



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2157

BUENOS AIRES, 16 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017590-11-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92 y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2157

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

DISPOSICIÓN N° 2157

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BENLYSTA y nombre/s genérico/s BELIMUMAB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá

8
A



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

DISPOSICIÓN N° 2157

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - Establécese que la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgos presentado a fs. 179/192, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 193.

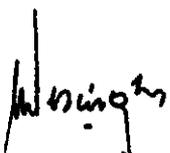
ARTICULO 7° - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-017590-11-9

DISPOSICIÓN N°: 2157


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A. 7.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

2157

Nombre comercial: BENLYSTA.

Nombre/s genérico/s: BELIMUMAB.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) MANUFACTURA, LLENADO Y LIOFILIZADO: HOSPIRA INC., 1776 NORTH CENTENNIAL, DRIVE, MC PHERSON, KS, ESTADOS UNIDOS; 2) ROTULADO, EMPAQUE SECUNDARIO, LIBERACIÓN DE ORIGEN: GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING, S.P.A., STRADA, ASOLANA Nº 90, SAN POLO DI TORRILE, PARMA, ITALIA; 3) EMPAQUE SECUNDARIO ALTERNATIVO: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA, CARLOS CASARES 3690, B1644BCD, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES Nº 3690, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ITALIA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ALEMANIA, ESPAÑA Y FRANCIA.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A. 7.

2157

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93):
ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA..

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENLYSTA

Clasificación ATC: L04AA26.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE EN PACIENTES ADULTOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) ACTIVO, CON ANTICUERPOS POSITIVOS CON UN ALTO GRADO DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (EJ: ANTIADNdc POSITIVO Y BAJO NIVEL DE COMPLEMENTO) A PESAR DEL TRATAMIENTO ESTANDAR.

Concentración/es: 120 mg DE BELIMUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BELIMUMAB 120 mg.

Excipientes: POLISORBATO 80 0,6 mg, SACAROSA 120 mg, ACIDO CITRICO MONOHIDRATADO 0,24 mg, CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO 4,10 mg.

Origen del producto: BIOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANO IGG 1

57
-



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

2157

PRODUCIDO A PARTIR DE UNA LINEA CELULAR DE MAMIFEROS (NSO)
MEDIANTE TECNOLOGÍA DE ADN RECOMBINANTE.

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE GOMA DE
CLOROBUTILO LIBRE DE LATEX Y LÁMINA DE CIERRE DE ALUMINIO.

Presentación: 1 VIAL.

Contenido por unidad de venta: 1 VIAL.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR. CONSERVAR EL VIAL EN SU ENVASE
ORIGINAL; DESDE: 2°C. HASTA: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1)
MANUFACTURA, LLENADO Y LIOFILIZADO: HOSPIRA INC., 1776 NORTH
CENTENNIAL, DRIVE, MC PHERSON, KS, ESTADOS UNIDOS; 2) ROTULADO,
EMPAQUE SECUNDARIO, LIBERACIÓN DE ORIGEN: GLAXOSMITHKLINE
MANUFACTURING, S.P.A., STRADA, ASOLANA Nº 90, SAN POLO DI TORRILE,
PARMA, ITALIA; 3) EMPAQUE SECUNDARIO ALTERNATIVO: GLAXOSMITHKLINE
ARGENTINA SA, CARLOS CASARES Nº 3690, B1644BCD, VICTORIA, PROVINCIA
DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES Nº
3690, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

51



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.7.

2157

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ITALIA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ALEMANIA, ESPAÑA Y FRANCIA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENLYSTA.

Clasificación ATC: L02AA26.

5) Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES ADULTOS CON LUPUS ERITEMATOSOS SISTÉMICO (les) ACTIVO, CON ANTICUERPOS POSITIVOS CON UN ALTO GRADO DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (POR EJEMPLO ANTI-ADN DC POSITIVO Y BAJO NIVEL DE COMPLEMENTO) A PESAR DEL TRATAMIENTO ESTANDAR.

Concentración/es: 400 mg DE BELIMUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BELIMUMAB 400 mg.

Excipientes: POLISORBATO 80 2,0 mg, SACAROSA 400 mg, ACIDO CITRICO MONOHIDRATADO 0,80 mg, CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO 13,50 mg.

Origen del producto: BIOLÓGICO.





“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A. 7.

2157

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE GOMA DE CLOROBUTILO LIBRE DE LATEX Y LÁMINA DE CIERRE DE ALUMINIO.

Presentación: 1 VIAL.

Contenido por unidad de venta: 1 VIAL.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR. CONSERVAR EL VIAL EN SU ENVASE ORIGINAL; DESDE: 2°C. HASTA: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) MANUFACTURA, LLENADO Y LIOFILIZADO: HOSPIRA INC., 1776 NORTH CENTENNIAL, DRIVE, MC PHERSON, KS, ESTADOS UNIDOS; 2) ROTULADO, EMPAQUE SECUNDARIO, LIBERACIÓN DE ORIGEN: GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING, S.P.A., STRADA, ASOLANA Nº 90, SAN POLO DI TORRILE, PARMA, ITALIA; 3) EMPAQUE SECUNDARIO ALTERNATIVO: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA, CARLOS CASARES 3690, B1644BCD, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES 3690, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ITALIA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93):

S
A



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

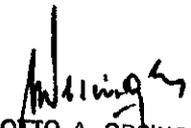
ALEMANIA, ESPAÑA Y FRANCIA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93):

ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

DISPOSICIÓN Nº: **2 1 5 7**

M
J


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 2157

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE RÓTULO VIAL DE 120 MG

BENLYSTA®
BELIMUMAB 120 mg
 Polvo para solución para perfusión
 Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Estadounidense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada vial de **BENLYSTA®** 120 mg contiene:
 Belimumab 120 mg; Ácido cítrico monohidratado 0,24 mg; Citrato de sodio dihidratado 4,10 mg;
 Sacarosa 120 mg; Polisorbato 80 0,60 mg.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Conservar en heladera (entre 2°C - 8°C). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Elaborado por: Hospira Inc, Estados Unidos.
 Acondicionado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Italia.
 Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria,
 Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
 Certificado N°
 Lote:
 Vencimiento:

(*) Envases conteniendo 1 vial.

BENLYSTA® es una marca registrada de Human Genome Sciences Inc., utilizada bajo licencia por GlaxoSmithKline.



**HUMAN
 GENOME
 SCIENCES**


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado

2157



PROYECTO DE RÓTULO VIAL DE 400 MG

BENLYSTA®
BELIMUMAB 400 mg
Polvo para solución para perfusión
Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Estadounidense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada vial de **BENLYSTA®** 400 mg contiene:

Belimumab 400 mg; Ácido cítrico monohidratado 0,80 mg; Citrato de sodio dihidratado 13,50 mg;
Sacarosa 400 mg; Polisorbato 80 2,00 mg.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Conservar en heladera (entre 2°C - 8°C). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Elaborado por: Hospira Inc, Estados Unidos.

Acondicionado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Italia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

(*)Envases conteniendo 1 vial.

BENLYSTA® es una marca registrada de Human Genome Sciences Inc., utilizada bajo licencia por GlaxoSmithKline.



**HUMAN
GENOME
SCIENCES**


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

2157



PROYECTO DE PROSPECTO

BENLYSTA®
BELIMUMAB 120 mg – 400 mg
Polvo para solución para perfusión
Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Estadounidense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada vial de **BENLYSTA®** 120 mg contiene:

Belimumab 120 mg; Ácido cítrico monohidratado 0,24 mg; Citrato de sodio dihidratado 4,10 mg; Sacarosa 120 mg; Polisorbato 80 0,60 mg.

Cada vial de **BENLYSTA®** 400 mg contiene:

Belimumab 400 mg; Ácido cítrico monohidratado 0,80 mg; Citrato de sodio dihidratado 13,50 mg; Sacarosa 400 mg; Polisorbato 80 2,00 mg.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 λ , producido a partir de una línea celular de mamíferos (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inmunosupresor selectivo, Código ATC: L04AA26.

INDICACIONES:

BENLYSTA® está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

BENLYSTA® es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 λ que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS del Inglés B Lymphocyte Stimulator, también conocido como BAFF y TNFSF13B). **BENLYSTA®** bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. **BENLYSTA®** no se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Los niveles de BLyS se encuentran elevados en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes. Existe una asociación entre los niveles plasmáticos de BLyS y la actividad de enfermedad de LES. No se conoce completamente la contribución relativa de los niveles de BLyS a la fisiopatología de LES.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios clínicos, se observaron cambios en los biomarcadores. En los pacientes con hipergammaglobulinemia, se observó una normalización de los niveles de IgG en la Semana 52 en un 49% y en un 20% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA®** y placebo, respectivamente.

En los pacientes con anticuerpos anti-ADNdc, el 16% de los pacientes tratados con **BENLYSTA®** negativizaron los anti-ADNdc en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron placebo en la Semana 52.

En los pacientes con niveles bajos de complemento, se observó una normalización de los valores de C3 y C4 en la Semana 52 en un 38% y 44% de los pacientes que recibieron

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Esteban D. Camino
Director Técnico
Apoderado

2157



BENLYSTA® y en un 17% y 19% de los pacientes que recibieron placebo.

De los anticuerpos anti-fosfolípidos, únicamente se midió el anticuerpo anti-cardiolipina. Para el anticuerpo anti-cardiolipina IgA se observó una reducción del 37% en la Semana 52 ($p=0,0003$), para el anticuerpo anti-cardiolipina IgG se observó una reducción del 26% en la Semana 52 ($p=0,0324$) y para el anticuerpo anti-cardiolipina IgM se observó una reducción del 25% ($p=NS$; 0,46).

Se observó una reducción significativa en las células B circulantes, incluyendo células B *naïve*, células B activadas, células plasmáticas, y el subconjunto de células B de LES en la Semana 52.

Immunogenicidad

La sensibilidad del análisis para la medición de anticuerpos neutralizantes y anticuerpo anti-fármaco (ADA) no específico fue limitada dada la presencia de principio activo en las muestras recogidas. Se desconoce por tanto, la verdadera ocurrencia de la neutralización de anticuerpos y de anticuerpo anti-fármaco no específico en la población de estudio.

En los dos estudios Fase III, 4 de 563 (0,7%) pacientes en el grupo de 10 mg/kg y 27 de 559 (4,8%) pacientes en el grupo de 1 mg/kg fueron positivos para presencia persistente de anticuerpos anti- **BENLYSTA**®.

En los estudios Fase III, de los sujetos con anticuerpos anti- **BENLYSTA**® persistentemente positivos, 1/10 (10%), 2/27 (7%) y 1/4 (25%) en el grupo placebo, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión en el día de administración; las mismas fueron de gravedad leve a moderada. En algunos pacientes con ADA se notificaron eventos adversos (EAs) graves/severos. Las tasas de reacciones relacionadas con la perfusión entre los sujetos con títulos de anticuerpos persistentemente positivos fueron comparables a las tasas de los pacientes ADA negativos 75/552 (14%), 78/523 (15%), y 83/559 (15%) en el grupo placebo, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de **BENLYSTA**® fue evaluada en 2 estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo en 1.684 pacientes con diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Los pacientes tenían LES activo, definido como una puntuación en la escala SELENA-SLEDAI (SELENA= Evaluación Nacional sobre la Seguridad de los Estrógenos en el Lupus Eritematoso Sistémico; SLEDAI= Índice de Actividad de la Enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico) ≥ 6 y con anticuerpos antinucleares positivos (ANA) (títulos de ANA $\geq 1:80$ y/o con anti-ADNdc positivos [≥ 30 unidades/ml]) en el screening. Los pacientes recibían una pauta de tratamiento estable para LES consistente en (solo o en combinación): Corticosteroides, antipalúdicos, AINEs u otros inmunosupresores. Los dos estudios eran similares en el diseño excepto que BLISS-76 fue un estudio de 76 semanas y BLISS-52 fue un estudio de 52 semanas. En ambos estudios la variable de eficacia primaria se evaluó a las 52 semanas.

Se excluyeron pacientes con nefritis lúpica activa grave y pacientes con actividad lúpica grave en el sistema nervioso central (SNC).

El estudio BLISS-76 se realizó principalmente en América del Norte y Europa Occidental. El tratamiento de base incluía corticosteroides (76%; 46% $>7,5$ mg/día), inmunosupresores (56%), y antipalúdicos (63%).

El estudio BLISS-52 se realizó en América del Sur, Europa del Este, Asia y Australia. El tratamiento de base incluía corticosteroides (96%; 69% $>7,5$ mg/día), inmunosupresores (42%), y antipalúdicos (67%).

Al inicio del estudio, el 52% de los pacientes tenían alta actividad de la enfermedad (puntuación en la escala SELENA SLEDAI ≥ 10), 59% de los pacientes tenían afectación mucocutánea, 60% musculoesquelética, 16% hematológica, 11% renal y 9% vascular (BILAG A o B al inicio).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Director Técnico
 Apoderado



El criterio de valoración de eficacia primaria es un criterio compuesto (Índice de Respuesta de LES (SRI)) que define la respuesta como cumplimiento de cada uno de los siguientes criterios en la Semana 52 en comparación con los valores iniciales:

- reducción de ≥ 4 puntos en la escala SELENA-SLEDAI, y
- ausencia de nuevo compromiso orgánico categorizado como A en la escala British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) o ausencia de 2 nuevos compromisos orgánicos categorizados como B de acuerdo a la escala BILAG, y
- ausencia de empeoramiento (aumento $>0,30$ puntos) en la escala de Evaluación Global del Médico (PGA).

El Índice de Respuesta de LES mide la mejora de la actividad de la enfermedad, sin empeoramiento en cualquier sistema orgánico, o en la condición global del paciente.

Tabla 1: Tasa de respuesta en la Semana 52

Respuesta	BLISS-76		BLISS-52		Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52	
	Placebo* (n=275)	BENLYSTA® 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	BENLYSTA® 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	BENLYSTA® 10 mg/kg* (n=563)
Índice de Respuesta de LES (SRI)	33,8%	43,2% (p=0,021)	43,6%	57,6% (p=0,0006)	38,8%	50,6% (p<0,0001)
Diferencia observada vs placebo		9,4%		14,0%		11,8%
Odds ratio (95% IC) vs placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Componentes del Índice de Respuesta de LES						
Porcentaje de pacientes con reducción en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 4	35,6%	46,9% (p=0,006)	46,0%	58,3% (p= 0,0024)	40,9%	52,8% (p<0,0001)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el Índice BILAG	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)

*junto con el tratamiento estándar/atención médica estándar

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



En un análisis de datos agrupados de los dos estudios, el porcentaje de los pacientes que recibieron $>7,5$ mg/día de prednisona (o equivalente) en el inicio, y para los pacientes cuya dosis media de corticosteroides se redujo al menos un 25% a una dosis equivalente de prednisona $<7,5$ mg/día entre la Semana 40 a 52, fue 17,9% en el grupo que recibió BENLYSTA® y 12,3% en el grupo que recibió placebo ($p=0,0451$).

Los brotes en LES se definieron según el Índice de Brotes de LES del SELENA SLEDAI modificado. La mediana del tiempo a la aparición del primer brote se retrasó en el grupo que recibió belimumab en comparación con el grupo que recibió placebo (110 vs 84 días, tasa de riesgo relativo=0,84; $p=0,012$) en el análisis obtenido de los datos agrupados de los estudios BLISS. Los brotes graves se observaron en el 15,6% del grupo que recibió BENLYSTA® frente al 23,7% del grupo placebo durante las 52 semanas de observación (diferencia de tratamiento observada = -8,1%; tasa de riesgo relativo=0,64; $p=0,0011$).

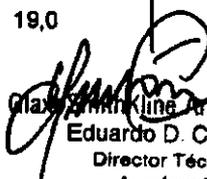
En el análisis obtenido de los datos agrupados, BENLYSTA® demostró mejora en la fatiga en comparación con placebo, medida por la escala FACIT-Escala de fatiga. La variación promedio en la puntuación desde el inicio a la Semana 52 fue significativamente mayor con BENLYSTA® comparado con placebo (4,70 vs 2,46; $p=0,0006$).

En los subgrupos pre-especificados, los análisis univariante y multivariante del criterio de valoración de eficacia primaria, demostraron que el mayor beneficio se observó en pacientes con mayor actividad de la enfermedad, incluyendo, pacientes con puntuaciones en la escala SELENA SLEDAI ≥ 10 , pacientes que necesitaron esteroides para controlar su enfermedad, y pacientes con bajos niveles de complemento.

El análisis post-hoc identificó subgrupos que tuvieron una mejor respuesta, como pacientes con bajos niveles de complemento y anti-ADNdc positivos al inicio del estudio, ver Tabla 2. De estos pacientes, el 64,5% tenía puntuaciones en la escala SELENA SLEDAI ≥ 10 al inicio del estudio.

Tabla 2: Pacientes con bajos niveles de complemento y anti-ADNdc positivos en el inicio

Subgrupo	Anti-ADNdc positivos y bajos niveles de complemento	
	Placebo (n=287)	BENLYSTA® 10 mg/kg (n=305)
Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52		
Tasa de respuesta SRI en la Semana 52 (%)	31,7	51,5 ($p<0,0001$)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		19,8
Tasa de respuesta SRI (excluyendo cambios en el complemento y anti-ADNdc) en la Semana 52 (%)	28,9	46,2 ($p<0,0001$)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		17,3
Aparición de brotes graves durante 52 semanas		
Pacientes que experimentaron un brote grave (%)	29,6	19,0


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado



Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		10,8
Tiempo hasta la aparición de brote grave [Tasa de riesgo relativo (95% IC)]		0,61 (0,44; 0,85) (p=0,0038)
Reducción de prednisona en $\geq 25\%$ del nivel basal a $\leq 7,5$ mg/día de la Semana 40 a la 52* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		6,3
FACIT-mejora de la puntuación de la fatiga desde el inicio hasta la Semana-52 (media)	1,99	4,21 (p=0,0048)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (diferencia media)		2,21
Estudio BLISS-76 solo	Placebo (n=131)	BENLYSTA® 10 mg/kg (n=134)
Tasa de respuesta SRI en la Semana-76 (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		12,1

* Entre pacientes con una dosis de prednisona al inicio $> 7,5$ mg/día

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con BENLYSTA® en uno o más subgrupos de población pediátrica con LES (Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN para información sobre el uso en pediatría).

Edad y raza

Se reclutaron muy pocos pacientes mayores de 65 años de edad, o de raza negra/Afroamericana en los ensayos clínicos controlados como para establecer conclusiones significativas sobre los efectos de la edad o de la raza en los resultados clínicos.

Propiedades Farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos que se citan a continuación están basados en parámetros de población estimados para los 563 pacientes que recibieron BENLYSTA® 10 mg/kg en los dos estudios de Fase III.

Absorción

BENLYSTA® se administra por perfusión intravenosa. Las concentraciones séricas máximas de BENLYSTA® se observaron generalmente al final de la perfusión, o poco después de la misma. La concentración sérica máxima fue de 313 $\mu\text{g/ml}$ (rango: 173-573 $\mu\text{g/ml}$) en base a la simulación del perfil de concentración en el tiempo utilizando los valores típicos de los parámetros del modelo farmacocinético de la población.

Distribución

BENLYSTA® se distribuyó a los tejidos con un volumen global de distribución de 5,29 litros.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Rodrigo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

2157



Biotransformación

BENLYSTA® es una proteína cuya vía de metabolización esperada es la degradación a péptidos de pequeño tamaño y a aminoácidos individuales mediante enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente. No se han realizado estudios clásicos de biotransformación.

Eliminación

Las concentraciones séricas de **BENLYSTA®** disminuyeron de manera biexponencial, con una vida media de distribución de 1,75 días y una vida media de eliminación de 19,4 días. El clearance sistémico fue de 215 ml/día (rango: 69-622 ml/día).

Población pediátrica: No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada (personas de 65 años o más): **BENLYSTA®** se ha estudiado en un número limitado de pacientes de edad avanzada. En el análisis farmacocinético de la población total del estudio de LES con tratamiento intravenoso, la edad no afectó la exposición a **BENLYSTA®**. Sin embargo, teniendo en consideración el pequeño número de sujetos de 65 años o más, no se puede descartar un efecto de la edad de manera concluyente.

Insuficiencia renal: No se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de **BENLYSTA®**. Durante el desarrollo clínico, **BENLYSTA®** fue estudiado en pacientes con LES e insuficiencia renal (261 sujetos con insuficiencia renal moderada, clearance de creatinina ≥ 30 y < 60 ml/min; 14 sujetos con insuficiencia renal grave, clearance de creatinina ≥ 15 y < 30 ml/min). La reducción en el clearance sistémico, estimado mediante modelo farmacocinético (FC) poblacional, para pacientes en los puntos medios de las categorías de insuficiencia renal en relación con los pacientes con un clearance de creatinina en la mediana de la población FC (79,9 ml/min) fue de 1,4% para insuficiencia renal leve (75 ml/min), 11,7% para moderada (45 ml/min) y 24,0% para grave (22,5 ml/min). Aunque la proteinuria (> 2 g/día) incrementó el clearance de **BENLYSTA®** y las disminuciones en el clearance de creatinina disminuyeron el clearance de **BENLYSTA®**, estos efectos se encuentran dentro del rango de variabilidad esperado. Por tanto, no se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de **BENLYSTA®**. Las moléculas IgG1, como **BENLYSTA®**, son catabolizadas mediante enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente, y que no están restringidas al tejido hepático, por lo que es poco probable que cambios en la función hepática tengan efectos en la eliminación de **BENLYSTA®**.

Peso corporal/IMC: La dosificación de **BENLYSTA®** de acuerdo al peso del paciente, conduca a una exposición disminuida en sujetos con bajo peso (IMC $< 18,5$) y al incremento de la exposición en sujetos obesos (IMC > 30). Los cambios dependientes del IMC en la exposición no condujeron a los correspondientes cambios en la eficacia. El incremento en la exposición de sujetos obesos que recibieron 10 mg/kg de **BENLYSTA®** no dio lugar a un incremento global en las tasas de EA o EA graves en comparación con sujetos obesos que recibieron placebo. Sin embargo, en pacientes obesos se observaron mayores tasas de náuseas, vómitos y diarrea. Ninguno de estos eventos gastrointestinales en pacientes obesos fue grave. No se recomienda ajuste de dosis en sujetos de bajo peso u obesos.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con **BENLYSTA®** debe ser iniciado y supervisado por un médico calificado con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de LES. Las perfusiones de **BENLYSTA®** deben administrarse por un profesional sanitario calificado con experiencia en la administración de tratamientos por perfusión. La administración de **BENLYSTA®** puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión. Por tanto, **BENLYSTA®** debe administrarse en un entorno que disponga de recursos para el manejo de estas reacciones de forma inmediata.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Rodrigo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



No se dispone, o son insuficientes, los datos sobre los efectos de BENLYSTA® en pacientes con nefritis lúpica activa grave o con actividad lúpica grave en el SNC. De aquí que, no se recomienda BENLYSTA® para el tratamiento de estas condiciones (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Posología

Antes de la perfusión con BENLYSTA® puede administrarse medicación previa incluyendo un antihistamínico, acompañado o no de un antipirético.

La dosis recomendada de BENLYSTA® es 10 mg/kg los Días 0; 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. La condición del paciente debe evaluarse continuamente. La interrupción del tratamiento con BENLYSTA® debe valorarse si no existe mejora en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

No se ha establecido la eficacia y seguridad de BENLYSTA® en pacientes de edad avanzada. Los datos en pacientes >65 años se limitan a <1,6% de la población de estudio. Por tanto, no se recomienda el uso de BENLYSTA® en pacientes de edad avanzada a menos que los beneficios esperados superen los riesgos. En caso de que la administración de BENLYSTA® a pacientes de edad avanzada se considere necesaria, no es necesario ajustar la dosis (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

BENLYSTA® ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con LES con insuficiencia renal.

En base a la información disponible, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la ausencia de datos (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos con BENLYSTA® en pacientes con insuficiencia hepática. Es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran un ajuste de dosis (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BENLYSTA® en niños (menores de 18 años de edad). No hay datos disponibles.

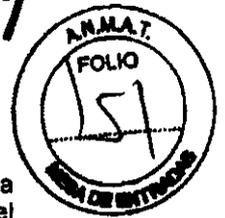
Modo de administración

BENLYSTA® se administra por perfusión intravenosa, y debe ser reconstituido y diluido antes de la administración. Para las instrucciones sobre reconstitución, dilución, y conservación del medicamento antes de la administración, ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

BENLYSTA® debe administrarse por perfusión durante un periodo de una 1 hora.

BENLYSTA® no debe administrarse como un bolo intravenoso.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



La velocidad de perfusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. La perfusión debe interrumpirse inmediatamente si el paciente presenta una potencial reacción adversa que ponga en riesgo su vida (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Ver **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

BENLYSTA® no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- actividad lúpica grave en el SNC,
- nefritis lúpica activa grave (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**),
- VIH,
- pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C,
- hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl),
- antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Uso concomitante con tratamientos que actúan sobre las células B o ciclofosfamida

BENLYSTA® no se ha estudiado en combinación con otros tratamientos que actúan sobre las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución cuando **BENLYSTA®** se administra junto con otros tratamientos que actúan sobre las células B o ciclofosfamida.

Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad

La administración de **BENLYSTA®** puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión. En el caso de una reacción grave, la administración de **BENLYSTA®** debe interrumpirse y administrarse un tratamiento médico adecuado (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Antes de la perfusión de **BENLYSTA®** puede administrarse medicación previa incluyendo un antihistamínico, acompañado o no de un antipirético.

En los estudios clínicos, las reacciones graves relacionadas con la perfusión y las reacciones de hipersensibilidad afectaron aproximadamente al 0,9% de los pacientes, e incluyeron reacciones anafilácticas, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes durante las primeras dos perfusiones y tendieron a disminuir con las perfusiones subsiguientes (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Infecciones

El mecanismo de acción de **BENLYSTA®** podría aumentar el riesgo potencial de desarrollar infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Los médicos deberán tener precaución cuando consideren el uso de **BENLYSTA®** en pacientes con infecciones crónicas o antecedentes de infección recurrente. Los pacientes que reciben tratamiento para infecciones crónicas no deben iniciar el tratamiento con **BENLYSTA®**. Los pacientes que desarrollen una infección mientras se encuentran en tratamiento con **BENLYSTA®** deben ser estrechamente monitoreados. Se desconoce el riesgo de utilizar **BENLYSTA®** en pacientes con tuberculosis activa o latente.

Inmunización

No deben administrarse vacunas de virus vivos durante 30 días antes, o al mismo tiempo que **BENLYSTA®**, ya que no se ha establecido la seguridad clínica. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas de virus vivos a pacientes que recibieron **BENLYSTA®**. Dado su mecanismo de acción, **BENLYSTA®** puede

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado



interferir con la respuesta a la inmunización. Se desconoce la eficacia de la vacunación simultánea en pacientes que reciben BENLYSTA®. Datos limitados sugieren que BENLYSTA® no afecta significativamente la capacidad para mantener una respuesta inmune protectora a la inmunización recibida antes de la administración de BENLYSTA®. En un subestudio, se encontró que en un pequeño grupo de pacientes que habían sido previamente vacunados contra tétanos, neumococo o gripe mantenían títulos de anticuerpos protectores tras el tratamiento con BENLYSTA®. En aquellos sujetos que recibieron BENLYSTA® no hay datos suficientes para emitir una conclusión relacionada con la capacidad de generar una respuesta protectora a las vacunas.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Los medicamentos inmunomoduladores, incluyendo BENLYSTA®, pueden aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con BENLYSTA® en pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o cuando se continúa el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia maligna. No se estudiaron pacientes con neoplasia maligna en los últimos 5 años, a excepción de aquellos con cáncer de células basales o de células escamosas de la piel, o cáncer de cuello de útero, completamente extirpado o que habían sido tratados adecuadamente.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacción.

Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Los datos preclínicos no demuestran riesgos especiales para los seres humanos en base a los estudios de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción.

La administración intravenosa y subcutánea en monos dio como resultado la reducción esperada en el recuento de células B en los tejidos periférico y linfoide, sin evidencias toxicológicas asociadas.

Se han realizado estudios de reproducción en monos cynomolgus preñados a los que se administró 150 mg/kg de BENLYSTA® por perfusión intravenosa (aproximadamente 9 veces la exposición clínica máxima anticipada en humanos) cada 2 semanas durante 21 semanas, y el tratamiento con BENLYSTA® no se asoció con efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad materna, toxicidad en el desarrollo o teratogenicidad.

Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a la reducción esperada reversible de las células B tanto en hembras como en crías y a la reducción reversible de IgM en crías de monos. El número de células B se recuperó tras suspender el tratamiento con BENLYSTA® en aproximadamente 1 año tras el parto en monos adultos y a los 3 meses de vida en crías de mono; los niveles de IgM en crías expuestas *in útero* a BENLYSTA® se recuperaron a los 6 meses de edad.

Los efectos en la fertilidad de monos machos y hembras se evaluaron mediante estudios toxicológicos a dosis repetidas de 6 meses de duración con BENLYSTA® a dosis de hasta, e incluyendo 50 mg/kg. No se observaron cambios relacionados con el tratamiento en los órganos reproductivos masculino y femenino en animales sexualmente maduros. Una evaluación informal del ciclo menstrual en hembras, demostró que no se producen cambios en el mismo relacionados con BENLYSTA®.

Como BENLYSTA® es un anticuerpo monoclonal, no se han llevado a cabo estudios de genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad o estudios de fertilidad (masculina o femenina).

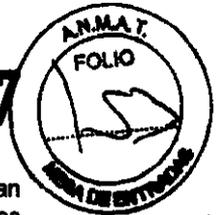
Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BENLYSTA® y al menos durante 4 meses tras finalizar el último tratamiento.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

2157



Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de BENLYSTA® en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios formales. Los estudios animales en monos no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (Ver Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad), aparte del efecto farmacológico esperado, como es la reducción de células B.

No debe utilizarse BENLYSTA® durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si BENLYSTA® se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente tras la ingestión. Sin embargo, BENLYSTA® fue detectado en la leche de las hembras mono a las que se les administró 150 mg/kg cada 2 semanas.

Dado que los anticuerpos maternos (IgG) se excretan en la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con BENLYSTA®, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de BENLYSTA® en la fertilidad humana. Los efectos en la fertilidad masculina y femenina no han sido evaluados formalmente en estudios animales (Ver Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se espera observar efectos perjudiciales en estas actividades dada la farmacología de BENLYSTA®. El estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de BENLYSTA® deben tenerse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran uso de su juicio, habilidades motoras o cognitivas.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de BENLYSTA® en pacientes con LES se ha evaluado en 3 estudios controlados con placebo.

Los resultados descritos a continuación reflejan la exposición a BENLYSTA® 10 mg/kg en 674 pacientes con LES, incluyendo 472 pacientes expuestos al menos durante 52 semanas. En algunos pacientes, los resultados de seguridad incluyen datos más allá de la Semana 52. Los pacientes recibieron BENLYSTA® 10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora en los Días 0, 14, 28, y posteriormente cada 28 días durante 52 semanas.

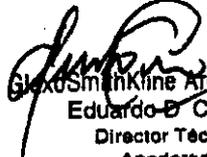
La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos para el LES de forma concomitante: Corticosteroides, medicamentos inmunomoduladores, antipalúdicos, antiinflamatorios no esteroideos.

En el 93% de los pacientes tratados con BENLYSTA® y en el 92% de los pacientes tratados con placebo se notificaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 10\%$ de los pacientes con LES tratados con BENLYSTA® junto con el tratamiento estándar y en una tasa $\geq 1\%$ mayor que placebo) fueron náuseas, diarrea, y pirexia. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 7% para ambos grupos de pacientes, aquellos tratados con BENLYSTA® y aquellos pacientes que recibieron placebo.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy frecuentes $>1/10$
Frecuentes $\geq 1/100$ a $<1/10$
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $<1/100$


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo B. Camino
Director Técnico
Apoderado



Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

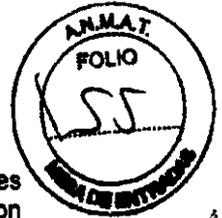
Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción(es) adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Bronquitis, gastroenteritis viral, cistitis, faringitis, nasofaringitis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Leucopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Reacción anafiláctica, angioedema
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuentes	Depresión, insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Migraña
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Poco frecuentes	Urticaria, erupción cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Dolor en las extremidades
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Reacciones relacionadas con la perfusión*, pirexia

*Las "reacciones de hipersensibilidad" abarcan un grupo de términos, incluyendo anafilaxis, y pueden manifestarse como una serie de síntomas que incluyen hipotensión, angioedema, urticaria u otras erupciones, prurito y disnea. Las "reacciones relacionadas con la perfusión" abarcan un grupo de términos y pueden manifestarse como una serie de síntomas que incluyen bradicardia, mialgia, cefalea, erupción cutánea, urticaria, pirexia, hipotensión, hipertensión, mareos, y artralgia. Debido al solapamiento de signos y síntomas, no es posible distinguir en todos los casos entre las reacciones de hipersensibilidad y las reacciones relacionadas con la perfusión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad: La incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad que se produjeron durante o el mismo día de una perfusión fue 17% en el grupo que recibió BENLYSTA® y 15% en el grupo que recibió placebo, de los que el 1% y 0,3%, respectivamente, requirieron interrupción permanente del tratamiento.

Infecciones: La incidencia global de las infecciones fue 70% en el grupo que recibió BENLYSTA® y 67% en el grupo que recibió placebo. Las infecciones que se produjeron en al menos el 3% de los pacientes con BENLYSTA® y que fueron por lo menos un 1% más frecuentes que en los pacientes que recibieron placebo fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Las infecciones graves se produjeron en el 5% de los pacientes que recibieron BENLYSTA® o placebo. Las infecciones que condujeron a una interrupción del tratamiento se produjeron en el 0,6% de los pacientes que recibieron BENLYSTA® y en el 1% de



los pacientes que recibieron placebo. Se notificaron infecciones oportunistas en tres pacientes tratados con BENLYSTA®. En un caso, la relación causal es improbable. No se notificaron infecciones oportunistas en el grupo placebo.

Leucopenia: La incidencia de leucopenia notificada como un acontecimiento adverso fue del 4% en el grupo que recibió BENLYSTA® y del 2% en el grupo que recibió placebo.

Trastornos psiquiátricos: Se produjo insomnio en el 7% del grupo que recibió BENLYSTA® y 5% en el grupo placebo. Se notificaron casos de depresión en 5% y 4% de los grupos que recibieron BENLYSTA® y placebo, respectivamente.

Trastornos gastrointestinales: Los pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) tratados con BENLYSTA® presentaron tasas más altas de náuseas, vómitos y diarrea frente a placebo, y en comparación con los pacientes con peso normal (IMC ≥18,5 a ≤30 kg/m²). Ninguno de estos acontecimientos gastrointestinales en los pacientes obesos fue grave.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No existe experiencia clínica con sobredosis de BENLYSTA®.

Se han administrado dos dosis de hasta 20 mg/kg en humanos por perfusión intravenosa con 21 días de diferencia sin aumento de la incidencia o gravedad de las reacciones adversas en comparación con dosis de 1; 4; o 10 mg/kg.

En el caso de una sobredosis accidental, los pacientes deben ser observados cuidadosamente y se les administrará cuidados de apoyo, según corresponda.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Opcionalmente otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 1 vial.

CONSERVACIÓN:

Vial sin abrir

Conservar en heladera (entre 2°C - 8°C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Solución reconstituida

Tras la reconstitución con agua para inyectables, la solución reconstituida, si no se utiliza inmediatamente, debe protegerse de la luz solar directa, y conservarse en heladera entre 2°C - 8°C.

Solución reconstituida y diluida para perfusión

La solución de BENLYSTA® diluida con solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección puede conservarse entre 2°C - 8°C o temperatura ambiente (entre 15°C - 25°C).

El tiempo total desde la reconstitución de BENLYSTA® hasta completar la perfusión no debe superar 8 horas.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Incompatibilidades

BENLYSTA® no es compatible con glucosa al 5%.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto aquellos mencionados a



continuación.

Preparación de la solución para perfusión

Reconstitución

La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asépticas.

Dejar el vial 10-15 minutos hasta que alcance temperatura ambiente (entre 15°C - 25°C).

ADVERTENCIA: Los viales de 5 ml y de 20 ml se reconstituyen con diferentes volúmenes de diluyente, ver abajo:

Vial conteniendo 120 mg

El vial monodosis de 120 mg de BENLYSTA® se reconstituye con 1,5 ml de agua para inyectables para obtener una concentración final de 80 mg/ml de BENLYSTA®.

Vial conteniendo 400 mg

El vial monodosis de 400 mg de BENLYSTA® se reconstituye con 4,8 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener una concentración final de 80 mg/ml de BENLYSTA®.

Cantidad de BENLYSTA®	Tamaño de Vial	Volumen de Diluyente	Concentración Final
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

El flujo de agua para inyectables debe dirigirse hacia la pared del vial para reducir al mínimo la formación de espuma. Girar suavemente el vial durante 60 segundos. Permitir que el vial alcance la temperatura ambiente (entre 15°C - 25°C) durante la reconstitución, girar suavemente el vial durante 60 segundos cada 5 minutos hasta que el polvo se disuelva. **No agitar.** Normalmente la reconstitución se completa a los 10-15 minutos después de añadir el agua, pero puede tardar hasta 30 minutos.

Proteger la solución reconstituida de la luz solar.

Si para la reconstitución de BENLYSTA® se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánico no deben superarse las 500 rpm y el vial no debe girarse más de 30 minutos.

Antes de diluir BENLYSTA®

Una vez que se complete la reconstitución, la solución debe ser opalescente y de incolora a amarilla pálida y sin presencia de partículas. Sin embargo, son aceptables y se espera que aparezcan pequeñas burbujas de aire.

Vial conteniendo 120 mg

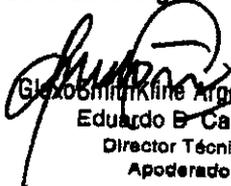
Tras la reconstitución, extraer un volumen de 1,5 ml (correspondiente a 120 mg de BENLYSTA®) de cada vial.

Vial conteniendo 400 mg

Tras la reconstitución, extraer un volumen de 5 ml (correspondiente a 400 mg de BENLYSTA®) de cada vial.

Dilución

El medicamento reconstituido es diluido a 250 ml con solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección.


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo B. Camino
 Director Técnico
 Apoderado

2157



Las soluciones intravenosas de glucosa al 5% son incompatibles con **BENLYSTA**[®] y no deben usarse.

A partir de una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección, extraer y desechar un volumen equivalente al volumen de solución reconstituida de **BENLYSTA**[®] necesaria para la dosis del paciente. Después, añadir el volumen necesario de la solución reconstituida de **BENLYSTA**[®] a la bolsa o frasco de perfusión. Invertir suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. Se debe desechar cualquier solución no utilizada en los viales.

Comprobar visualmente la solución de **BENLYSTA**[®] antes de la administración para detectar cualquier partícula extraña o decoloración. Desechar la solución si se observa cualquier partícula extraña o decoloración.

El tiempo total desde la reconstitución de **BENLYSTA**[®] hasta completar la perfusión no debe superar 8 horas.

Forma de administración

BENLYSTA[®] se administra mediante perfusión durante un período de 1 hora.

No se debe administrar **BENLYSTA**[®] en perfusión simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la administración conjunta de **BENLYSTA**[®] con otros agentes.

No se han observado incompatibilidades entre **BENLYSTA**[®] y las bolsas de polivinilcloruro y poliolefina.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Elaborado por: Hospira Inc, Estados Unidos.

Acondicionado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Italia.

Importado por: GlaxoSmithKline Argentina S.A., Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

CPP EMA

Fecha de última actualización: Disp. N°

BENLYSTA[®] es una marca registrada de Human Genome Sciences Inc., utilizada bajo licencia por GlaxoSmithKline.




GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.7.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017590-11-9

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2157, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BENLYSTA.

Nombre/s genérico/s: BELIMUMAB.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) MANUFACTURA, LLENADO Y LIOFILIZADO: HOSPIRA INC., 1776 NORTH CENTENNIAL, DRIVE, MC PHERSON, KS, ESTADOS UNIDOS; 2) ROTULADO, EMPAQUE SECUNDARIO, LIBERACIÓN DE ORIGEN: GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING, S.P.A., STRADA, ASOLANA Nº 90, SAN POLO DI TORRILE, PARMA, ITALIA; 3) EMPAQUE SECUNDARIO ALTERNATIVO: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA, CARLOS CASARES 3690, B1644BCD, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.7.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES N° 3690, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ITALIA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ALEMANIA, ESPAÑA Y FRANCIA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENLYSTA

Clasificación ATC: L04AA26.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE EN PACIENTES ADULTOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) ACTIVO, CON ANTICUERPOS POSITIVOS CON UN ALTO GRADO DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (EJ: ANTIADNdc POSITIVO Y BAJO NIVEL DE COMPLEMENTO) A PESAR DEL TRATAMIENTO ESTANDAR.

Concentración/es: 120 mg DE BELIMUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

✓



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

Genérico/s: BELIMUMAB 120 mg.

Excipientes: POLISORBATO 80 0,6 mg, SACAROSA 120 mg, ACIDO CITRICO MONOHIDRATADO 0,24 mg, CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO 4,10 mg.

Origen del producto: BIOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANO IGG 1 PRODUCIDO A PARTIR DE UNA LINEA CELULAR DE MAMIFEROS (NSO) MEDIANTE TECNOLOGÍA DE ADN RECOMBINANTE.

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE GOMA DE CLOROBUTILO LIBRE DE LATEX Y LÁMINA DE CIERRE DE ALUMINIO.

Presentación: 1 VIAL.

Contenido por unidad de venta: 1 VIAL.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR. CONSERVAR EL VIAL EN SU ENVASE ORIGINAL; DESDE: 2°C. HASTA: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) MANUFACTURA, LLENADO Y LIOFILIZADO: HOSPIRA INC., 1776 NORTH CENTENNIAL, DRIVE, MC PHERSON, KS, ESTADOS UNIDOS; 2) ROTULADO, EMPAQUE SECUNDARIO, LIBERACIÓN DE ORIGEN: GLAXOSMITHKLINE



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.7.

MANUFACTURING, S.P.A., STRADA, ASOLANA Nº 90, SAN POLO DI TORRILE, PARMA, ITALIA; 3) EMPAQUE SECUNDARIO ALTERNATIVO: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA, CARLOS CASARES Nº 3690, B1644BCD, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES Nº 3690, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ITALIA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ALEMANIA, ESPAÑA Y FRANCIA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

S

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENLYSTA.

Clasificación ATC: L02AA26.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES ADULTOS CON LUPUS ERITEMATOSOS SISTÉMICO (les) ACTIVO, CON ANTICUERPOS POSITIVOS CON UN ALTO GRADO DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (POR EJEMPLO ANTI-ADN DC POSITIVO Y BAJO NIVEL DE COMPLEMENTO) A PESAR DEL TRATAMIENTO ESTANDAR.

r



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.7.

Concentración/es: 400 mg DE BELIMUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BELIMUMAB 400 mg.

Excipientes: POLISORBATO 80 2,0 mg, SACAROSA 400 mg, ACIDO CITRICO MONOHIDRATADO 0,80 mg, CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO 13,50 mg.

Origen del producto: BIOLÓGICO.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE GOMA DE CLOROBUTILO LIBRE DE LATEX Y LÁMINA DE CIERRE DE ALUMINIO.

Presentación: 1 VIAL.

Contenido por unidad de venta: 1 VIAL.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR. CONSERVAR EL VIAL EN SU ENVASE ORIGINAL; DESDE: 2°C. HASTA: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) MANUFACTURA, LLENADO Y LIOFILIZADO: HOSPIRA INC., 1776 NORTH CENTENNIAL, DRIVE, MC PHERSON, KS, ESTADOS UNIDOS; 2) ROTULADO, EMPAQUE SECUNDARIO, LIBERACIÓN DE ORIGEN: GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING, S.P.A., STRADA, ASOLANA Nº 90, SAN POLO DI TORRILE, PARMA, ITALIA; 3) EMPAQUE SECUNDARIO ALTERNATIVO: GLAXOSMITHKLINE



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

ARGENTINA SA, CARLOS CASARES 3690, B1644BCD, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES 3690, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ITALIA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ALEMANIA, ESPAÑA Y FRANCIA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

Se extiende a **GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.** el Certificado N° **56675**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **16 ABR 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2157


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.