



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-1110-765-18-7

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-765-18-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma AMGEN INC., ESTADOS UNIDOS, REPRESENTADA EN ARGENTINA POR LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto KANJINTI/ TRASTUZUMAB, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11, 7729/11 y 3397/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción en el REM del producto KANJINTI para la indicación solicitada.

Que, asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado por expediente EX-2018-36974000-

APN-DGA#ANMAT a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos, 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir al producto KANJINTI/TRASTUZUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados el área técnica anteriormente citada.

Que, asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal KANJINTI.

Que la Dirección Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma AMGEN INC., ESTADOS UNIDOS, REPRESENTADA EN ARGENTINA POR LABORATORIO VARIFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial KANJINTI y nombre genérico: TRASTUZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2.1 será importada a la República Argentina por LABORATORIO VARIFARMA S.A. según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1º de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2019-86241774-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5º.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-86241605-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 6º.- 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.

ARTÍCULO 7º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTICULO 8º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización efectiva citada en el artículo precedente, AMGEN INC., ESTADOS UNIDOS, REPRESENTADA EN ARGENTINA POR LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos.

ARTICULO 9º.- Establécese que la firma AMGEN INC., ESTADOS UNIDOS, REPRESENTADA EN ARGENTINA POR LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTICULO 10.- Hágase saber a la firma AMGEN INC., ESTADOS UNIDOS, REPRESENTADA EN ARGENTINA POR LABORATORIO VARIFARMA S.A. que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos.

ARTICULO 11.- Hágase saber a la firma AMGEN INC., ESTADOS UNIDOS, REPRESENTADA EN

ARGENTINA POR LABORATORIO VARIFARMA S.A. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos.

ARTICULO 12.- Hágase saber a la firma AMGEN INC., ESTADOS UNIDOS, REPRESENTADA EN ARGENTINA POR LABORATORIO VARIFARMA S.A. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTICULO 13.- Hágase saber a la firma AMGEN INC., ESTADOS UNIDOS, REPRESENTADA EN ARGENTINA POR LABORATORIO VARIFARMA S.A. que deberá proporcionar a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

ARTICULO 14.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTICULO 15.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 16.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por la Mesa de Entradas, notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente Disposición, el Certificado, rótulos, prospectos e información para el paciente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA

ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón social: AMGEN INC., ESTADOS UNIDOS, REPRESENTADA EN ARGENTINA POR LABORATORIO VARIFARMA S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: KANJINTI

Nombre genérico: TRASTUZUMAB

Concentración: frasco ampolla con 150 mg (uso único); frasco ampolla con 420 mg (uso único); frasco ampolla con 420 mg y frasco ampolla con agua bacteriostática para inyección (uso múltiple)

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para solución para inyección

Formula cuali-cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

FRASCO AMPOLLA CON 150 MG (UNICO USO)

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO	CONTENIDO	UNIDAD	DE
---------------------------------	-----------	--------	----

(NOMBRE COMUN)		MEDIDA
TRASTUZUMAB	156*	MG
EXCIPIENTES	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
L-HISTIDINA	2.25	MG
CLORHIDRATO DE L- HISTIDINA MONOHIDRATADA	3.49	MG
α, α -TREHALOSA DIHIDRATO	142	MG
POLISORBATO 20	0.6	MG

*La presentación de 150 mg se llena con sobrellenado de 4% (objetivo de llenado a 156 por vial). Este objetivo de llenado dará como resultado un contenido extraíble de 150 mg.

FRASCO AMPOLLA CON 420 MG (UNICO USO)

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO (NOMBRE COMUN)	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
TRASTUZUMAB	440*	MG
EXCIPIENTES	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
L-HISTIDINA	6.36	MG
CLORHIDRATO DE L- HISTIDINA MONOHIDRATADA	9.87	MG
α, α -TREHALOSA DIHIDRATO	401	MG

POLISORBATO 20	1.76	MG
----------------	------	----

*La presentación de 420 mg se llena con sobrellenado de 5% (objetivo de llenado a 440 por vial). Este objetivo de llenado dará como resultado un contenido extraíble de 420 mg.

FRASCO AMPOLLA CON 420 MG CON FRASCO AMPOLLA CON AGUA BACTERIOSTATICA PARA INYECCIÓN (USO MULTIPLE)

FRASCO AMPOLLA CON 420 MG

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO (NOMBRE COMUN)	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
TRASTUZUMAB	440*	MG
EXCIPIENTES	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
L-HISTIDINA	6.36	MG
CLORHIDRATO DE L- HISTIDINA MONOHIDRATADA	9.87	MG
α,α -TREHALOSA DIHIDRATO	401	MG
POLISORBATO 20	1.76	MG

*La presentación de 420 mg se llena con sobrellenado de 5% (objetivo de llenado a 440 por vial). Este objetivo de llenado dará como resultado un contenido extraíble de 420 mg.

FRASCO AMPOLLA CON AGUA BACTERIOSTATICA

	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA

ALCOHOL BENCILICO	220	MG
AGUA PARA INYECCION	CSP OBJETIVO	VOLUMEN ML

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s farmacéutico/s Activo/s: BIOTECNOLOGICO

Envase primario:

frasco ampolla con 150 mg (uso único):

frasco ampolla de vidrio de borosilicato tipo I de 20 cc con tapón elastomérico laminado de fluoropolímero de 20 mm y sello de aluminio con cubierta antipolvo plegable.

frasco ampolla con 420 mg (uso único):

frasco ampolla de vidrio de borosilicato tipo I de 50 cc con tapón elastomérico laminado de fluoropolímero de 20 mm y sello de aluminio con cubierta antipolvo plegable.

frasco ampolla con 420 mg y frasco ampolla con agua bacteriostática para inyección (uso multiple):

frasco ampolla de vidrio de borosilicato tipo I de 50 cc con tapón elastomérico laminado de fluoropolímero de 20 mm y sello de aluminio con cubierta antipolvo plegable.

envase primario para el agua bacteriostática para inyección: frasco ampolla de vidrio de borosilicato tipo I de 20 cc con tapón de elastómero de bromobutilo recubierto con polímero fluorado de 20 mm y sello de aluminio con cubierta antipolvo.

Presentaciones:

frasco ampolla - 150 mg (uso único): envase conteniendo 1 frasco ampolla de trastuzumab

frasco ampolla - 420 mg (uso único): envase conteniendo 1 frasco ampolla de trastuzumab

frasco ampolla - 420 mg (uso multiple): envase conteniendo 1 frasco ampolla de trastuzumab y 1 frasco ampolla con agua bacteriostática para inyección

Periodo de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: conservar entre 2-8 °C

después de la reconstitución

Frascos ampollas de 150 mg y 420 mg de uso único:

tras la reconstitución con agua estéril para inyección, la solución reconstituida es física y químicamente estable

durante 48 horas de 2°C a 8°C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser descartado. Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe ser utilizada inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado tras la reconstitución a menos que esta tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

Frasco ampolla de 420 mg de uso múltiple:

Después de la reconstitución con agua bacteriostática para inyección (el diluyente contiene alcohol bencílico y es suministrado con el producto), la solución reconstituida es estable por 28 días si se almacena de 2°C a 8°C en una heladera. La solución reconstituida contiene preservativo y está destinada para múltiple dosis. Luego de 28 días, toda solución reconstituida restante se debe descartar. Las soluciones de KANJINTI para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura que no excedan de 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: intravenosa

Indicación /es terapéuticas autorizadas:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico- KANJINTI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo:

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.
- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz- KANJINTI está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz (CMP) en pacientes adultos con HER2 positivo:

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede).
- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.

- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con KANJINTI para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

KANJINTI debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico- KANJINTI en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

KANJINTI debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados

3. DATOS DEL/DE LOS ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- PATHEON BIOLOGICS B.V.: ZUIDERWEG 72/2, GRONINGEN, PAÍSES BAJOS. 9744AP. Elaboración de principio activo.
- ACTAVIS ITALY S.P.A.: VÍA PASTEUR, 10- 20014, NERVIANO (MI), ITALIA. Elaboración del producto terminado y agua bacteriostática. Empaque y etiquetado primario. Laboratorio de control de calidad.
- AMGEN MANUFACTURING LIMITED (AML): STATE ROAD 31, KM 24,6, JUNCOS, PUERTO RICO, 00777, ESTADOS UNIDOS. Acondicionamiento secundario / liberación de lotes en origen.
- AMGEN EUROPE B.V. (ABR): MINERVUM 7061, BREDA, PAÍSES BAJOS, 4817KZ. Acondicionamiento secundario.
- AMGEN INC. THOUSAND OAKS (ATO): ONE AMGEN CENTER DRIVE, THOUSAND OAKS, CALIFORNIA, 91320-1799, ESTADOS UNIDOS. Laboratorio de control de calidad.
- AMGEN DUN LOAGHAIRE: POTTERY ROAD, DUN LAOGHAIRE, IRLANDA. Laboratorio de control de calidad.
- INMUNEX RHODE ISLAND (ARI): TECHNOLOGY WAY 40, WEST GREENWICH, RHODE ISLAND, 02817, ESTADOS UNIDOS. Laboratorio de control de calidad.

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- AMGEN INC., ESTADOS UNIDOS, REPRESENTADA EN ARGENTINA POR LABORATORIO VARIFARMA S.A., E. de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3698, Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

EXPEDIENTE N°: 1-47-1110-765-18-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.10.11 12:45:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.11 12:45:15 -03:00

AMGEN



TEXTO PARA CARTÓN x 1 VIAL DE KANJINTI- Vial 150 mg

Kanjinti®
Trastuzumab
150 mg/vial
Polvo para solución concentrada para infusión intravenosa
21 mg/mL

Cada estuche contiene 1 vial de 20 mL de uso único.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Venta bajo receta archivada.

Formula: Cada vial contiene:

Trastuzumab.....150 mg
L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratada, α , α -trehalosa dihidrato, Polisorbato 20..... c.s.p.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

Posología: ver prospecto adjunto.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Almacenar refrigerado entre 2°C y 8°C.

Importado y distribuido en Argentina por:

Laboratorio Varifarma S.A.,
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar,
Buenos Aires, Argentina

Fabricado en Italia por:

Actavis Italy S.P.A.
Via Pasteur, 10 – 20014
Nerviano (MI), Italia

Empacador secundario:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
Breda, 4817ZK,
Países Bajos

(01):

(21):

1
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 42151/M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

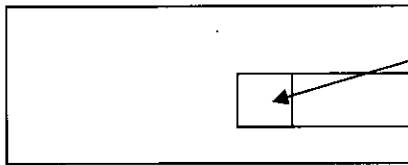
AMGEN



Lote:

Vto.:

(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)
(Código de producto perforado para reintegro de asistencia social y número de GTIN.)



Kanjinti® 150 mg
1 vial
Polvo para solución concentrada para infusión.- XXXXX

2

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN



TEXTO PARA ETIQUETA DEL VIAL KANJINTI- VIAL 150 mg

Kanjinti®
Trastuzumab
Polvo para solución concentrada para infusión intravenosa
21 mg/mL

Vial de uso único con 150 mg

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C.
Cert. N°: XXXXX

(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)

Lote:
Vto.:

3
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN



TEXTO PARA CARTÓN x 1 VIAL DE KANJINTI- VIAL 420 mg

Kanjinti®
Trastuzumab
420 mg/vial
Polvo para solución concentrada para infusión intravenosa
21 mg/mL

Cada estuche contiene 1 vial de 50 mL de uso único.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Venta bajo receta archivada.

Formula: Cada vial contiene:

Trastuzumab.....420 mg
L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratada, α , α -trehalosa dihidrato, Polisorbato 20..... c.s.p.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

Posología: ver prospecto adjunto.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Almacenar refrigerado entre 2°C y 8°C.

Importado y distribuido en Argentina por:

Laboratorio Varifarma S.A.,
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar,
Buenos Aires, Argentina

Fabricado en Italia por:

Actavis Italy S.P.A.
Via Pasteur, 10 – 20014
Nerviano (MI), Italia

Empacador secundario:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
Breda, 4817ZK,
Países Bajos

4

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 22151 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN



(01):

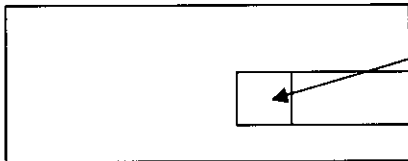
(21):

Lote:

Vto.:

(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)

(Código de producto perforado para reintegro de asistencia social y número de GTIN.)



Kanjinti® 420 mg

1 vial

Polvo para solución concentrada para infusión. - XXXXX

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN®



TEXTO PARA ETIQUETA DEL VIAL KANJINTI- VIAL 420 mg

Kanjinti®
Trastuzumab
Polvo para solución concentrada para infusión intravenosa
21 mg/mL

Vial de un uso único con 420 mg

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C.
Cert. N°: XXXXX

(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)

Lote:
Vto.:

6

LABORATORIO VARIFARMA S.A
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN®



**TEXTO PARA CARTÓN x 1 VIAL 420 mg DE KANJINTI Y
1 VIAL 20 mL DE AGUA BACTERIOSTÁTICA PARA INYECCION**

Kanjinti®
Trastuzumab
420 mg/vial
Polvo para solución concentrada para infusión intravenosa
21 mg/mL

Cada estuche contiene 1 vial de 50 mL y un vial de 20 mL con agua bacteriostática para inyección con alcohol bencílico al 1,1% para uso múltiple.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Venta bajo receta archivada.

Formula: Cada vial contiene:

Trastuzumab.....420 mg
L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratada, α , α -trehalosa dihidrato, Polisorbato 20..... c.s.p.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

Posología: ver prospecto adjunto.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Almacenar refrigerado entre 2°C y 8°C.

Importado y distribuido en Argentina por:

Laboratorio Varifarma S.A.,
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar,
Buenos Aires, Argentina

Fabricado en Italia por:

Actavis Italy S.P.A.
Via Pasteur, 10 – 20014
Nerviano (MI), Italia

Empacador secundario:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
Breda, 4817ZK,
Países Bajos

7
LABORATORIO VARIFARMA S.A
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN



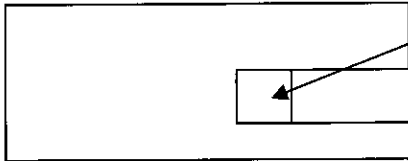
(01):

(21):

Lote:

Vto.:

(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)
(Código de producto perforado para reintegro de asistencia social y número de GTIN.)



Kanjinti® 420 mg

1 vial de 50 mL y 1 vial de 20 mL con agua bacteriostática para inyección
Polvo para solución concentrada para infusión.-XXXXX

8

LABORATORIO VARIFARMA S.A
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12251 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN



TEXTO PARA ETIQUETA DEL VIAL KANJINTI- VIAL 420 mg

Kanjinti®
Trastuzumab
Polvo para solución concentrada para infusión intravenosa
21 mg/mL

Vial de uso múltiple con 420 mg

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C.
Cert. N°: XXXXX

(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)

Lote:
Vto.:

9

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12191 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN



TEXTO PARA ETIQUETA DEL VIAL AGUA BACTERIOSTATICA PARA INYECCION- VIAL 20 mL

Agua bacteriostática para inyección
Contiene alcohol bencílico al 1,1% como preservativo
Usar únicamente para la reconstitución de Kanjinti®

Vial de 20 mL

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C.
Cert. N°: XXXXX

(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)

Lote:
Vto.:

10

LABORATORIO VARIFARMA S.A
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 44606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN



TEXTO PARA CARTÓN x 1 VIAL DE KANJINTI- Vial 150 mg

Kanjinti®
Trastuzumab
150 mg/vial
Polvo para solución concentrada para infusión intravenosa
21 mg/mL

Cada estuche contiene 1 vial de 20 mL de uso único.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Venta bajo receta archivada.

Formula: Cada vial contiene:

Trastuzumab.....150 mg
L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratada, α , α -trehalosa dihidrato, Polisorbato 20.....c.s.p.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

Posología: ver prospecto adjunto.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Almacenar refrigerado entre 2°C y 8°C.

Importado y distribuido en Argentina por:

Laboratorio Varifarma S.A.,
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar,
Buenos Aires, Argentina

Fabricado en Italia por:

Actavis Italy S.P.A.
Via Pasteur, 10 – 20014
Nerviano (MI), Italia

Empacador secundario:

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6, Juncos, PR 00777
EE.UU

(01):

(21):

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

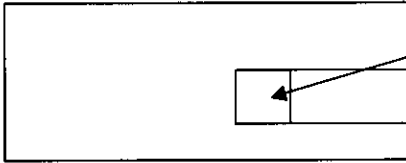
AMGEN®



Lote:

Vto.:

(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)
(Código de producto perforado para reintegro de asistencia social y número de GTIN.)



Kanjinti® 150 mg

1 vial

Polvo para solución concentrada para infusión.- XXXXX

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN



TEXTO PARA ETIQUETA DEL VIAL KANJINTI- VIAL 150 mg

Kanjinti®
Trastuzumab
Polvo para solución concentrada para infusión intravenosa
21 mg/mL

Vial de uso único con 150 mg

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C.
Cert. N°: XXXXX

(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)

Lote:
Vto.:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN®



TEXTO PARA CARTÓN x 1 VIAL DE KANJINTI- VIAL 420 mg

Kanjinti®
Trastuzumab
420 mg/vial
Polvo para solución concentrada para infusión intravenosa
21 mg/mL

Cada estuche contiene 1 vial de 50 mL de uso único.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Venta bajo receta archivada.

Formula: Cada vial contiene:

Trastuzumab.....420 mg
L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratada, α , α -trehalosa dihidrato, Polisorbato 20..... c.s.p.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

Posología: ver prospecto adjunto.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Almacenar refrigerado entre 2°C y 8°C.

Importado y distribuido en Argentina por:

Laboratorio Varifarma S.A.,
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar,
Buenos Aires, Argentina

Fabricado en Italia por:

Actavis Italy S.P.A.
Via Pasteur, 10 – 20014
Nerviano (MI), Italia

Empacador secundario:

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6, Juncos, PR 00777
EE.UU

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN



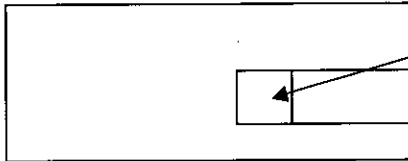
(01):

(21):

Lote:

Vto.:

(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)
(Código de producto perforado para reintegro de asistencia social y número de GTIN.)



Kanjinti® 420 mg

1 vial

Polvo para solución concentrada para infusión.- XXXXX

LABORATORIO VARIFARMA S.A
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN



TEXTO PARA ETIQUETA DEL VIAL KANJINTI- VIAL 420 mg


Kanjinti®
Trastuzumab
Polvo para solución concentrada para infusión intravenosa
21 mg/mL


Vial de un uso único con 420 mg

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C.
Cert. N°: XXXXX

(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)

Lote:
Vto.:


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN®



**TEXTO PARA CARTÓN x 1 VIAL 420 mg DE KANJINTI Y
1 VIAL 20 mL DE AGUA BACTERIOSTÁTICA PARA INYECCION**

Kanjinti®
Trastuzumab
420 mg/vial
Polvo para solución concentrada para infusión intravenosa
21 mg/mL

Cada estuche contiene 1 vial de 50 mL y un vial de 20 mL con agua bacteriostática para inyección con alcohol bencílico al 1,1% para uso múltiple.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Venta bajo receta archivada.

Formula: Cada vial contiene:

Trastuzumab.....420 mg
L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratada, α , α -trehalosa dihidrato, Polisorbato 20.....c.s.p.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

Posología: ver prospecto adjunto.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Almacenar refrigerado entre 2°C y 8°C.

Importado y distribuido en Argentina por:

Laboratorio Varifarma S.A.,
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar,
Buenos Aires, Argentina

Fabricado en Italia por:

Actavis Italy S.P.A.
Via Pasteur, 10 – 20014
Nerviano (MI), Italia

Empacador secundario:

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6, Juncos, PR 00777
EE.UU

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 22151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



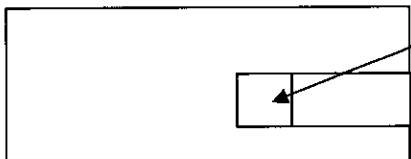
(01):

(21):

Lote:

Vto.:

(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)
(Código de producto perforado para reintegro de asistencia social y número de GTIN.)



Kanjinti® 420 mg

1 vial de 50 mL y 1 vial de 20 mL con agua bacteriostática para inyección
Polvo para solución concentrada para infusión.-XXXXX

LABORATORIO VARIFARMA S.A
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14806
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN®



TEXTO PARA ETIQUETA DEL VIAL KANJINTI- VIAL 420 mg

Kanjinti®
Trastuzumab
Polvo para solución concentrada para infusión intravenosa
21 mg/mL

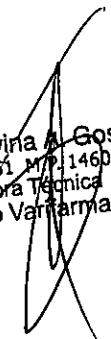
Vial de uso múltiple con 420 mg

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C.
Cert. N°: XXXXX

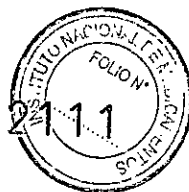
(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)

Lote:
Vto.:


LABORATORIO VARIFARMA S.A
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado


Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AMGEN



TEXTO PARA ETIQUETA DEL VIAL AGUA BATERIOSTATICA PARA INYECCION- VIAL 20 mL

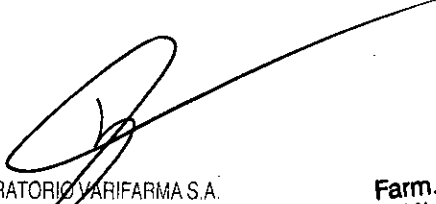
Agua bacteriostática para inyección
Contiene alcohol bencílico al 1,1% como preservativo
Usar únicamente para la reconstitución de Kanjinti®

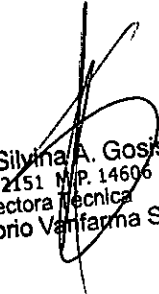
Vial de 20 mL

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C.
Cert. N°: XXXXX

(Amgen Logo) (Allergan Logo) (Varifarma Logo)

Lote:
Vto.:


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado


Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO KANJINTI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.23 14:06:55 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.23 14:06:56 -03'00'



KANJINTI®
Trastuzumab

Polvo para solución concentrada para infusión

Vial 150 mg

Vial 420 mg

Fabricado en Italia

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Trastuzumab	156 mg ^a	440 mg ^b
L-histidina	2,25 mg	6,36 mg
Clorhidrato de L-histidina monohidratada	3,49 mg	9,87 mg
α , α -trehalosa dihidrato	142 mg	401 mg
Polisorbato 20	0,6 mg	1,76 mg

^a La presentación de 150 mg se llena con un sobrellenado de 4% (objetivo de llenado a 156 mg por vial). Este objetivo de llenado dará como resultado un contenido extraíble de 150 mg.

^b La presentación de 420 mg se llena con un exceso aproximado del 5% (objetivo de llenado a 440 mg por vial). Este objetivo de llenado dará como resultado un contenido extraíble de 420 mg.

KANJINTI es un polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido. La solución reconstituida de KANJINTI contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, anticuerpo monoclonal, código ATC: L01XC03.

INDICACIONES

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

KANJINTI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo:

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.
- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

LABORATORIO VARI FARMA S.A
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
ApoDERADO

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Vari Farma S.A.

como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). Se ha demostrado *in vitro*, que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer de mama

KANJINTI debe ser empleado únicamente en pacientes cuyos tumores sobreexpresen la proteína HER2 o presenten amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado. La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). La amplificación del gen HER2 puede ser detectada usando hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) de bloques tumorales fijados. Los pacientes se elegirán para ser tratados con KANJINTI si muestran fuerte sobreexpresión de HER2, descrita como una calificación 3+ por IHQ o como resultado positivo por FISH o CISH.

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, el ensayo debe ser realizado en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación de los procedimientos de valoración.

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ es como se muestra en la Tabla 1:

Tabla 1. Sistema de Puntuación Recomendado para Evaluar los Patrones de Tinción IHQ en Cáncer de Mama

Puntuación	Patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No se observa tinción o la tinción de membrana se observa en < 10% de las células tumorales.	Negativo
1+	Se observa una ligera/levemente perceptible tinción de membrana en > 10% de las células tumorales. Las células se tiñen solamente en una parte de la membrana.	Negativo
2+	Se detecta una débil a moderada tinción completa de la membrana en > 10% de las células tumorales.	Dudosa
3+	Se detecta una tinción completa de la membrana en > 10% de las células tumorales.	Positiva

En general, el resultado se considera positivo por FISH si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17 o bien que el número de copias del gen HER2 por célula tumoral sea mayor de 4 en el caso de que no se emplee el cromosoma 17 como control.

Por norma general, se considera un resultado positivo por CISH si existen más de 5 copias del gen HER2 por núcleo en más del 50% de las células tumorales.

Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados consulte la información incluida en los envases de ensayos FISH y CISH que hayan sido validados. Las recomendaciones oficiales sobre el ensayo de HER2 pueden ser también aplicadas.

En cualquier método que se emplee para la evaluación de la proteína HER2 o la expresión del gen, los análisis deben ser realizados únicamente en laboratorios que puedan asegurar el uso de método validados y adecuados al conocimiento científico actual. Estos métodos deben ser inequívocamente precisos y



exactos para demostrar la sobreexpresión de HER2 y deben ser capaces de distinguir entre la sobreexpresión de HER2 moderada (o, lo que es lo mismo, 2+) y fuerte (o, lo que es lo mismo, 3+).

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer gástrico

Sólo se deberá usar un método exacto y validado para determinar la sobreexpresión de HER2 o la amplificación del gen HER2. Se recomienda el test IHQ como primera opción y en el caso que también se requiera conocer el status de la amplificación del gen HER2, se debe usar cualquier técnica, hibridación *in situ* con plata (*SISH*) o *FISH*. Sin embargo, para poder evaluar en paralelo la histología y la morfología del tumor se recomienda utilizar la técnica *SISH*. Para asegurar los procedimientos de validación del test y la obtención de resultados exactos y reproducibles, el ensayo de HER2 debe realizarse en un laboratorio con personal entrenado para ello. Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados, consulte la información incluida en los ensayos para determinar HER2.

En un estudio con trastuzumab, los pacientes cuyos tumores fueron IHQ3+ o *FISH* positivos fueron definidos como HER2 positivos y por lo tanto fueron incluidos en el ensayo. Según los resultados de ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de la sobreexpresión de la proteína HER2, definida como una calificación 3+ por IHQ, ó 2+ por IHQ y como un resultado de *FISH* positivo.

En un estudio con trastuzumab comparativo se observó un alto grado de concordancia (> 95%) entre las técnicas *SISH* y *FISH*, para la detección de la amplificación del gen HER2, en pacientes con cáncer gástrico.

La sobreexpresión de HER2 debe ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados y la amplificación del gen HER2 debe ser detectada usando hibridación *in situ* por fluorescencia usando *SISH* o *FISH* de bloques tumorales fijados.

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ es como se muestra en la Tabla 2:

Tabla 2. Sistema de Puntuación Recomendado para Evaluar los Patrones de Tinción IHQ en Cáncer Gástrico

Puntuación	Muestra quirúrgica – patrón de tinción	Muestra de biopsia– patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No reactividad o reactividad membranosa en < 10% de las células tumorales	No reactividad o reactividad membranosa en ninguna célula tumoral	Negativo
1+	Reactividad membranosa débil o apenas perceptible en ≥ 10% de las células tumorales; las células son reactivas solamente en una parte de su membrana	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa débil o apenas perceptible con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Negativo
2+	Reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral en ≥ 10% de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Dudosa
3+	Reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral en ≥ 10% de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Positivo



En general, el resultado se considera positivo por *SISH* o *FISH* si la relación del número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17.

Eficacia clínica y seguridad

Datos de eficacia para KANJINTI

Estudio Comparativo entre KANJINTI y Herceptin® (Estudio 20120283)

El Estudio 20120283 fue un estudio clínico de similaridad, aleatorizado, con doble ciego, con control activo en mujeres adultas con cáncer de mama precoz (CMP) HER2+ diseñado para comparar la seguridad, eficacia, farmacocinética (FC) e inmunogenicidad de KANJINTI con Herceptin. El objetivo principal para este estudio fue comparar el efecto del tratamiento de KANJINTI con Herceptin en *pCR* en mujeres con CMP HER2+.

El estudio 20120283 incluyó una fase de preinclusión con quimioterapia, una fase neoadyuvante y una fase adyuvante. De acuerdo con el tratamiento habitual para pacientes con CMP HER2+ tratados con Herceptin, los sujetos incluidos recibieron quimioterapia de preinclusión que consistía en epirubicina 90 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos. Tras haber finalizado la quimioterapia de preinclusión, los sujetos con una función cardíaca adecuada fueron aleatorizados para recibir el producto en investigación (KANJINTI o Herceptin) más paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos (se permitió paclitaxel 80 mg/m² cada semana durante 12 ciclos, si era el tratamiento habitual). El producto en investigación se administró durante un total de 4 ciclos en una dosis de inicio única de 8 mg/kg IV, seguida de dosis de mantenimiento de 6 mg/kg en infusión IV cada 3 semanas (fase neoadyuvante). La cirugía (tumorectomía mamaria o mastectomía con disección de ganglio linfático centinela o disección de ganglio linfático axilar) estaba prevista para realizarse 3 a 7 semanas después de la última dosis del producto en investigación en la fase neoadyuvante, seguida de un análisis de la *pCR* en nódulos linfático y mamario, el principal criterio de desenlace.

Después de la cirugía, los sujetos ingresaron a una fase adyuvante y recibieron el producto en investigación (KANJINTI o Herceptin) cada 3 semanas hasta por 1 año desde el primer día de administración del producto en investigación en la fase neoadyuvante. Los sujetos que inicialmente recibieron KANJINTI durante la fase neoadyuvante siguieron recibiendo KANJINTI 6 mg/kg IV cada 3 semanas durante la fase adyuvante (referidos como grupo KANJINTI/KANJINTI). Los sujetos que inicialmente recibieron Herceptin durante la fase neoadyuvante fueron aleatorizados para seguir recibiendo Herceptin 6 mg/kg IV cada 3 semanas durante la fase adyuvante (referidos como grupo Herceptin/Herceptin) o para cambiar a KANJINTI 6 mg/kg IV cada 3 semanas durante la fase adyuvante (referidos como grupo Herceptin/KANJINTI). La transición única de Herceptin a KANJINTI se incorporó en el diseño del estudio para evaluar cualquier impacto potencial de tal transición en la seguridad o la inmunogenicidad.

Los criterios de desenlace coprimarios del estudio fueron la diferencia de riesgos (*RD*, por sus siglas en inglés) y el cociente de riesgos (*RR*, por sus siglas en inglés) de la *pCR* en el tejido mamario y los ganglios linfáticos axilares muestreados durante la cirugía (definida como la ausencia de células tumorales invasivas en el tejido mamario y en los ganglios linfáticos axilares, independientemente del carcinoma ductal residual *in situ* [*DCIS*, por sus siglas en inglés]). Para analizar los criterios de desenlace de eficacia coprimarios, se implementó un método secuencial de evaluación donde se evaluó primero la equivalencia de la *RD* de la *pCR* en un nivel de significancia de 0,05 a dos colas comparando el IC del 90% a dos colas para la *RD* de la *pCR* entre KANJINTI y Herceptin con un margen fijo de (-13%; 13%). Si la prueba de equivalencia de la *RD* era satisfactoria, entonces se evaluaba la equivalencia del *RR* de la *pCR* en un nivel de significancia de 0,05 a dos colas comparando el IC del 90% a dos colas para el *RR* de la *pCR* entre KANJINTI y Herceptin con un margen fijo de (0,7586; 1/0,7586).

El análisis estadístico principal de los criterios de desenlace de eficacia coprimarios se realizó utilizando la población de *pCR* evaluable y se basó en una evaluación de laboratorio local de las muestras de tumor. La población de *pCR* evaluable incluyó todos los sujetos aleatorizados que recibieron cualquier dosis del producto en investigación, se sometieron a cirugía y tuvieron la evaluación de la *pCR* evaluable del

5
LABORATORIO FARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12451 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Farifarma S.A.



laboratorio local. Un total de 696 sujetos (358 en el grupo de tratamiento con KANJINTI y 338 en el grupo de tratamiento con Herceptin) se incluyeron en la población evaluable de *pCR*.

Los análisis de sensibilidad preespecificados para evaluar la solidez del análisis estadístico principal de los criterios de desenlace coprimarios se realizaron con base en la evaluación del laboratorio local de las muestras de tumor. Patólogos cegados e independientes realizaron una evaluación de laboratorio central de las muestras de tumor para reducir la variabilidad entre patólogos y proporcionar una evaluación más uniforme comparada con una evaluación de laboratorio local. Los resultados del análisis principal y de sensibilidad se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Diferencia de Riesgos y Cociente de Riesgos de la Respuesta Patológica Completa en Tejido Mamario y Ganglios Linfáticos Axilares (Estudio 20120283)

Población de <i>pCR</i> Evaluable	Evaluación del Laboratorio Local		Evaluación del Laboratorio Central	
	KANJINTI ^a (N = 358)	Herceptin ^a (N = 338)	KANJINTI (N = 339)	Herceptin (N = 330)
<i>pCR</i> ^b , n (%)				
Sí	172 (48,0)	137 (40,5)	162 (47,8)	138 (41,8)
<i>RD</i> (KANJINTI - Herceptin) ^c (%)	7,3		5,8	
IC 90% para <i>RD</i> ^c	(1,2; 13,4)		(-0,5; 12,0)	
<i>RR</i> (KANJINTI/Herceptin) ^c	1,1877		1,1419	
IC 90% para <i>RR</i> ^c	(1,0327; 1,3660)		(0,9934; 1,3124)	
Población PP	KANJINTI (N = 351)	Herceptin (N = 328)	KANJINTI (N = 333)	Herceptin (N = 321)
<i>pCR</i> ^b , n (%)				
Sí	166 (47,3)	134 (40,9)	156 (46,8)	137 (42,7)
<i>RD</i> (KANJINTI - Herceptin) ^c (%)	6,4		4,1	
IC 90% para <i>RD</i> ^c	(0,2; 12,6)		(-2,3; 10,4)	
<i>RR</i> (KANJINTI/Herceptin) ^c	1,1623		1,0986	
IC 90% para <i>RR</i> ^c	(1,0084; 1,3396)		(0,9545; 1,2644)	
Población ITT Utilizando NRI	KANJINTI (N = 364)	Herceptin (N = 352)	KANJINTI (N = 364)	Herceptin (N = 352)
<i>pCR</i> ^b , n (%)				
Sí	172 (47,3)	137 (38,9)	162 (44,5)	138 (39,2)
<i>RD</i> (KANJINTI - Herceptin) ^c (%)	8,1		5,1	
IC 90% para <i>RD</i> ^c	(2,0; 14,1)		(-0,9; 11,1)	
<i>RR</i> (KANJINTI/Herceptin) ^c	1,2096		1,1370	
IC 90% para <i>RR</i> ^c	(1,0501; 1,3933)		(0,9854; 1,3118)	

ITT = por intención a tratar; NRI = imputación para sujetos que no responden; *pCR* = respuesta patológica completa; PP = por protocolo; *RD* = diferencia de riesgos; *RR* = cociente de riesgos

^a Resultado del análisis principal.

^b La *pCR* se define como la ausencia de células tumorales invasivas en el tejido mamario y el/los ganglio(s) linfáticos axilares, independientemente del carcinoma ductal residual *in situ*.

^c Las estimaciones puntuales y los IC se estimaron utilizando un modelo lineal generalizado ajustados para los factores de estratificación en la aleatorización; estadio T, estado del ganglio, estado del receptor hormonal, cronograma de dosificación de paclitaxel planificado y región geográfica.

6
LABORATORIO VARI FARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvinia A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

6 (parámetros PK).

Tabla 4. Valores de Exposición PK del Ciclo 1 de la Población Predictor (mediana con percentiles 5°-95°) para Regímenes Posológicos de Trastuzumab IV en Pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-21 días} (µg.día/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMM	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1.376 (728 - 1.998)
	CMP	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1.390 (1.039 - 1.895)
	CGA	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1.109 (588 - 1.938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMM	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1.073 (597 - 1.584)
	CMP	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1.074 (783 - 1.502)

Tabla 5. Valores de Exposición PK en el Estado Estacionario de la Población Predictor (con percentiles 5°-95°) para Regímenes Posológicos de Trastuzumab IV en Pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	C _{min,ee*} (µg/mL)	C _{max,ee**} (µg/mL)	AUC _{ee,0-21 días} (µg.día/mL)	Tiempo para el estado estacionario (semana)***
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMM	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1.736 (618 - 2.756)	12
	CMP	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1.927 (1.332 - 2.771)	15
	CGA	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1.338 (557 - 2.875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMM	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1.710 (581 - 2.715)	12
	CMP	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1.893 (1.309 - 2.734)	14

*C_{min,ee} - C_{min} en el estado estacionario

**C_{max,ee} = C_{max} en el estado estacionario

*** tiempo hasta el 90% del estado estacionario

8
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvina Al. Gos's
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con trastuzumab y un Índice de Masa Corporal (IMC) > 25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP elegibles para un tratamiento neoadyuvante-adyuvante, KANJINTI solo debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas, es decir con dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y KANJINTI en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a dos ensayos.

En el ensayo pivotal, trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1,7% en el brazo de trastuzumab.

En el ensayo pivotal, trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirubicina (dosis acumulativa de 300 mg/m²); en una mediana de seguimiento de 40 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue de 0,0% en el brazo de trastuzumab intravenoso.

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada.

Reacciones relacionadas con la administración (RRAs) y hipersensibilidad

Algunas RRAs graves a la infusión de trastuzumab han sido reportadas incluyendo disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (ver Reacciones adversas). Medicación previa podría ser usada para reducir el riesgo de ocurrencia de estos eventos. Estos eventos ocurren durante o dentro de las 2.5 horas luego de iniciar la primera infusión. Si una reacción a la infusión aparece, la infusión debería ser discontinuada o la velocidad de infusión debe ser disminuida y el paciente debería ser monitoreado hasta la resolución de todos los síntomas (ver Dosificación y administración). Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. A mayoría de los pacientes presentan resolución de los síntomas luego que reciben infusiones de trastuzumab subsecuentes. Las reacciones graves han sido tratadas satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asociaron a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una RAA fatal. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con KANJINTI (ver Contraindicaciones).

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar a su médico si aparecen estos síntomas.

14

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 4606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de post-comercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab (ver Reacciones adversas). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones. Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias antineoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la infusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con KANJINTI (ver Contraindicaciones). Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos en mujeres con CMM HER2-positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg i.v. seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg i.v. cada semana, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro.

Los datos de un ensayo con un grupo único de trastuzumab (dosis de inicio de 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y docetaxel (60 mg/m² i.v.) en mujeres japonesas con CMM HER2- positivo, sugirieron que la administración concomitante de trastuzumab no afectaba a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. Un subestudio fue realizado en mujeres y hombres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (ej. 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una vida media mayor cuando se combinaba con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos de un ensayo con trastuzumab en pacientes con cáncer HER2-positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de trastuzumab en monoterapia (inicio con 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo no se encontró evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos en mujeres con CMM HER2-positivo de dos ensayos con trastuzumab Fase II y un ensayo Fase III en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con trastuzumab y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales trastuzumab se administró en monoterapia, indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media

15
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M. 24606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab de un ensayo en donde las mujeres con CMM HER2-positivo fueron tratadas de forma concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde trastuzumab se administró en monoterapia o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel, sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos de un ensayo con trastuzumab sugirieron que carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no pareció que influyera en la farmacocinética de trastuzumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KANJINTI y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento (ver Propiedades farmacocinéticas).

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos cangrejeros (*cynomolgus*) a dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab sin que se haya revelado evidencia alguna de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20-50 de gestación) y tardía (días 120-150 de gestación). No se conoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar KANJINTI durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el periodo post-comercialización se han notificado casos de, retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas en tratamiento con trastuzumab. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con KANJINTI, o si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con KANJINTI o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de KANJINTI, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Un estudio llevado a cabo en macacos *cynomolgus* lactantes a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab demostró que trastuzumab se excreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se excreta en la leche humana. Dado que la IgG1 humana se excreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia con KANJINTI y hasta los 7 meses tras finalizar la última dosis de dicha terapia.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de trastuzumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

16
LABORATORIO VAFIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Sibina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Vafifarma S.A.

Sin embargo, los pacientes que presenten síntomas relacionados con la infusión (ver Advertencias y precauciones especiales de uso) deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes que han sido reportadas durante el uso de trastuzumab hasta la fecha se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, toxicidad hematológica (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (frecuencia no se puede estimar con los datos disponible). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 7 siguiente se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de post-comercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 7. Reacciones adversas notificadas con trastuzumab intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuente
	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Sepsis neutropénica	Frecuente
	Cistitis	Frecuente
	Herpes zoster	Frecuente
	Gripe	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Infección cutánea	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Erisipela	Frecuente
	Celulitis	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sepsis	Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Anemia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente

17
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Disminución del recuento de células blancas/leucopenia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	+Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	+Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuente
	Anorexia	Muy frecuente
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Ansiedad	Frecuente
	Depresión	Frecuente
	Pensamiento anormal	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor	Muy frecuente
	Vértigo	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
	Ataxia	Frecuente
	Paresia	Rara
Trastornos oculares	Edema cerebral	Frecuencia no conocida
	Conjuntivitis	Muy frecuente
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuente
	Sequedad ocular	Frecuente
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuente
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuente
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuente
	¹ Palpitaciones	Muy frecuente
	¹ Aleteo cardiaco	Muy frecuente
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuente
	+Fallo cardiaco (congestivo)	Frecuente
	+ ¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	Cardiomiopatía	Frecuente
	Derrame pericárdico	Poco frecuente
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradycardia	Frecuencia no conocida
Ritmo de galope	Frecuencia no conocida	
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	+ ¹ Hipotensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+ ¹ Sibilancia	Muy frecuente
	+Disnea	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Epistaxis	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	*Neumonía	Frecuente
	Asma	Frecuente
	Alteración pulmonar	Frecuente
	*Derrame pleural	Frecuente
	Neumonitis	Rara
	*Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	*Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	*Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	*Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	*Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	*Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	*Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	*Hipoxia	Frecuencia no conocida
	*Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	¹ Hinchazón labial	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Pancreatitis	Frecuente
	Hemorroides	Frecuente
	Sequedad de boca	Frecuente
Trastornos hepato biliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuente
	Hepatitis	Frecuente
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuente
	Ictericia	Rara
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Rash	Muy frecuente
	¹ Hinchazón de cara	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Alteración de las uñas	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Sequedad de piel	Frecuente
	Equimosis	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Erupción maculopapular	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Frecuencia no conocida
Artralgia	Muy frecuente	



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Tensión muscular	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en una extremidad	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuente
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama/mastitis	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofrío	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas gripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Fiebre	Muy frecuente
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Malestar	Frecuente
	Edema	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Frecuente

* Indica reacciones adversas que han sido reportados asociados a un desenlace de muerte.

¹ Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

*Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclina y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de trastuzumab y se ha asociado a fallecimientos (ver Advertencias y precauciones especiales de uso). Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección del ventrículo en los pacientes tratados con trastuzumab (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente Insuficiencia Cardíaca Congestiva Sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3 - 0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de

trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Cuando se administró trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA Clase III-IV en un 0,6% de las pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En un estudio con trastuzumab, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI \geq 50% después de un acontecimiento) fue evidente para el 71,4% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5% de las pacientes. Aproximadamente un 17% de los acontecimientos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con trastuzumab.

En los ensayos pivotaes en metástasis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1% - 4% para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6% - 9%. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2% en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, comparado con 0% en los pacientes que recibían solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Cuando hay metástasis se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea (ver Advertencias y precauciones especiales de uso). La tasa de reacciones relacionadas a la infusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recogida de datos, y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de trastuzumab (ver Advertencias y precauciones especiales de uso) y han sido asociadas con un desenlace de muerte. Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Toxicidad Hematológica

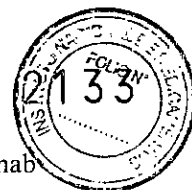
Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal. Entre estas se incluyen pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Inmunogenicidad

En el marco del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP, el 8,1% (24/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab



neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 24 pacientes tratados con trastuzumab intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. Sin embargo, la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [pCR]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de trastuzumab intravenoso, no parecieron verse afectadas negativamente por estos anticuerpos.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de trastuzumab solo. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer gástrico metastásico, se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada tres semanas tras una dosis de carga de 8 mg/kg. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

En caso de sobredosis, concorra al hospital más cercano o contacte a los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital Pediátrico Ricardo Gutierrez

Teléfono: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas

Teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros productos medicinales, excepto con los mencionados en Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

KANJINTI no debe ser diluido con soluciones de glucosa ya que causa agregación de la proteína.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en refrigerado entre (2°C y 8°C).

Para las condiciones de almacenamiento tras la apertura del medicamento, ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Viales de 150 mg y 420 mg de uso único:

Tras la reconstitución con agua estéril para inyección, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas de 2°C a 8°C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser descartado.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe ser utilizada inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado tras la reconstitución a menos que esta tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

Viales de 420 mg de uso múltiple:

22
LABORATORIO VARIFARMA S.A
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



Después de la reconstitución con agua bacteriostática para inyección (el diluyente contiene alcohol bencílico) el cual suministrado con el producto, la solución reconstituida es estable por 28 días si se almacena de 2°C a 8°C en una heladera. La solución reconstituida contiene preservativo y esta destinada para multiple dosis. Luego de 28 días, toda solución reconstituida restante se debe descartar.

Paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, deben usar agua estéril para inyecciones para reconstituir el vial de 420 mg. Luego de la reconstitución con agua estéril para inyección, la solución reconstituida es físicamente y químicamente estable por 48 horas a 2°C a 8°C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser descartado de acuerdo a los requerimientos locales.

Las soluciones de KANJINTI para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura que no excedan de 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida de KANJINTI debe ser utilizada inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado tras la reconstitución a menos que esta tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

PRESENTACIONES

KANJINTI vial de 150 mg de uso único:

20 mL vial de vidrio transparente "tipo I" que contiene 150 mg de trastuzumab.
Cada carton contiene un vial.

KANJINTI vial de 420 mg de uso único:

50 mL vial de vidrio transparente "tipo I" que contiene 420 mg de trastuzumab.
Cada carton contiene un vial.

KANJINTI vial de 420 mg de uso múltiple:

50 mL vial de vidrio transparente "tipo I" que contiene 420 mg de trastuzumab y 20 mL vial de vidrio transparente "tipo I" que contiene agua bacteriostática para inyección con alcohol bencílico al 1,1% como preservativo.

Cada caja contiene un vial con el polvo y un vial con el agua bacteriostática para inyección.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACION Y OTRAS MANIPULACIONES

KANJINTI se debe manejar cuidadosamente durante la reconstitución. Si se produce espuma excesiva durante la reconstitución o se agita la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de KANJINTI que se pueda extraer del vial.

La solución reconstituida no se debe congelar.

KANJINTI vial de 150 mg de uso único

Una apropiada técnica aséptica debe ser empleada. Cada vial de 150 mg de uso único de KANJINTI se reconstituye con 7,2 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Se debe evitar el uso de otros disolventes para reconstitución.

Esto produce 7,4 mL de una solución para dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Un volumen sobre el rango de 4% asegura que la dosis declarada en la

23
LABORATORIO VARI FARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Aprobado

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.B. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



etiqueta de 150 mg pueda ser extraída de cada vial.

KANJINTI vial de 420 mg de uso único o vial de uso múltiple

Una apropiada técnica aséptica debe ser empleada. Cada vial de 420 mg de uso único de KANJINTI se reconstituye con 20 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Se debe evitar el uso de otros disolventes para reconstitución.

Esto produce 21 mL de una solución para dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Un volumen sobre el rango de 5% asegura que la dosis declarada de 420 mg pueda ser extraída de cada vial.

Cada vial de 420 mg de uso múltiple de KANJINTI se reconstituye con 20 mL de agua con alcohol bencílico al 1,1% para inyección (suministrada). Se debe evitar el uso de otros disolventes para reconstitución con la excepción del uso de agua estéril para inyección en pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

Esto produce 21 mL de una solución para varios usos que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Un volumen sobre el rango de 5% asegura que la dosis declarada de 420 mg pueda ser extraída de cada vial.

Instrucciones para reconstitución

1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente el volumen apropiado (como se indica arriba) de agua estéril para inyección (vial de uso único) o agua bacteriostática para inyección (vial de uso múltiple) en el vial que contiene KANJINTI liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.

2) Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. KANJINTI reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente exenta de partículas visibles.

Dilución de la solución reconstituida:

Se determinará el volumen de solución requerida:

- con base en la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

$$\text{Volumen (mL)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg dosis inicial o 2 mg/kg para dosis de mantenimiento)}}{21 \text{ (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)}}$$

- con base en la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

$$\text{Volumen (mL)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg dosis inicial o 6 mg/kg para dosis de mantenimiento)}}{21 \text{ (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)}}$$

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de cloruro de sodio al 9 mg/mL (0,9%). No se deben emplear soluciones de glucosa (ver Incompatibilidades). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse 24 horas (no conservar por encima de 30°C).

Antes de su administración, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración.



No se han observado incompatibilidades entre KANJINTI y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: XXXXX

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutico.

Importado y distribuido en Argentina por:

Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar,
Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en Italia por:

Actavis Italy S.P.A.
Via Pasteur, 10 - 20014
Nerviano (MI), Italia

Fecha de Última Revisión: XX / XX /XXXX

25

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Fernando Casais
Gerente de Administración y Finanzas
Apoderado

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12451 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO KANJINTI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.23 14:06:38 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.23 14:06:38 -0300'

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59081

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón social: AMGEN INC., ESTADOS UNIDOS, REPRESENTADA EN ARGENTINA POR LABORATORIO VARIFARMA S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: KANJINTI

Nombre genérico: TRASTUZUMAB

Concentración: frasco ampolla con 150 mg (uso único); frasco ampolla con 420 mg (uso único); frasco ampolla con 420 mg y frasco ampolla con agua bacteriostática para inyección (uso múltiple)

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para solución para inyección

Formula cuali-cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

ff

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - Republica Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

FRASCO AMPOLLA CON 150 MG (UNICO USO)

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO (NOMBRE COMUN)	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
TRASTUZUMAB	156*	MG
EXCIPIENTES	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
L-HISTIDINA	2.25	MG
CLORHIDRATO DE L- HISTIDINA MONOHIDRATADA	3.49	MG
α , α -TREHALOSA DIHIDRATO	142	MG
POLISORBATO 20	0.6	MG

*La presentación de 150 mg se llena con sobrellenado de 4% (objetivo de llenado a 156 por vial). Este objetivo de llenado dará como resultado un contenido extraíble de 150 mg.

FRASCO AMPOLLA CON 420 MG (UNICO USO)

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO (NOMBRE COMUN)	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
TRASTUZUMAB	440*	MG
EXCIPIENTES	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
L-HISTIDINA	6.36	MG
CLORHIDRATO DE L- HISTIDINA	9.87	MG

H

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

MONOHIDRATADA		
α,α -TREHALOSA DIHIDRATO	401	MG
POLISORBATO 20	1.76	MG

*La presentación de 420 mg se llena con sobrellenado de 5% (objetivo de llenado a 440 por vial). Este objetivo de llenado dará como resultado un contenido extraíble de 420 mg.

FRASCO AMPOLLA CON 420 MG CON FRASCO AMPOLLA CON AGUA
BACTERIOSTATICA PARA INYECCIÓN (USO MULTIPLE)

FRASCO AMPOLLA CON 420 MG

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO (NOMBRE COMUN)	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
TRASTUZUMAB	440*	MG
EXCIPIENTES	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
L-HISTIDINA	6.36	MG
CLORHIDRATO DE L- HISTIDINA MONOHIDRATADA	9.87	MG
α,α -TREHALOSA DIHIDRATO	401	MG
POLISORBATO 20	1.76	MG

*La presentación de 420 mg se llena con sobrellenado de 5% (objetivo de llenado a 440 por vial). Este objetivo de llenado dará como resultado un contenido extraíble de 420 mg.

H

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - Republica Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO. TE. CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

FRASCO AMPOLLA CON AGUA BACTERIOSTATICA

	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
ALCOHOL BENCILICO	220	MG
AGUA PARA INYECCION	CSP VOLUMEN OBJETIVO	ML

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s farmacéutico/s Activo/s:

BIOTECNOLOGICO

Envase primario:

frasco ampolla con 150 mg (uso único):

frasco ampolla de vidrio de borosilicato tipo I de 20 cc con tapón elastomérico laminado de fluoropolímero de 20 mm y sello de aluminio con cubierta antipolvo plegable.

frasco ampolla con 420 mg (uso único):

frasco ampolla de vidrio de borosilicato tipo I de 50 cc con tapón elastomérico laminado de fluoropolímero de 20 mm y sello de aluminio con cubierta antipolvo plegable.

frasco ampolla con 420 mg y frasco ampolla con agua bacteriostática para inyección (uso múltiple):

4

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Rogue González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



frasco ampolla de vidrio de borosilicato tipo I de 50 cc con tapón elastomérico laminado de fluoropolímero de 20 mm y sello de aluminio con cubierta antipolvo plegable.

envase primario para el agua bacteriostática para inyección: frasco ampolla de vidrio de borosilicato tipo I de 20 cc con tapón de elastómero de bromobutilo recubierto con polímero fluorado de 20 mm y sello de aluminio con cubierta antipolvo.

Presentaciones:

frasco ampolla - 150 mg (uso único): envase conteniendo 1 frasco ampolla de trastuzumab

frasco ampolla - 420 mg (uso único): envase conteniendo 1 frasco ampolla de trastuzumab

frasco ampolla - 420 mg (uso múltiple): envase conteniendo 1 frasco ampolla de trastuzumab y 1 frasco ampolla con agua bacteriostática para inyección

Periodo de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: conservar entre 2-8 °C después de la reconstitución

Fracos ampollas de 150 mg y 420 mg de uso único:

tras la reconstitución con agua estéril para inyección, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas de 2°C a

1/1

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
 Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
 Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
 Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
 Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
 Remedios de Escalada de
 San Martín 1909, Mendoza
 Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
 Obispo Trejo 635,
 Córdoba,
 Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
 Ruta Nacional 117, km. 10,
 CO. TE. CAR., Paso de los Libres,
 Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
 Roque González 1137,
 Posadas, Prov. de
 Misiones

Deleg. Santa Fé
 Eva Perón 2456,
 Santa Fé,
 Prov. de Santa Fé

8°C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser descartado. Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe ser utilizada inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado tras la reconstitución a menos que esta tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

Frasco ampolla de 420 mg de uso múltiple:

Después de la reconstitución con agua bacteriostática para inyección (el diluyente contiene alcohol bencílico y es suministrado con el producto), la solución reconstituida es estable por 28 días si se almacena de 2°C a 8°C en una heladera. La solución reconstituida contiene preservativo y está destinada para múltiple dosis. Luego de 28 días, toda solución reconstituida restante se debe descartar. Las soluciones de KANJINTI para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura que no excedan de 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: intravenosa

H

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



Indicación /es terapéuticas autorizadas:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico- KANJINTI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo:

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.
- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

H

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
 Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
 Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
 Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
 Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
 Remedios de Escalada de
 San Martín 1909, Mendoza
 Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
 Obispo Trejo 635,
 Córdoba,
 Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
 Rifa Nacional 117, km. 10,
 CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
 Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
 Roque González 1137,
 Posadas, Prov. de
 Misiones

Deleg. Santa Fé
 Eva Perón 2456,
 Santa Fé,
 Prov. de Santa Fé

Cáncer de mama precoz- KANJINTI está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz (CMP) en pacientes adultos con HER2 positivo:

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede).
- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con KANJINTI para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

KANJINTI debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico- KANJINTI en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

A

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Rogue González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

KANJINTI debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados

3. DATOS DEL/DE LOS ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- PATHEON BIOLOGICS B.V.: ZUIDERWEG 72/2, GRONINGEN, PAÍSES BAJOS. 9744AP. Elaboración de principio activo.
- ACTAVIS ITALY S.P.A.: VÍA PASTEUR, 10- 20014, NERVIANO (MI), ITALIA. Elaboración del producto terminado y agua bacteriostática. Empaque y etiquetado primario. Laboratorio de control de calidad.
- AMGEN MANUFACTURING LIMITED (AML): STATE ROAD 31, KM 24,6, JUNCOS, PUERTO RICO, 00777, ESTADOS UNIDOS. Acondicionamiento secundario / liberación de lotes en origen.
- AMGEN EUROPE B.V. (ABR): MINERVUM 7061, BREDA, PAÍSES BAJOS, 4817KZ. Acondicionamiento secundario.
- AMGEN INC. THOUSAND OAKS (ATO): ONE AMGEN CENTER DRIVE, THOUSAND OAKS, CALIFORNIA, 91320-1799, ESTADOS UNIDOS. Laboratorio de control de calidad.
- AMGEN DUN LOAGHAIRE: POTTERY ROAD, DUN LAOGHAIRE, IRLANDA. Laboratorio de control de calidad.

/4

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO. TE CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

- INMUNEX RHODE ISLAND (ARI): TECHNOLOGY WAY 40, WEST GREENWICH, RHODE ISLAND, 02817, ESTADOS UNIDOS.
Laboratorio de control de calidad.

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- AMGEN INC., ESTADOS UNIDOS, REPRESENTADA EN ARGENTINA POR LABORATORIO VARIFARMA S.A., E. de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3698, Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

8434

11 OCT 2019

Expediente N: 1-47-1110-765-18-7

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - Republica Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO.TE.CAR, Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Rocque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé