digestive System</b>			
Anorexia	14	9.6	11.5
Constipation	15.1	14.9	20.7
Diarrhea	10.5	16	10.3
Nausea	16.3	21.3	25.3
Vomiting	10.5	21.3	20.7
<b>Hemic and Lymphatic System</b>			
Anemia	26.7	47.9	43.7
Leukopenia	15.1	17	17.2
Thrombocytopenia	5.8	12.8	6.9
<b>Metabolic and Nutritional Disorders</b>			
Bilirubinemia	0	8.5	12.6
BUN increased	9.3	7.4	10.3
Creatinine increased	18.6	39.4	43.7
Hyperglycemia	9.3	12.8	17.2
Hypocalcemia	12.8	4.7	13.8
Hypokalemia	31.4	51.1	48.3
Hypomagnesemia	29.1	48.9	40.2
Hyponatremia	11.6	8.5	9.2
Liver Function Tests Abnormal	12.8	4.3	9.2
<b>Nervous System</b>			
Dizziness	7	8.5	10.3
Insomnia	22.1	17	20.7
<b>Respiratory System</b>			
Cough increased	8.1	2.1	10.3
<b>Skin and Appendages</b>			

were significantly lower for each AmBisome group compared with the amphotericin B lipid complex group. The infusion-related event hypoxia was reported for 11.5% of amphotericin B lipid complex-treated patients compared with 0% of patients administered 3 mg/kg per day AmBisome and 1.2% of patients treated with 5 mg/kg per day AmBisome.

**Incidence of Day 1 Infusion-Related Reactions (IRR) Chills/Rigors Empirical Therapy Study 97-0-034**

	AmBisome			Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg/day
	3 mg/kg/day	5 mg/kg/day	BOTH	
Total number of patients	85	81	166	78
Patients with Chills/Rigors (Day 1)	16 (18.8%)	19 (23.5%)	35 (21.1%)	62 (79.5%)
Patients with other notable reactions:				
Fever (≥1.0°C increase in temperature)	20 (23.5%)	16 (19.8%)	36 (21.7%)	45 (57.7%)
Nausea	9 (10.6%)	7 (8.6%)	16 (9.6%)	9 (11.5%)
Vomiting	5 (5.9%)	5 (6.2%)	10 (6%)	11 (14.1%)
Hypertension	4 (4.7%)	7 (8.6%)	11 (6.6%)	12 (15.4%)
Tachycardia	2 (2.4%)	8 (9.9%)	10 (6%)	14 (17.9%)
Dyspnea	4 (4.7%)	8 (9.9%)	12 (7.2%)	8 (10.3%)
Hypoxia	0	1 (1.2%)	1 (< 1%)	9 (11.5%)

Day 1 body temperature increased above the temperature taken within 1 hour prior to infusion (preinfusion temperature) or above the lowest infusion value (no preinfusion temperature recorded).

Patients were not administered premedications to prevent infusion-related reactions prior to the Day 1 study drug infusion.

In Study 94-0-013, a randomized, double-blind, multicenter trial comparing AmBisome and amphotericin B deoxycholate as initial therapy for cryptococcal meningitis, premedications to prevent infusion-related reactions were permitted. AmBisome-treated patients had a lower incidence of fever, chills/rigors and respiratory adverse events as summarized in the following table:

**Incidence of Infusion-Related Reactions Study 94-0-013**

	AmBisome 3 mg/kg	AmBisome 6 mg/kg	Amphotericin B
Total number of patients receiving at least one dose of study drug	86	94	87
Patients with fever increase of >1°C	6 (7%)	8 (9%)	24 (28%)
Patients with chills/rigors	5 (6%)	8 (9%)	42 (48%)
Patients with nausea	11 (13%)	13 (14%)	18 (20%)
Patients with vomiting	14 (16%)	13 (14%)	16 (18%)
Respiratory adverse events	0	1 (1%)	8 (9%)

There have been a few reports of flushing, back pain with or without chest tightness, and chest pain associated with AmBisome administration; on occasion this has been severe. Where these symptoms were noted, the reaction developed within a few minutes after the start of infusion and disappeared rapidly when the infusion was stopped. The symptoms do not occur with every dose and usually do not

Rash	4.7	11.7	4.6
------	-----	------	-----

**Infusion-Related Reactions**

In Study 94-0-002, the large, double-blind study of pediatric and adult febrile neutropenic patients, no premedication to prevent infusion-related reaction was administered prior to the first dose of study drug (Day 1). AmBisome-treated patients had a lower incidence of infusion-related fever (17% versus 44%), chills/rigors (18% versus 54%) and vomiting (6% versus 8%) on Day 1, as compared to amphotericin B deoxycholate-treated patients.

The incidence of infusion-related reactions on Day 1 in pediatric and adult patients is summarized in the following table:

**Incidence of Day 1 Infusion-Related Reactions (IRR) By Patient Age**

	Pediatric Patients (≤ 16 years of age)		Adult Patients (> 16 years of age)	
	AmBisome	Amphotericin B	AmBisome	Amphotericin B
Total number of patients receiving at least one dose of study drug	48	47	295	297
Patients with fever* increase ≥ 1.0°C	6 (13%)	22 (47%)	52 (18%)	128 (43%)
Patients with chills/rigors	4 (8%)	22 (47%)	59 (20%)	165 (56%)
Patients with nausea	4 (8%)	4 (9%)	38 (13%)	31 (10%)
Patients with vomiting	2 (4%)	7 (15%)	19 (6%)	21 (7%)
Patients with other reactions	10 (21%)	13 (28%)	47 (16%)	69 (23%)

\* Day 1 body temperature increased above the temperature taken within 1 hour prior to infusion (preinfusion temperature) or above the lowest infusion value (no preinfusion temperature recorded).

Cardiorespiratory events, except for vasodilatation (flushing), during all study drug infusions were more frequent in amphotericin B-treated patients as summarized in the following table:

**Incidence of Infusion-Related Cardiorespiratory Events**

Event	AmBisome N = 343	Amphotericin B N = 344
Hypotension	12 (3.5%)	28 (8.1%)
Tachycardia	8 (2.3%)	43 (12.5%)
Hypertension	8 (2.3%)	39 (11.3%)
Vasodilatation	18 (5.2%)	2 (0.6%)
Dyspnea	16 (4.7%)	25 (7.3%)
Hyperventilation	4 (1.2%)	17 (4.9%)
Hypoxia	1 (0.3%)	22 (6.4%)

The percentage of patients who received drugs either for the treatment or prevention of infusion related reactions (e.g., acetaminophen, diphenhydramine, meperidine and hydrocortisone) was lower in AmBisome-treated patients compared with amphotericin B deoxycholate-treated patients.

In the empirical therapy study 97-0-034, on Day 1, where no premedication was administered, the overall incidence of infusion-related events of chills/rigors was significantly lower for patients administered AmBisome compared with amphotericin B lipid complex. Fever, chills/rigors and hypoxia

recur on subsequent administrations when the infusion rate is slowed.

**Toxicity and Discontinuation of Dosing**

In Study 94-0-002, a significantly lower incidence of grade 3 or 4 toxicity was observed in the AmBisome group compared with the amphotericin B group. In addition, nearly three times as many patients administered amphotericin B required a reduction in dose due to toxicity or discontinuation of study drug due to an infusion-related reaction compared with those administered AmBisome.

In empirical therapy study 97-0-034, a greater proportion of patients in the amphotericin B lipid complex group discontinued the study drug due to an adverse event than in the AmBisome groups.

**Less Common Adverse Events**

The following adverse events also have been reported in 2% to 10% of AmBisome-treated patients receiving chemotherapy or bone marrow transplantation, or who had HIV disease in six comparative, clinical trials:

**Body as a Whole**

Abdomen enlarged, allergic reaction, cellulitis, cell-mediated immunological reaction, face edema, graft-versus-host disease, malaise, neck pain, and procedural complication.

**Cardiovascular System**

Arrhythmia, atrial fibrillation, bradycardia, cardiac arrest, cardiomegaly, hemorrhage, postural hypotension, valvular heart disease, vascular disorder, and vasodilatation (flushing).

**Digestive System**

Anorexia, constipation, dry mouth/nose, dyspepsia, dysphagia, eructation, fecal incontinence, hemorrhoids, gum/oral hemorrhage, hematemesis, hepatocellular damage, hepatomegaly, test abnormal, ileus, mucositis, rectal disorder, stomatitis, ulcerative stomatitis, and viral liver disease.

**Hemic & Lymphatic System**

Anemia, coagulation disorder, ecchymosis, fluid overload, petechia, prothrombin & prothrombin increased, and thrombocytopenia.

**Metabolic & Nutritional Disorders**

Acidosis, amylase increased, hyperchloremia, hyperkalemia, hypermagnesemia, hyponatremia, hypophosphatemia, hypoproteinemia, lactate dehydrogenase increased, nitrogen (NPN) increased, and respiratory alkalosis.

**Musculoskeletal System**

Arthralgia, bone pain, dystonia, myalgia, and rigors.

**Nervous System**

Agitation, coma, convulsion, cough, depression, dysesthesia, dizziness, paresthesia, somnolence, thinking abnormality, and tremor.

**Respiratory System**

Asthma, atelectasis, hemoptysis, hiccup, hyperventilation, influenza, pharyngitis, pneumonia, respiratory insufficiency, respiratory fail

**Skin & Appendages**

Alopecia, dry skin, herpes simplex, injection site inflammation, discoloration, skin disorder, skin ulcer, urticaria, and vesicul

**Special Senses**

Conjunctivitis, dry eyes, and eye hemorrhage.

**Urogenital System**

Abnormal renal function, acute kidney failure, acute renal failure, dysuria, kidney failure, toxic nephropathy, urinary incontinence, and vaginal hemorrhage.

**Post-marketing Experience**

The following infrequent adverse experiences have been reported in post-marketing surveillance, in addition to those mentioned above: angioedema, erythema, urticaria, bronchospasm, cyanosis/hypoventilation, pulmonary edema, agranulocytosis, hemorrhagic cystitis, and rhabdomyolysis.

**Clinical Laboratory Values**

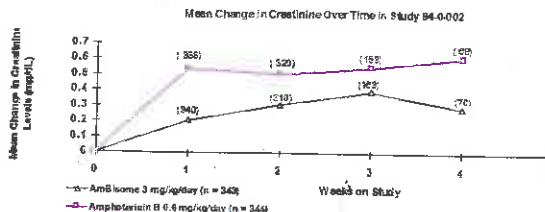
The effect of AmBisome on renal and hepatic function and on serum electrolytes was assessed from laboratory values measured repeatedly in Study 94-0-002. The frequency and magnitude of hepatic test abnormalities were similar in the AmBisome and amphotericin B groups. Nephrotoxicity was defined as creatinine values increasing 100% or more over pretreatment levels in pediatric patients, and creatinine values increasing 100% or more over pretreatment levels in adult patients, provided the peak creatinine concentration was >1.2 mg/dL. Hypokalemia was defined as potassium levels ≤ 2.5 mmol/L any time during treatment.

Incidence of nephrotoxicity, mean peak serum creatinine concentration, mean change from baseline in serum creatinine, and incidence of hypokalemia in the double-blind, randomized study were lower in the AmBisome group as summarized in the following table:

**Study 94-0-002 Laboratory Evidence of Nephrotoxicity**

	AmBisome	Amphotericin B
Total number of patients receiving at least one dose of study drug	343	344
Nephrotoxicity	64 (18.7%)	116 (33.7%)
Mean peak creatinine	1.24 mg/dL	1.52 mg/dL
Mean change from baseline in creatinine	0.48 mg/dL	0.77 mg/dL
Hypokalemia	23 (6.7%)	40 (11.6%)

The effect of AmBisome (3 mg/kg/day) vs. amphotericin B (0.6 mg/kg/day) on renal function in adult patients enrolled in this study is illustrated in the following figure:

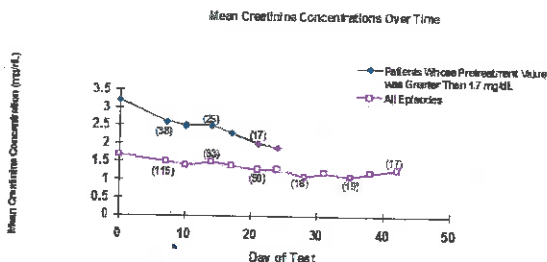


In empirical therapy study 97-0-034, the incidence of nephrotoxicity as measured by increases of serum creatinine from baseline was significantly lower for patients administered AmBisome (individual dose groups and combined) compared with amphotericin B lipid complex.

**Incidence of Nephrotoxicity Empirical Therapy Study 97-0-034**

	AmBisome			Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg/day
	3 mg/kg/day	5 mg/kg/day	BOTH	
Total number of patients	85	81	166	78
Number with nephrotoxicity				
1.5X baseline serum creatinine value	25 (29.4%)	21 (25.9%)	46 (27.7%)	49 (62.8%)
2X baseline serum creatinine value	12 (14.1%)	12 (14.8%)	24 (14.5%)	33 (42.3%)

The following graph shows the average serum creatinine concentrations in the compassionate use study and shows that there is a drop from pretreatment concentrations for all patients, especially those with elevated (greater than 1.7 mg/dL) pretreatment creatinine concentrations.



The incidence of nephrotoxicity in Study 94-0-013 comparative trial in cryptococcal meningitis was lower in the AmBisome groups as shown in the following table:

**Laboratory Evidence of Nephrotoxicity Study 94-0-013**

	AmBisome 3 mg/kg	AmBisome 6 mg/kg	Amphotericin B
Total number of patients receiving at least one dose of study drug	86	94	87
Number with Nephrotoxicity (%)			
1.5X baseline serum creatinine	30 (35%)	44 (47%)	52 (60%)
2X baseline serum creatinine	12 (14%)	20 (21%)	29 (33%)

**OVERDOSAGE**

The toxicity of AmBisome due to overdose has not been defined. Repeated daily doses up to 10 mg/kg in pediatric patients and 15 mg/kg in adult patients have been administered in clinical trials with no reported dose-related toxicity.

**Management**

If overdosage should occur, cease administration immediately. Symptomatic supportive measures should be instituted. Particular attention should be given to monitoring renal function. Hemodialysis or peritoneal dialysis do not appear to significantly affect the elimination of AmBisome.

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

AmBisome should be administered by intravenous infusion, using a controlled infusion device, over a period of approximately 120 minutes.

An in-line membrane filter may be used for the intravenous infusion of AmBisome, provided THE MEAN PORE DIAMETER OF THE FILTER IS NOT LESS THAN 1.0 MICRON.

NOTE: An existing intravenous line must be flushed with 5% Dextrose Injection prior to infusion

of AmBisome. If this is not feasible, AmBisome must be administered through a separate line.

Infusion time may be reduced to approximately 60 minutes in patients in whom the treatment is well-tolerated. If the patient experiences discomfort during infusion, the duration of infusion may be increased.

The recommended initial dose of AmBisome for each indication for adult and pediatric patients is as follows:

Indication	Dose (mg/kg/day)
Empirical therapy	3
Systemic fungal infections:	3 - 5
Aspergillus	
Candida	
Cryptococcus	
Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients (see DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES)	6

Dosing and rate of infusion should be individualized to the needs of the specific patient to ensure maximum efficacy while minimizing systemic toxicities or adverse events.

Doses recommended for visceral leishmaniasis are presented below:

Visceral Leishmaniasis	Dose (mg/kg/day)
Immunocompetent patients	3 (days 1 - 5) and 3 on days 14, 21
Immunocompromised patients	4 (days 1 - 5) and 4 on days 10, 17, 24, 31, 7

For immunocompetent patients who do not achieve parasitic clearance with the repeat course of therapy may be useful.

For immunocompromised patients who do not clear parasites or who experience advice regarding further treatment is recommended. For additional information, see OF CLINICAL STUDIES.

**Directions for Reconstitution, Filtration and Dilution**

**Read This Entire Section Carefully Before Beginning Reconstitution**

AmBisome must be reconstituted using Sterile Water for Injection, USP (w/ agent). Vials of AmBisome containing 50 mg of amphotericin B are prepared

**Reconstitution**

1. Aseptically add 12 mL of Sterile Water for Injection, USP to each preparation containing 4 mg amphotericin B/mL. CAUTION: DO NOT RECONSTITUTE WITH SALINE OR RECONSTITUTED CONCENTRATION, OR MIX WITH any solution other than those recommended, or the presence of solution, may cause precipitation of AmBisome.
2. Immediately after the addition of water, SHAKE THE vial to completely disperse the AmBisome. AmBisome forms a suspension. Visually inspect the vial for particulate matter and color.

**Filtration and Dilution**

3. Calculate the amount of reconstituted (4 mg/mL) AmBisome to be further diluted.
4. Withdraw this amount of reconstituted AmBisome into a sterile syringe.
5. Attach the 5 micron filter provided to the syringe. Inject the syringe contents through the filter, into the appropriate amount of 5% Dextrose Injection (use only one filter per vial of AmBisome).
6. AmBisome must be diluted with 5% Dextrose Injection to a final concentration of 1 to 2 mg/mL prior to administration. Lower concentrations (0.2 to 0.5 mg/mL) may be appropriate for infants and small children to provide sufficient volume for infusion. **DISCARD PARTIALLY USED VIALS.**

**STORAGE OF AMBISOME**

Unopened vials of lyophilized material are to be stored at temperatures up to 25°C (77°F).

**Storage of Reconstituted Product Concentrate**

The reconstituted product concentrate may be stored for up to 24 hours at 2°-8°C (36°-46°F) following reconstitution with Sterile Water for Injection, USP. Do not freeze.

**Storage of Diluted Product**

Injection of AmBisome should commence within 6 hours of dilution with 5% Dextrose Injection.

As with all parenteral drug products, the reconstituted AmBisome should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use material if there is any evidence of precipitation or foreign matter. Aseptic technique must be strictly observed in all handling, since no preservative or bacteriostatic agent is present in AmBisome or in the materials specified for reconstitution and dilution.

**HOW SUPPLIED**

AmBisome for Injection is available as single cartons (equivalent to 50 mg amphotericin B) and in packs of ten individual vial cartons (NDC 0469-3051-30).

Each carton contains one pre-packaged, disposable sterile 5 micron filter.

**Marketed by:**

Astellas Pharma US, Inc.  
Northbrook, IL 60062

**Manufactured by:**

Gilead Sciences, Inc.  
Foster City, CA 94404

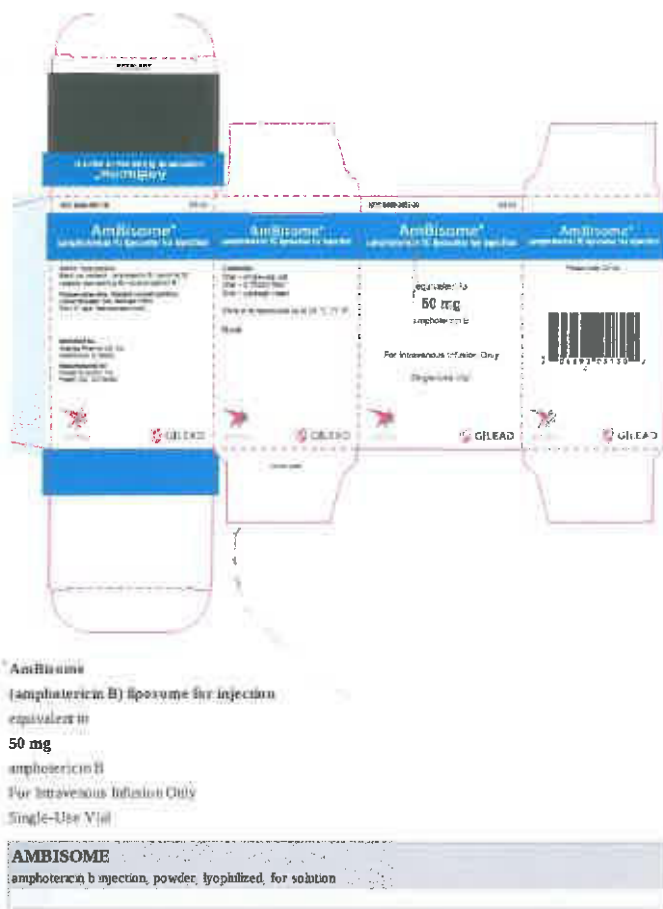
AmBisome® is a registered trademark of Gilead Sciences, Inc.

All other trademarks and registered trademarks are the property of their respective owners.

Revised: February 2019

33343-AMB

**Principal Display Panel**



Product Information			
Product Type	HUMAN PRESCRIPTION DRUG	Item Code (Source)	NDC:0469-3051
Route of Administration	INTRAVENOUS		
Active Ingredient/Active Moiety			
	Ingredient Name	Basis of Strength	Strength
	AMPHOTERICIN B (UNE7XU7A7DR0E) (AMPHOTERICIN B - UNE7XU7A7DR0E)	AMPHOTERICIN B	50 mg in 12.5 mL
Packaging			
Item Code	Package Description	Marketing Start Date	Marketing End Date
NDC:0469-3051-30	12.5 mL in 1 VIAL, SINGLE-DOSE, Type 0, Not a Combination Product	08/11/1997	
Marketing Information			
Marketing Category	Application Number or Monograph Citation	Marketing Start Date	Marketing End Date
ANDA	NDA050740	08/01/1997	

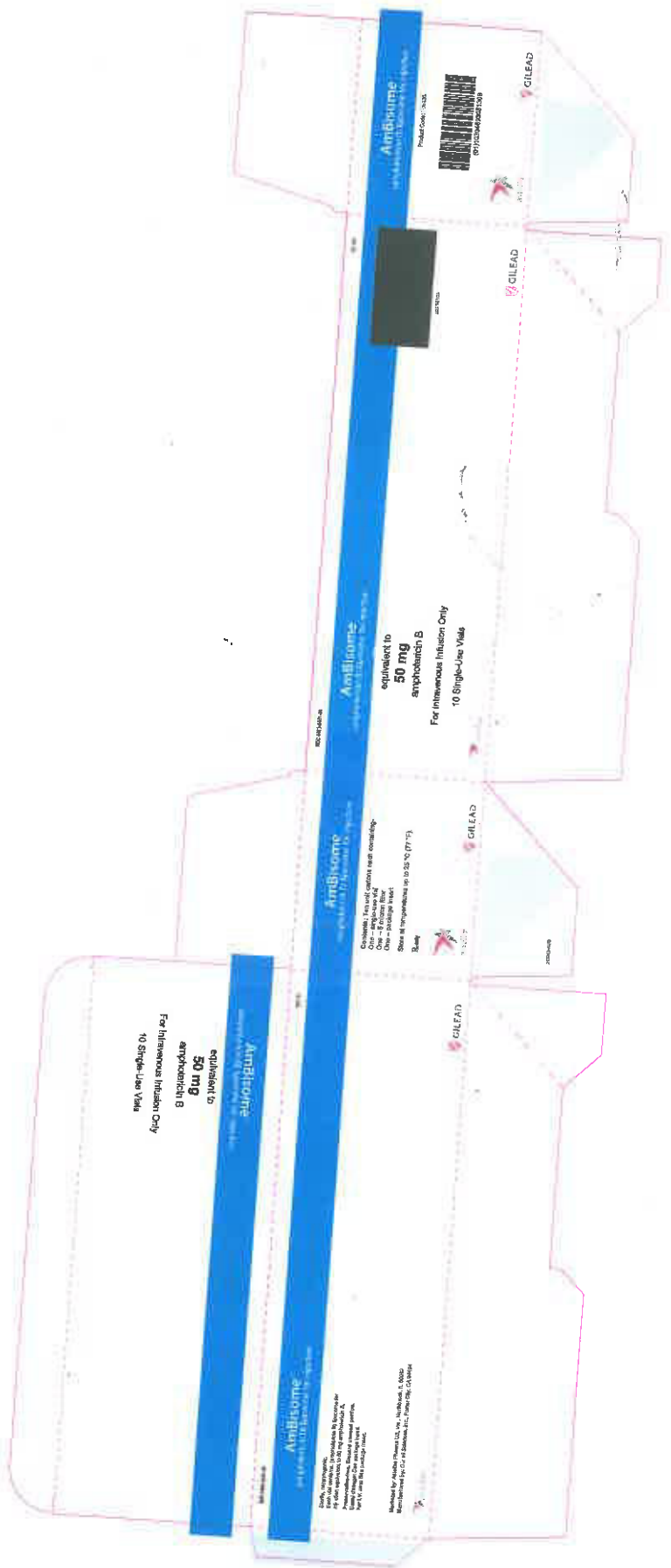
Labeler - Astellas Pharma US, Inc. (605764828)

Revised: 3/2019

Astellas Pharma US, Inc.



2014  
 08 18 14  
 10 11 14  
 12 13 14  
 15 16 17 18  
 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31  
 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100  
 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200  
 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300  
 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400  
 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500  
 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600  
 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700  
 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800  
 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900  
 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000





**APOSTILLE**

*(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)*

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by Andrei Perlloni

3. acting in the capacity of Branch Chief, Drug Import Export Compliance Branch

4. bears the seal/stamp of U. S. Department of Health and Human Services

**Certified**

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-eighth of January, 2020

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 20018503-8

9. Seal/Stamp:

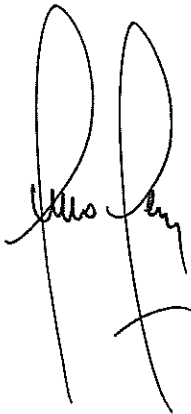
10. Signature:

Sonya N. Johnson

BERUTI  
MA  
6

La(s) fotocopia(s) que  
Antecede(n) ha(n)  
sido Certificada(s) en  
Sello N° T.020658395

LORENA A. BERUTI  
ESCRIBANA  
MAT. 4836



REPUBLICA  
ALFEB  
P2173

**United States Food and Drug Administration**  
Center for Drug Evaluation and Research

ALFEB  
P2173

BERUTI  
A  
6

# United States Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research

10903 New Hampshire Ave, Silver Spring, MD 20993, United States of America  
CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov - Telephone (301) 796-4950

## Certificate of a Pharmaceutical Product - Approved Drug Product

Certificate Issue Date: January 10, 2020  
Certificate Expiration Date: January 09, 2022  
Exporting Country: UNITED STATES OF AMERICA

Certificate Number: FR3U-354Z

Importing Country: ARGENTINA

1.	Drug Trade Name, International or National non-proprietary name (as applicable) & dosage form: AMBISOME®, Injection, liposomal suspension
1.1	Active Ingredient(s) and amount(s) per unit dose (complete quantitative composition is preferred): aniphoterlein b 50 MG
1.2	Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country? Yes
1.3	Is this product actually on the market in the exporting country? Yes
2.A.1	Product license number & date of issue: 050740 08/11/1997
2.A.2	Product license holder name & address: Astellas Pharma US, Inc, 1 Astellas Way, Northbrook, IL 60062 United States of America
2.A.3	Status of Product license holder: Neither
2.A.3.1	Manufacturer name & address: Gilead Sciences, Inc., 1800 Wheeler Ave, La Verne, CA 91750 United States of America
2.A.4	Is a summary basis for approval appended? Yes
2.A.5	Is the attached product information, complete and consonant with the license? Yes
2.A.6	Applicant name & address for certificate (if different from the license holder): Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 United States of America
2.B.4	Remarks: The approved shelf-life for Ambisome® is 48 months. The approved storage condition is "store at temperatures up to 25 C (77 F)."
3.	Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? Yes
3.1	Periodicity of routine inspections (years): Pursuant to section 510(h)(3) of the Federal Food, Drug & Cosmetic Act, inspections will occur in accordance with a risk-based schedule
3.2	Has the manufacture of this type of dosage form been inspected? Yes
3.3	Do the facilities and operations conform to GMPs as recommended by the WHO? (GMPs including 21 Code of Federal Regulations parts 210, 211, or (ICH Q7A): Yes, at time of inspection, site complies with FDA cGMP
3.4	Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? Yes

*Andrei Perlloni*

Andrei Perlloni, Branch Chief  
Drug Import Export Compliance Branch  
Division of Global Drug Distribution and Policy  
Office of Drug Security, Integrity & Response



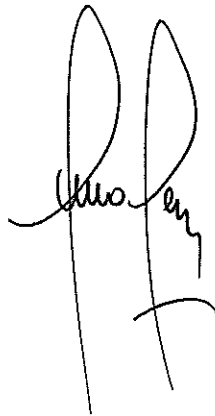
This certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization format revised October 1, 1997. Website: [www.who.int](http://www.who.int)

LORENA A. BERUTI

UNION  
PUBLICA  
ES  
CAPITAL FE  
S.A. Nº 24

La(s) fotocopia(s) que  
Antecede(n) ha(n)  
sido Certificada(s) en  
Sello N° 2020658395

LORENA A. BERUTI  
ESCRIBANA  
MAT. 4836



VIVI  
TRADI  
BERUTI  
73  
MSE TPAK - E  
Inscrip



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES  
LEY 404



T 020658395



Buenos Aires, 23 de junio de 2020.-

En mi carácter de escribano titular del Registro N° 63, CABA..

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en dos..

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

LORENA A. BERUTI  
ESCRIBANA  
MAT. 4836

LORENA A. BERUTI

OFICINA  
DE TRADUCCIONES  
PUBLICAS  
CABA  
C.A. Nº 2473

VIVA  
TRADUCCIONES  
PUBLICAS  
CABA  
C.A. Nº 2473

-----**TRADUCCIÓN PÚBLICA**-----

-----**APOSTILLA**-----

-----*(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)*-----

1. País: Estados Unidos de América-----

**El presente documento público**-----

2. Ha sido firmado por: Andrei Perlloni-----

3. Quien actúa en calidad de: Jefe de Subdivisión - Subdivisión Cumplimiento con los  
Requisitos para Exportación e Importación de Medicamentos-----

4. y está revestido del sello/timbre del: Departamento de Salud y Servicios Humanos  
de los Estados Unidos-----

-----**CERTIFICADO**-----

5. En Washington D.C.-----

6. El día 28 de enero de 2020-----

7. Por: *El Funcionario Adjunto de Certificaciones, Departamento de Estado de los  
Estados Unidos de América*-----

8. Bajo el número: 20018503-8-----

9. Sello/Timbre: [Espacio en blanco]-----

10. Firma: [Hay una firma ilegible seguida por la aclaración: Sonya N. Johnson]-----

[En el reverso de la página se observa un sello que reza]: *La(s) fotocopia(s) que  
antecede(n) ha(n) sido Certificada(s) en Sello N° T020658395, debajo del cual hay otro  
sello que reza: LORENA A. BERUTI – ESCRIBANA – MAT. 4836, seguido por una  
firma ilegible*-----

[Se observa un cosellado]: *LORENA A. BERUTI – ESCRIBANA – MAT. 4836.*-----

**Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por  
sus siglas en inglés)**-----

**Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos**-----

10903 New Hampshire Ave, Silver Spring, MD 20993, Estados Unidos de América  
[CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov](mailto:CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov) - Teléfono (301) 796-4950-----

**Certificado de Producto Farmacéutico – Especialidad Farmacéutica Aprobada ---**

Número de Certificado: **FR3U-354Z**-----

Fecha de Emisión del Certificado: **10 de enero de 2020**-----

Fecha de Validez del Certificado: **Válido hasta el 09 de enero de 2022**-----

**País importador: ARGENTINA**-----

**País exportador: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**-----

VIV  
RADI  
FEDERAL  
73

VIV  
RADI  
FEDERAL  
73  
EX - P  
scrip

1. Nombre comercial del medicamento. Denominación común internacional o nacional (según corresponda) y forma farmacéutica del producto: **AMBISOME®**, suspensión liposomal inyectable -----

1.1. Principio(s) activo(s) y cantidad(es) por unidad de dosis: (es preferible proporcionar la fórmula cualitativa y cuantitativa completa): anfotericina b 50 mg -----

1.2. ¿Cuenta este producto con la autorización para ser puesto en el mercado en el país exportador? Sí -----

1.3 ¿Se encuentra efectivamente este producto en el mercado del país exportador? Sí-----

2.A.1. Número de la autorización de comercialización del producto y fecha de emisión: 050750 - 11/08/1997-----

2.A.2. Nombre y domicilio del titular de la autorización de comercialización del producto: Astellas Pharma U. S., Inc. 1 Astellas Way, Northbrook, IL 60062 - Estados Unidos de América-----

2.A.3. Condición del titular de la autorización de comercialización del producto: Ninguna-----

2.A.3.1. Nombre y domicilio del fabricante: Gilead Sciences, Inc., 1800 Wheeler Ave, La Verne, CA 91750 - Estados Unidos de América-----

2.A.4. ¿Se adjunta el resumen de los fundamentos para la aprobación"? Sí-----

2.A.5. La información sobre el producto que se adjunta, ¿se encuentra completa y guarda conformidad con la autorización de comercialización? Sí-----

2.A.6. Nombre y domicilio del solicitante del certificado (si es diferente del titular de la autorización de comercialización): Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 - Estados Unidos de América-----

2.B.4. Comentarios: La vida útil aprobada para AmBisome® es de 48 meses. La condición de almacenamiento aprobada es la siguiente: "conservar a temperaturas de hasta 25°C (77 F)"-----

3. Dispone la Autoridad certificadora que se efectúen inspecciones periódicas de la planta de manufactura en la que se produce la forma farmacéutica? Sí -----

3.1. Periodicidad de las inspecciones de rutina (años): De conformidad con la sección 510(h)(3) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, las inspecciones se llevarán a cabo de acuerdo con un cronograma basado en los riesgos involucrados -----

3.2. ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? Sí-----

3.3 ¿Las instalaciones y procesos cumplen con las Buenas Prácticas de Manufactura conforme lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud? (BPMs incluídas las establecidas en el Código de Regulaciones Federales Título 21, partes 210, 211 o en la Directriz Q7A de la Conferencia internacional sobre Armonización (ICH): Sí, al

FEDERAL  
2473  
MAY



momento de la inspección, las instalaciones cumplen con las BPMs vigentes conforme las directrices de la FDA)-----

3.4 ¿La información presentada por el solicitante satisface a la autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto llevada a cabo por un tercero?: Sí-----

[Hay una firma ilegible seguida por la aclaración]: Andrei Perlloni - Jefe de Subdivisión - Subdivisión Cumplimiento con los Requisitos para Exportación e Importación de Medicamentos-----

División de Política y Distribución Mundial de Medicamentos-----

Oficina de Seguridad, Integridad y Respuesta en materia de Medicamentos-----

[Hay una cinta roja y un timbre con unas palabras ilegibles]:-----

[Al pie de documento se lee lo siguiente]: El presente certificado concuerda con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud revisado el 1 de octubre de 1997. Página web: [www.who.int](http://www.who.int)-----

[En el reverso de la página se observa un sello que reza]: *La(s) fotocopia(s) que antecede(n) ha(n) sido Certificada(s) en Sello N° T020658395, debajo del cual hay otro sello que reza: LORENA A. BERUTI – ESCRIBANA – MAT. 4836, seguido por una firma ilegible*-----

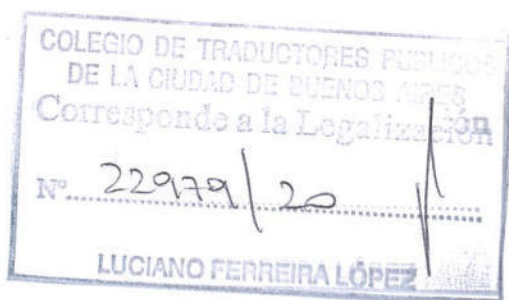
[Se observa un cosellado]: LORENA A. BERUTI – ESCRIBANA – MAT. 4836.-----

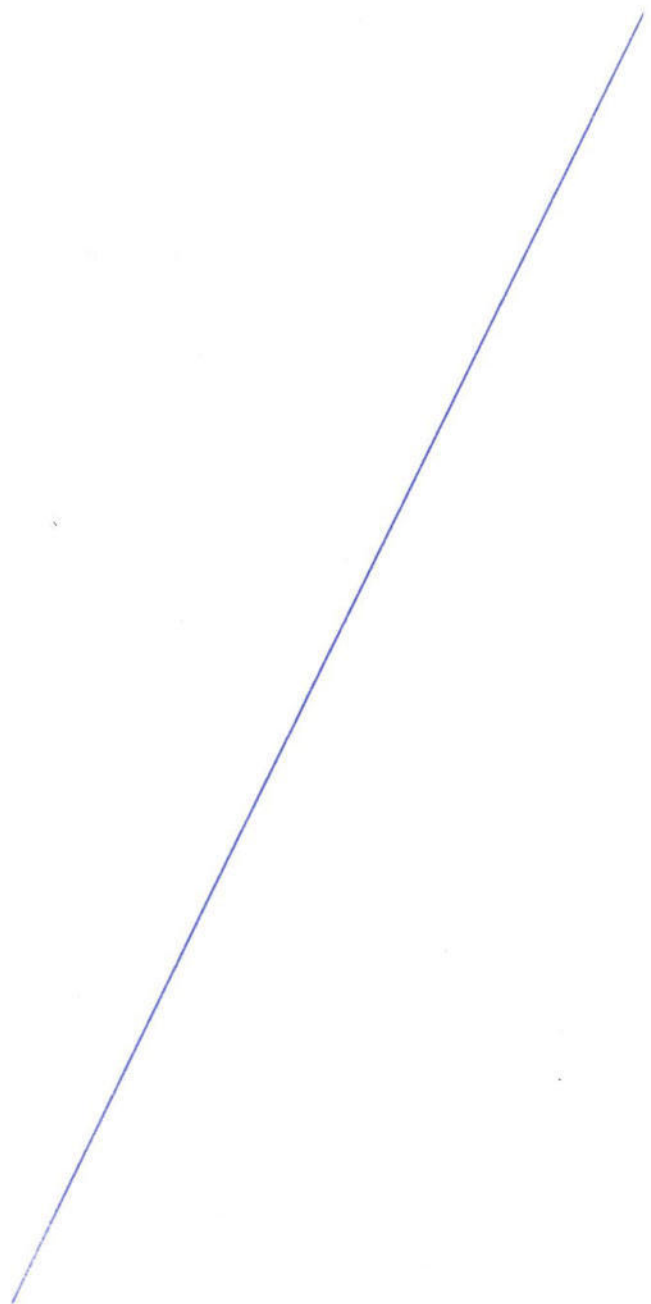
Sigue la CERTIFICACIÓN DE REPRODUCCIONES – LEY 404 – COLEGIO DE ESCRIBANOS – CIUDAD DE BUENOS AIRES – CAPITAL FEDERAL – REPÚBLICA ARGENTINA, bajo el número T020658395, de fecha 23 de junio de 2020-----

[Se observa un sello que reza]: LORENA A. BERUTI – ESCRIBANA – MAT. 4836

[Sigue una firma ilegible]-----

*Es traducción fiel al español de la fotocopia certificada del documento original redactado en idioma inglés, que he tenido a la vista y a la cual me remito, en la Ciudad de Buenos Aires, a los catorce días del mes de julio de 2020*-----





Por la p  
en virtut  
la firma  
al/a la T  
que obra

Legaliza  
Buenos A



E



# COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina  
Ley 20305

## LEGALIZACIÓN

Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10 inc. d) de la ley 20305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes al/a la Traductor/a Público/a **CUMBO, VIVIANA BEATRIZ** que obran en los registros de esta institución, en el folio **347** del Tomo **9** en el idioma **INGLÉS**

Legalización número: **22979**

Buenos Aires, 25/07/2020



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

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

Control interno: 46364822979



By virtue of the authority vested in the COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Buenos Aires Sworn Translators Association) by Argentine law No. 20 305 section 10(d), I hereby CERTIFY that the seal and signature affixed on the attached translation are consistent with the seal and signature on file in our records.

The Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires only certifies that the signature and seal on the translation are genuine; it will not attest to the contents of the document.

THIS CERTIFICATION WILL BE VALID ONLY IF IT BEARS THE PERTINENT CHECK STAMP ON THE LAST PAGE OF THE ATTACHED TRANSLATION.

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

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

Il COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordine dei Traduttori abilitati della Città di Buenos Aires) CERTIFICA ai sensi dell'articolo 10, lettera d) della legge 20.305 che la firma e il timbro apposti sulla qui unita traduzione sono conformi alla firma e al timbro del Traduttore abilitato depositati presso questo Ente. Non certifica il contenuto della traduzione sulla quale la certificazione è apposta.

LA VALIDITÀ DELLA PRESENTE CERTIFICAZIONE È SUBORDINATA ALL'APPOSIZIONE DEL TIMBRO DI CONTROLLO DEL CTPCBA SULL'ULTIMA PAGINA DELL'ALLEGATA TRADUZIONE.

Por meio desta legalização, o COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Colégio dos Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), no uso de suas atribuições e em conformidade com o artigo 10, alínea "d", da Lei 20.305, somente reconhece a assinatura e o carimbo do Tradutor Público que subscreve a tradução em anexo por semelhança com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta instituição.

A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ TERÁ VALIDADE COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO.

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Kammer der vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires). Kraft der Befugnisse, die ihr nach Art. 10 Abs. d) von Gesetz 20.305 zustehen, bescheinigt die Kammer hiermit lediglich die Übereinstimmung der Unterschrift und des Siegelabdruckes auf der beigefügten Übersetzung mit der entsprechenden Unterschrift und dem Siegelabdruck des vereidigten Übersetzers (Traductor Público) in unseren Registern.

DIE VORLIEGENDE ÜBERSETZUNG IST OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGEFÜGTEN ÜBERSETZUNG NICHT GÜLTIG.

---

# Gador

---



GADOR S.A.  
DARWIN 429, C1414CUI BUENOS AIRES  
TELEFONO: (54-11) 4858-9000  
TELEFAX: (54-11) 4856-2868  
WEBSITE: <http://www.gador.com.ar>

DIRECCION POSTAL  
C.C. 197 SUCURSAL PARQUE CENTENARIO,  
C1405DJU BUENOS AIRES

## **DECLARACION JURADA**

Por la presente declaramos bajo juramento que el contenido de los Rótulo y Prospectos e Información para el paciente para AMBISOME, inyectable liofilizado, son idénticos a los actualmente autorizados.

Gador S.A.  
Rosana M. Hial  
Co-Directora Técnica y Apoderada Legal  
M.N. 14.088



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** ELABORADOR ALTERNATIVO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 67 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.08.04 09:03:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.08.04 09:03:06 -03:00