



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-000746-21-0

VISTO el Expediente 1-0047-2002-000746-21-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones JANSSEN CILAG FARMACEUTICA 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 de origen biológico de nombre comercial RYBREVANT e Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) AMIVANTAMAB, a lo fines de su comercialización en la República Argentina.

Que conforme a lo establecido por la Ley 16.463 es requerido para la comercialización y uso de medicamentos que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que, asimismo, por las características que presenta el producto RYBREVANT/ AMIVANTAMAB la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por Disposiciones ANMAT Nros 7075/11 y 4622/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, previo dictamen de la Comisión de Registros Especiales concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable

balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que en tal sentido la Comisión de Registros Especiales dictaminó que conforme a las indicaciones declaradas corresponde autorizar el producto bajo condiciones especiales.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y a su vez considerando que es necesario que JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. actualice la información relacionada con la eficacia y seguridad del mismo conforme a los estudios clínicos en curso una vez que se disponga de dicha actualización, se considera que resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición en el marco de la Disposición ANMAT N° 4622/12.

Que, asimismo la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) autorizados por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) 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 el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que, asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y 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 los datos identificatorios característicos del producto a ser transcritos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que finalmente, atento a la información científica disponible y a los antecedentes presentados evaluados por la Comisión de Registros Especiales y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos se puede concluir que el producto RYBREVANT presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que corresponde su inscripción en el REM “Bajo Condiciones Especiales”.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” 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 RYBREVANT y nombre genérico AMIVANTAMAB, la que de acuerdo a lo solicitado será comercializada en la República Argentina por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., de acuerdo a los datos indentificatorios característicos incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2°.- La vigencia del Certificado será de 1 (UN) año a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Autorízanse los textos de los proyectos rótulos; etiquetas y prospectos que constan como documentos IF-2023-33039736-APN-DECBR#ANMAT, IF-2023-33126095-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-33129496-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- 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 5°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6°.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) autorizados por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7°.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) aprobados por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8°.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTICULO 9°.- Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados del Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, con una antelación de tres meses al vencimiento del mismo.

ARTICULO 10.- En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de

Eficacia, Efectividad y Seguridad) a esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTÍCULO 11°.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 12°.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 13°.- 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, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 14°.- 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 15°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-000746-21-0

rl

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Estuche)

RYBREVANT®
AMIVANTAMAB 350 mg/7 ml
Concentrado para solución para infusión endovenosa

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Vía endovenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

Contenido: un frasco ampolla de uso único de 7 ml.

Composición: cada frasco ampolla de 7 ml contiene 350 mg de amivantamab (50 mg/ml). Excipientes: L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, sacarosa, polisorbato 80, L-metionina, EDTA disódico dihidrato, agua para inyectable.

No contiene conservantes.

Diluir antes de usar.

Descartar el producto no utilizado.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado y acondicionado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote:

Vencimiento:

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

(Etiqueta)

RYBREVANT®
AMIVANTAMAB 350 mg/7 ml (50 mg/ml)
Concentrado para solución para infusión endovenosa

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Vía endovenosa

Industria Suiza

Diluir antes de usar.

Un frasco ampolla de uso único de 7 ml.

Descartar el producto no utilizado.

Almacenar entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Lote:

Vencimiento:

janssen 



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Rotulos RYBREVANT EX 1-47-2002-746-21-0

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.27 10:23:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.27 10:23:05 -03:00

RYBREVANT®
AMIVANTAMAB 350 mg/7 ml
Concentrado para solución para infusión endovenosa
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Vía endovenosa
Industria suiza

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco de RYBREVANT® contiene: Amivantamab 350 mg (50 mg/ml)
Excipientes: L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, sacarosa, polisorbato 80, L-metionina, EDTA disódico dihidrato, agua para inyectable.

DESCRIPCIÓN

Amivantamab es un anticuerpo biespecífico basado en la inmunoglobulina G1 humana de bajo contenido en fucosa y dirigido contra los receptores EGF y MET, producido por una línea celular de mamífero (ovario de hámster chino [CHO]) mediante tecnología de ADN recombinante que tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa. RYBREVANT® (amivantamab) inyectable para infusión intravenosa es una solución estéril, sin conservantes, incolora a de color amarillo pálido, en frasco monodosis. El pH es de 5,7.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC.

INDICACIONES

RYBREVANT® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), detectadas mediante un test validado (ver “Posología y administración, Selección de pacientes”), cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Selección de pacientes

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con RYBREVANT® en base a la presencia de mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR (ver “Estudios clínicos”).

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

Dosificación recomendada

Las dosis recomendadas de RYBREVANT®, basadas en el peso corporal inicial, se indican en la Tabla 1. Administrar RYBREVANT® semanalmente durante 4 semanas, con la dosis inicial como una infusión dividida en la Semana 1, el Día 1 y el Día 2, y luego administrar cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Administrar la premedicación antes de cada infusión de RYBREVANT® según sea recomendado (ver “Posología y administración, Premedicaciones recomendadas”). Administrar RYBREVANT® diluido por vía intravenosa según las velocidades de infusión de la Tabla 5 (ver “Posología y administración, Preparación” y “Posología y administración, Administración”).

Tabla 1: Dosis recomendada de RYBREVANT® basada en el peso corporal inicial

Peso corporal inicial*	Dosis recomendada	Número de frascos de RYBREVANT® de 350 mg/7 ml
Menos de 80 kg	1050 mg	3
Mayor o igual a 80 kg	1400 mg	4

* No es necesario ajustar la dosis en caso de cambios posteriores en el peso corporal.

Premedicaciones recomendadas

Antes de la infusión inicial de RYBREVANT® (Semana 1, Días 1 y 2), administrar la premedicación según se describe en la Tabla 2 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones relacionadas con la infusión”):

Tabla 2: Premedicaciones

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Ventana de dosificación antes de la administración de RYBREVANT®
Antihistamínico*	Difenhidramina (25 a 50 mg) o equivalente	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Antipirético*	Paracetamol (650 a 1000 mg)	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Glucocorticoide‡	Dexametasona (10 mg) o metilprednisolona (40 mg) o equivalente	Intravenosa	De 45 a 60 minutos

* Requerido en todas las dosis.

‡ Requerido en la dosis inicial (Semana 1, Días 1 y 2); opcional para las dosis posteriores.

Administrar un antihistamínico y un antipirético antes de todas las infusiones. Se requiere la administración de un glucocorticoide únicamente para las dosis de la Semana 1, Días 1 y 2, y para las infusiones posteriores según sea necesario.

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

En la Tabla 3 se enumeran las reducciones de la dosis de RYBREVANT® recomendadas para las reacciones adversas (ver Tabla 4).

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

Tabla 3: Reducciones de la dosis de RYBREVANT® por reacciones adversas

Peso corporal inicial	Dosis inicial	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis	Tercera reducción de la dosis
Menos de 80 kg	1050 mg	700 mg	350 mg	Discontinuar RYBREVANT®
Mayor o igual a 80 kg	1400 mg	1050 mg	700 mg	

En la Tabla 4 se enumeran las modificaciones de la dosis de RYBREVANT® recomendadas para las reacciones adversas.

Tabla 4: Modificaciones de la dosis de RYBREVANT® recomendadas para las reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificaciones de la dosis
Reacciones relacionadas con la infusión (RRI) (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones relacionadas con la infusión”)	Grado 1 a 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la infusión de RYBREVANT® si se sospecha de RRI y monitorear al paciente hasta que se resuelvan los síntomas de la reacción. • Reanudar la infusión al 50 % de la velocidad de infusión a la que se produjo la reacción. • Si no hay síntomas adicionales después de 30 minutos, puede aumentarse la velocidad de infusión (ver Tabla 5). • Incluir un corticosteroide con la premedicación para la dosis siguiente (ver Tabla 2).
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la infusión de RYBREVANT® y administrar medicamentos de apoyo. Monitorear al paciente hasta que los síntomas de la reacción desaparezcan. • Reanudar la infusión al 50 % de la velocidad de infusión a la que se produjo la reacción. • Si no hay síntomas adicionales después de 30 minutos, puede aumentarse la velocidad de infusión (ver Tabla 5). • Incluir un corticosteroide con la premedicación para la dosis siguiente (ver Tabla 2). En caso de recurrencia de Grado 3, discontinuar permanentemente RYBREVANT®.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar permanentemente RYBREVANT®.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis (ver “Advertencias y precauciones, Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis”)	Cualquier Grado	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender RYBREVANT® si se sospecha de EPI/neumonitis. • Discontinuar permanentemente RYBREVANT® si se confirma la EPI/neumonitis.
Reacciones adversas dermatológicas (incluida dermatitis acneiforme, prurito, piel	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar tratamiento con cuidados de apoyo. • Volver a evaluar después de 2 semanas; si la erupción cutánea no mejora, considerar la reducción de la dosis.

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

seca) (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones adversas dermatológicas”)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender RYBREVANT® e iniciar tratamiento con cuidados de apoyo. • Una vez que se haya recuperado hasta Grado ≤ 2, reanudar RYBREVANT® con una dosis reducida. • Si no se produce ninguna mejora en el plazo de 2 semanas, discontinuar definitivamente el tratamiento.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar permanentemente RYBREVANT®
	Afecciones cutáneas graves ampollosas o exfoliantes (incluida necrólisis epidérmica tóxica (TEN))	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar permanentemente RYBREVANT®.
Otras reacciones adversas (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender RYBREVANT® hasta recuperación a Grado ≤ 1 o inicial. • Reanudar con la misma dosis si la recuperación se produce en el plazo de 1 semana. • Reanudar con una dosis reducida si la recuperación se produce después de 1 semana, pero antes de las 4 semanas. • Discontinuar permanentemente si no se produce la recuperación en 4 semanas.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender RYBREVANT® hasta recuperación a Grado ≤ 1 o inicial. • Reanudar con una dosis reducida si se produce la recuperación dentro de las 4 semanas. • Discontinuar definitivamente si no se produce la recuperación dentro de las 4 semanas. • Discontinuar permanentemente en caso de reacciones recurrentes de Grado 4.

Preparación

Diluir y preparar RYBREVANT® para infusión intravenosa antes de su administración.

- Comprobar que la solución de RYBREVANT® es incolora a amarillo pálido. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No utilizar si hay decoloración o partículas visibles.
- Determinar la dosis requerida (1050 mg o 1400 mg) y el número de frascos de RYBREVANT® necesarios basado en el peso inicial del paciente (ver “Posología y administración, Dosificación recomendada”). Cada frasco de RYBREVANT® contiene 350 mg de amivantamab.
- Extraer y desechar un volumen de solución de dextrosa al 5% o solución de cloruro de sodio al 0,9% de la bolsa de infusión de 250 ml igual al volumen de RYBREVANT® a añadir (es decir, desechar 7 ml de diluyente de la bolsa de infusión por cada frasco de RYBREVANT®). Utilizar únicamente bolsas de infusión de policloruro de vinilo

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

(PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o mezcla de poliolefinas (PP+PE).

- Extraer 7 ml de RYBREVANT® de cada frasco y añadirlos a la bolsa de infusión. El volumen final en la bolsa de infusión debe ser de 250 ml. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el frasco.
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar.
- Las soluciones diluidas deben administrarse dentro de las 10 horas (incluido el tiempo de infusión) a una temperatura ambiente de 15°C a 25°C.

Administración

Administrar la solución diluida (ver “Posología y administración, Preparación”) mediante infusión intravenosa utilizando un equipo de infusión equipado con un regulador de flujo y con un filtro de polietersulfona (PES) en línea, estéril, no pirogénico y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros) cebado únicamente con diluyente. Los equipos de administración deben ser de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD) PVC, PP o PE.

No infundir RYBREVANT® concomitantemente en la misma vía intravenosa con otros agentes.

Administrar RYBREVANT® mediante una vía periférica en la Semana 1 y en la Semana 2, dada la alta incidencia de reacciones relacionadas con la infusión durante el tratamiento inicial (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones relacionadas con la infusión”). RYBREVANT® puede administrarse a través de una vía central en las semanas siguientes. Para la infusión inicial, preparar RYBREVANT® lo más cerca posible del momento de la administración para permitir la posibilidad de prolongar el tiempo de infusión en caso de una reacción relacionada con la infusión.

Administrar la infusión de RYBREVANT® por vía intravenosa de acuerdo con las velocidades de infusión de la Tabla 5.

Tabla 5: Velocidades de infusión para la administración de RYBREVANT®

Dosis de 1050 mg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 ml)	Velocidad de infusión inicial	Velocidad de infusión posterior [†]
Semana 1 (infusión de dosis dividida)			
Semana 1 <i>Día 1</i>	350 mg	50 ml/hora	75 ml/hora
Semana 1 <i>Día 2</i>	700 mg	50 ml/hora	75 ml/hora
Semana 2	1050 mg	85 ml/hora	
Semana 3	1050 mg	125 ml/hora	
Semana 4	1050 mg	125 ml/hora	
Semanas siguientes*	1050 mg	125 ml/hora	
Dosis de 1400 mg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 ml)	Velocidad de infusión inicial	Velocidad de infusión posterior [†]
Semana 1 (infusión de dosis dividida)			
Semana 1 <i>Día 1</i>	350 mg	50 ml/hora	75 ml/hora

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

Semana 1 <i>Día 2</i>	1050 mg	35 ml/hora	50 ml/hora
Semana 2	1400 mg	65 ml/hora	
Semana 3	1400 mg	85 ml/hora	
Semana 4	1400 mg	125 ml/hora	
Semanas siguientes*	1400 mg	125 ml/hora	

* Después de la semana 4, los pacientes reciben una dosis cada dos semanas.

† Aumentar la velocidad de infusión inicial a la posterior después de 2 horas en ausencia de reacciones relacionadas con la infusión.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones relacionadas con la infusión

RYBREVANT® puede causar reacciones relacionadas con la infusión (RRI); los signos y síntomas de RRI incluyen disnea, rubor, fiebre, escalofríos, náuseas, malestar torácico, hipotensión y vómitos.

Basado en la población de seguridad (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”), se produjeron RRI en el 66% de los pacientes tratados con RYBREVANT®. Entre los pacientes que recibieron el tratamiento el Día 1 de la Semana, el 65% experimentó una RRI, mientras que la incidencia de RRI fue del 3,4% con la infusión del Día 2, del 0,4% con la infusión de la Semana 2 y del 1,1% acumulativamente con las infusiones posteriores. De las RRI notificadas, el 97% fueron de Grado 1-2, el 2,2% de Grado 3 y el 0,4% de Grado 4. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 1 hora (rango de 0,1 a 18 horas) luego del inicio de la infusión. La incidencia de modificaciones de la infusión debido a RRI fue del 62% y el 1,3% de los pacientes interrumpieron permanentemente RYBREVANT® debido a RRI.

Premedicar con antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides e infundir RYBREVANT® según sea recomendado (ver “Posología y administración, Premedicaciones recomendadas”). Administrar RYBREVANT® a través de una vía periférica en la Semana 1 y en la Semana 2 (ver “Posología y administración, Administración”).

Monitorear a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones a la infusión durante la infusión de RYBREVANT® en un entorno en el que se disponga de medicación y equipo de reanimación cardiopulmonar. Interrumpir la infusión si se sospecha una RRI. Reducir la velocidad de infusión o discontinuar permanentemente RYBREVANT® en función de la gravedad (ver “Posología y administración, Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas”).

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

RYBREVANT® puede causar enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis. En base a la población de seguridad (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”), se produjo EPI/neumonitis en el 3,3% de los pacientes tratados con RYBREVANT®, y el 0,7%

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

de los pacientes experimentó EPI/neumonitis de Grado 3. Tres pacientes (1%) interrumpieron RYBREVANT® debido a la EPI/neumonitis.

Monitorear a los pacientes por si aparecen o empeoran los síntomas indicadores de EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos, fiebre). Suspender inmediatamente RYBREVANT® en pacientes con sospecha de EPI/neumonitis y discontinuarlo permanentemente si se confirma la EPI/neumonitis (ver “Posología y administración, Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas”).

Reacciones adversas dermatológicas

RYBREVANT® puede causar erupción cutánea (incluida dermatitis acneiforme), prurito y sequedad de la piel. Basado en la población de seguridad (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”), se produjo erupción cutánea en el 74 % de los pacientes tratados con RYBREVANT®, incluida erupción cutánea de Grado 3 en el 3,3 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la erupción cutánea fue de 14 días (rango: 1 a 276 días). En el 5 % de los pacientes se produjo erupción cutánea que obligó a reducir la dosis, y en el 0,7 % de los pacientes se interrumpió permanentemente el tratamiento con RYBREVANT® debido a la erupción cutánea (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”).

Se produjo necrólisis epidérmica tóxica (NET) en un paciente (0,3%) tratado con RYBREVANT®.

Indicar a los pacientes que limiten la exposición al sol durante el tratamiento con RYBREVANT® y en los 2 meses posteriores al mismo. Aconsejar a los pacientes que lleven ropa protectora y utilicen un protector solar de amplio espectro UVA/UVB. Se recomienda una crema emoliente sin alcohol para la piel seca.

Si se producen reacciones cutáneas, comenzar la administración de corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales. En caso de reacciones de Grado 3, añadir esteroides orales y considerar la consulta dermatológica. Derivar inmediatamente a un dermatólogo a los pacientes que presenten erupción cutánea grave, aspecto o distribución atípicos, o que no mejoren en el plazo de 2 semanas. Suspender, reducir la dosis o interrumpir permanentemente RYBREVANT® en función de la gravedad (ver “Posología y administración, Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas”).

Toxicidad ocular

RYBREVANT® puede causar toxicidad ocular, incluida queratitis, síntomas de sequedad ocular, enrojecimiento de la conjuntiva, visión borrosa, deterioro visual, prurito ocular y uveítis. Basado en la población de seguridad (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”), se produjo queratitis en el 0,7% y uveítis en el 0,3% de los pacientes tratados con RYBREVANT®. Todos los eventos fueron de Grado 1-2. Derivar inmediatamente a un oftalmólogo a los pacientes que presenten síntomas oculares. Suspender, reducir la dosis o interrumpir permanentemente RYBREVANT® en función de la gravedad (ver “Posología y administración, Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas”).

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

Toxicidad embrionofetal

En base a su mecanismo de acción y en los hallazgos en modelos animales, RYBREVANT® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de otras moléculas inhibitoras del EGFR a animales gestantes ha dado lugar a un aumento de la incidencia de alteraciones del desarrollo embrionofetal, letalidad embrionaria y aborto. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las pacientes con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de RYBREVANT® (ver “Uso en poblaciones específicas, Embarazo” y “Uso en poblaciones específicas, Mujeres y hombres en edad fértil”).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se tratan en otras secciones del prospecto:

- Reacciones relacionadas con la infusión (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones relacionadas con la infusión”)
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (ver “Advertencias y precauciones, Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis”)
- Reacciones adversas dermatológicas (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones adversas dermatológicas”)
- Toxicidad ocular (ver “Advertencias y precauciones, Toxicidad ocular”)

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad descrita en las “Advertencias y precauciones” refleja la exposición a RYBREVANT® como agente único en el estudio CHRYSALIS en 302 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico que recibieron una dosis de 1050 mg (para pacientes <80 kg) o 1400 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y después cada 2 semanas. Entre los 302 pacientes que recibieron RYBREVANT®, el 36% estuvo expuesto durante 6 meses o más, y el 12% estuvo expuesto durante más de un año. En la población de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) fueron erupción cutánea, reacción relacionada con la infusión, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, edema, tos, fatiga, estomatitis, estreñimiento, vómitos y prurito. Las alteraciones de laboratorio de Grado 3 a 4 más frecuentes (≥2%) fueron disminución de linfocitos, disminución de fosfato, disminución de albúmina, aumento de glucosa, aumento de gamma-glutamil transferasa, disminución de sodio, disminución de potasio y aumento de fosfatasa alcalina.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a RYBREVANT® a la dosis recomendada en 129 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad había experimentado progresión con la quimioterapia basada en platino o después de esta. Entre los pacientes que

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

recibieron RYBREVANT®, el 44% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 12% estuvo expuesto durante más de un año.

La mediana de la edad fue de 62 años (rango: 36 a 84 años); el 61% eran mujeres; el 55% eran asiáticos, el 35% eran blancos y el 2,3% eran negros; y el 82% tenían un peso corporal inicial <80 kg.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes que recibieron RYBREVANT®. Las reacciones adversas serias en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron embolia pulmonar, neumonitis/EPI, disnea, dolor musculoesquelético, neumonía y debilidad muscular. Se produjeron reacciones adversas mortales en 2 pacientes (1,5%) debido a neumonía y en 1 paciente (0,8%) debido a muerte súbita.

Se produjo la discontinuación permanente de RYBREVANT® debido a una reacción adversa en el 11% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de RYBREVANT® en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonía, RRI, neumonitis/EPI, disnea, derrame pleural y erupción cutánea.

Se produjeron interrupciones de la dosis de RYBREVANT® debido a una reacción adversa en el 78% de los pacientes. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) que requirieron interrupciones de la infusión en el 59% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron disnea, náuseas, erupción cutánea, vómitos, fatiga y diarrea.

Se produjo reducción de la dosis de RYBREVANT® debido a una reacción adversa en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de la dosis en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron erupción cutánea y paroniquia.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron erupción cutánea, RRI, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, fatiga, edema, estomatitis, tos, estreñimiento y vómitos. Las alteraciones de laboratorio de Grado 3 a 4 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron disminución de linfocitos, disminución de albúmina, disminución de fosfato, disminución de potasio, aumento de glucosa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de gamma-glutamyl transferasa y disminución de sodio.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas de CHRYSALIS.

Tabla 6: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con NSCLC con mutaciones de inserción en el exón 20 cuya enfermedad ha experimentado progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino y que recibieron RYBREVANT® en el estudio CHRYSALIS

Reacciones adversas	RYBREVANT® (N=129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^a	84	3,9
Prurito	18	0
Piel seca	14	0
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		
Reacción relacionada con la infusión	64	3,1

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

Fatiga ^b	33	2,3
Edema ^c	27	0,8
Pirexia	13	0
Infecciones e infestaciones		
Paroniquia	50	3,1
Neumonía ^d	10	0,8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético ^e	47	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea ^f	37	2,3
Tos ^g	25	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	36	0
Estomatitis ^h	26	0,8
Estreñimiento	23	0
Vómitos	22	0
Diarrea	16	3,1
Dolor abdominal ⁱ	11	0,8
Trastornos vasculares		
Hemorragia ^j	19	0
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	15	0
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica ^k	13	0
Mareos	12	0,8
Dolor de cabeza ^l	10	0,8

^a Erupción cutánea: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, eczema, eczema asteatósico, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción perineal, erupción, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción papular, erupción vesicular, exfoliación cutánea, necrólisis epidérmica tóxica

^b Fatiga: astenia, fatiga

^c Edema: edema palpebral, edema facial, edema generalizado, edema de labios, edema, edema periférico, edema periorbital, hinchazón periférica

^d Neumonía: neumonía atípica, infección de las vías respiratorias inferiores, neumonía, neumonía por aspiración y sepsis pulmonar

^e Dolor musculoesquelético: artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, molestias musculoesqueléticas, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en extremidad, dolor de columna vertebral

^f Disnea: disnea, disnea de esfuerzo

^g Tos: tos, tos productiva, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores

^h Estomatitis: aftas, queilitis, glositis, ulceración bucal, inflamación de la mucosa, inflamación faríngea, estomatitis

ⁱ Dolor abdominal: malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y malestar epigástrico

^j Hemorragia: epistaxis, hemorragia gingival, hematuria, hemoptisis, hemorragia, hemorragia bucal, hemorragia de mucosas

^k Neuropatía periférica: hipoestesia, neuralgia, parestesia, neuropatía sensorial periférica

^l Dolor de cabeza: cefalea, migraña

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron RYBREVANT® incluyeron toxicidad ocular, EPI/neumonitis y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

La Tabla 7 resume las alteraciones de laboratorio en el estudio CHRYSALIS.

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

Tabla 7: Alteraciones de laboratorio seleccionadas ($\geq 20\%$) que empeoraron con respecto al inicio del estudio en pacientes con NSCLC metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha experimentado progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino y que recibieron RYBREVANT® en el estudio CHRYSALIS

Alteraciones de laboratorio	RYBREVANT® + (N=129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Bioquímica		
Disminución de albúmina	79	8
Aumento de glucosa	56	4
Aumento de fosfatasa alcalina	53	4,8
Aumento de creatinina	46	0
Aumento de alanina aminotransferasa	38	1,6
Disminución de fosfato	33	8
Aumento de aspartato aminotransferasa	33	0
Disminución de magnesio	27	0
Aumento de gamma-glutamyl transferasa	27	4
Disminución de sodio	27	4
Disminución de potasio	26	6
Hematología		
Disminución de linfocitos	36	8

+ El denominador utilizado para calcular la tasa fue de 126, basado en el número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

Immunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de amivantamab puede ser engañosa.

En el estudio CHRYSALIS, 3 de los 286 (1%) pacientes que fueron tratados con RYBREVANT® y eran evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antifármaco (ADA), presentaron resultados positivos para anticuerpos anti-amivantamab emergentes del tratamiento (uno a los 27 días, otro a los 59 días y otro a los 168 días después de la primera dosis) con títulos de 1:40 o menos. No hay datos suficientes para evaluar el efecto de los ADA en la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de RYBREVANT®.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

Resumen de riesgos

Basado en el mecanismo de acción y los hallazgos en modelos animales, RYBREVANT® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de RYBREVANT® en mujeres embarazadas ni datos en animales para evaluar el riesgo de RYBREVANT® en el embarazo. La alteración o el agotamiento del EGFR en modelos animales dio lugar a un deterioro del desarrollo embrionario, que incluyó efectos en el desarrollo placentario, pulmonar, cardíaco, cutáneo y neural. La ausencia de señalización del EGFR o de MET ha dado lugar a letalidad embrionaria, malformaciones y muerte posnatal en animales (ver “Datos”). Advertir a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

En la población general de Estados Unidos el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos de amivantamab sobre la reproducción y el desarrollo fetal; sin embargo, basado en su mecanismo de acción, RYBREVANT® puede causar daño fetal o anomalías en el desarrollo. En ratones, el EGFR tiene una importancia crítica en los procesos reproductivos y de desarrollo, incluida la implantación del blastocisto, el desarrollo de la placenta y la supervivencia y el desarrollo embrionario/posnatal. La reducción o eliminación de la señalización del EGFR embrionario o materno puede impedir la implantación, causar pérdida embrionaria durante varias etapas de la gestación (a través de efectos en el desarrollo de la placenta) y causar anomalías en el desarrollo y muerte temprana en los fetos supervivientes. Se han observado resultados adversos en el desarrollo de múltiples órganos en embriones/neonatos de ratones con señalización del EGFR alterada. Del mismo modo, la inactivación génica de MET o de su ligando HGF fue letal para el embrión debido a graves defectos en el desarrollo de la placenta, y los fetos mostraron defectos en el desarrollo muscular en varios órganos. Se sabe que la IgG1 humana atraviesa la placenta; por lo tanto, amivantamab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de amivantamab en la leche humana sobre la producción de leche, o sus efectos en el niño amamantado. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias causadas por RYBREVANT® en niños amamantados, se aconseja a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RYBREVANT® y en los 3 meses siguientes a la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil

RYBREVANT® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver “Uso en poblaciones específicas, Embarazo”).

Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar la administración

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

de RYBREVANT®.

Anticoncepción

Mujeres

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y en los 3 meses siguientes a la última dosis de RYBREVANT®.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RYBREVANT® en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 129 pacientes tratados con RYBREVANT®, el 41% tenía 65 años o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente importantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes que tenían ≥ 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Amivantamab es un anticuerpo biespecífico que se une a los dominios extracelulares de EGFR y MET.

En estudios *in vitro* e *in vivo*, amivantamab fue capaz de alterar las funciones de señalización de EGFR y MET mediante el bloqueo de la unión del ligando y, en los modelos de mutación del exón 20, la degradación de EGFR y MET. La presencia de EGFR y MET en la superficie de las células tumorales también permite dirigir estas células para su destrucción por parte de células efectoras inmunitarias, como las células citotóxicas naturales y los macrófagos, a través de mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y de trogocitosis, respectivamente.

Farmacodinamia

La relación exposición-respuesta y el curso temporal de la respuesta farmacodinámica de amivantamab no se han caracterizado completamente en pacientes con NSCLC con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR.

Farmacocinética

La exposición a amivantamab aumentó proporcionalmente en un intervalo de dosis de 350 a 1750 mg (de 0,25 a 1,25 veces la dosis máxima recomendada aprobada). El estado estacionario de las concentraciones de amivantamab se alcanzó en la novena infusión. El cociente de acumulación en estado estable fue de 2,4.

Distribución

El volumen de distribución medio (\pm SD) de amivantamab es de 5,13 (\pm 1,78) L.

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

Eliminación

El clearance medio (\pm SD) de amivantamab es de 360 (\pm 144) ml/día y la vida media terminal es de 11,3 (\pm 4,53) días.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de amivantamab basado en la edad (rango: 32-87 años), el sexo, la raza, el clearance de creatinina (CLCr 29 a 276 ml/min) o la insuficiencia hepática leve [(bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN) o (ULN $<$ bilirrubina total \leq 1,5 veces ULN)]. No se ha estudiado la farmacocinética de amivantamab en pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr 15 a 29 ml/min) o en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total de 1,5 a 3 veces el ULN) a grave (bilirrubina total $>$ 3 veces el ULN).

Peso corporal

El aumento del peso corporal incrementó el volumen de distribución y el clearance de amivantamab. Las exposiciones de amivantamab son un 30-40% menor en los pacientes que pesaban \geq 80 kg en comparación con los pacientes con peso corporal $<$ 80 kg a la misma dosis. Las exposiciones de amivantamab fueron comparables entre los pacientes que pesaban $<$ 80 kg y recibieron una dosis de 1050 mg y los pacientes que pesaban \geq 80 kg y recibieron una dosis de 1400 mg.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial de amivantamab en cuanto a carcinogenicidad o genotoxicidad. No se han realizado estudios de fertilidad para evaluar los efectos potenciales de amivantamab. En estudios toxicológicos de dosis repetidas de 6 semanas y 3 meses en monos, no hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de RYBREVANT® se evaluó en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR en un ensayo clínico multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes (CHRYSALIS, NCT02609776). El estudio incluyó a pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR cuya enfermedad había experimentado progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Los pacientes con metástasis cerebrales no tratadas y los pacientes con antecedentes de EPI que requirieran tratamiento con esteroides por tiempo prolongado u otros agentes inmunosupresores en los últimos 2 años no fueron elegibles para el estudio.

En la población de eficacia, el estado de la mutación en el exón 20 del EGFR se determinó mediante pruebas locales prospectivas utilizando muestras de tejido (94%) y/o plasma (6%). De los 81 pacientes con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR, las muestras de

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

plasma del 96% de los pacientes se analizaron retrospectivamente utilizando Guardant360® CDx. Mientras que en el 76% de los pacientes se identificó una mutación de inserción en el exón 20 del EGFR en una muestra de plasma, en el 20% no se la identificó, y el 3,7% no tenía muestras de plasma para el análisis.

Los pacientes recibieron RYBREVANT® en dosis de 1050 mg (para pacientes con peso corporal inicial <80 kg) o 1400 mg (para pacientes con peso corporal inicial ≥80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y después cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La principal medida de resultado de la eficacia fue la tasa de respuesta global (ORR) de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1) evaluados mediante una Revisión Central Independiente Ciega (BICR). Una medida de resultado de la eficacia adicional fue la duración de la respuesta (DOR) evaluada mediante una BICR.

La población de eficacia incluyó a 81 pacientes con NSCLC con mutación de inserción en el exón 20 del EGFR con enfermedad medible que habían sido tratados previamente con quimioterapia basada en platino. La mediana de la edad fue de 62 (rango: 42 a 84) años, el 59% eran mujeres; el 49% eran asiáticos, el 37% eran blancos, el 2,5% eran negros; el 74% tenían un peso corporal inicial <80 kg; el 95% presentaban adenocarcinoma; y el 46% habían recibido inmunoterapia previa. La mediana del número de terapias previas fue de 2 (rango: 1 a 7). Al inicio del estudio, el 67% tenía un estado de rendimiento del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental (ECOG) de 1; el 53% nunca había fumado; todos los pacientes tenían enfermedad metastásica; y el 22% tenía metástasis cerebrales tratadas previamente.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados de eficacia del estudio CHRYSALIS

	Tratados con quimioterapia previa basada en platino (N=81)
Tasa de respuesta global (IC del 95 %)	40% (29%, 51%)
Respuesta completa (RC)	3,7%
Respuesta parcial (RP)	36%
Duración de la respuesta (DOR)	
Mediana, meses (IC del 95 %), meses	11,1 (6,9, NE)
Pacientes con DOR ≥6 meses	63%

Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
NE = no estimable, IC = intervalo de confianza

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

PRESENTACIÓN

RYBREVANT® (amivantamab) es una solución estéril, sin conservantes, de incolora a amarillo pálido para infusión endovenosa. Cada frasco de uso único contiene 350 mg/7 ml (50 mg/ml) de amivantamab. Cada frasco se envasa individualmente en una caja.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera a una temperatura de 2°C a 8°C en su envase original para protegerlo de la luz. No congelar.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado.

Reacciones relacionadas con la infusión

Aconsejar a los pacientes que RYBREVANT® puede causar reacciones relacionadas con la infusión, la mayoría de las cuales pueden ocurrir con la primera infusión. Aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico de cualquier signo o síntoma de reacciones relacionadas con la infusión (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones relacionadas con la infusión”).

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Aconsejar a los pacientes de los riesgos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis. Aconsejar a los pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con su médico en caso de aparición o empeoramiento de síntomas respiratorios (ver “Advertencias y precauciones, Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis”).

Reacciones adversas dermatológicas

Aconsejar a los pacientes del riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Aconsejar a los pacientes que limiten la exposición directa al sol, que utilicen protectores solares de amplio espectro UVA/UVB y que lleven ropa protectora durante el tratamiento con RYBREVANT® (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones adversas dermatológicas”). Aconsejar a los pacientes que se apliquen una crema emoliente sin alcohol sobre la piel seca.

Toxicidad ocular

Aconsejar a los pacientes del riesgo de toxicidad ocular. Aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su oftalmólogo si desarrollan síntomas oculares e indicar que dejen de usar lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas (ver “Advertencias y precauciones, Toxicidad ocular”).

Paroniquia

Aconsejar a los pacientes del riesgo de paroniquia. Aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si presentan signos o síntomas de paroniquia (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”).

Toxicidad embrionofetal

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es

Producto: RYBREVANT®
Nro de registro:



Aconsejar a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial para el feto, que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RYBREVANT® y en los 3 meses siguientes a la última dosis, y que informen a su médico de un embarazo conocido o sospechado. (ver “Advertencias y precauciones, Toxicidad embriofetal”, “Uso en poblaciones específicas, Embarazo” y “Uso en poblaciones específicas, Mujeres y hombres en edad fértil”).

Lactancia

Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RYBREVANT® y en los 3 meses posteriores a la última dosis (ver “Uso en poblaciones específicas, Lactancia”).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PI_USPI May-21_V2.0+D_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Prospecto RYBREVANT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.27 11:47:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.27 11:47:09 -03:00

RYBREVANT®
AMIVANTAMAB 350 mg/7 ml
Concentrado para solución para infusión endovenosa
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Vía endovenosa
Industria suiza

Venta bajo receta archivada

¿Qué es RYBREVANT®?

RYBREVANT® es un medicamento de venta bajo receta utilizado para tratar a pacientes adultos con cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés) que:

- Se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico) o no puede ser eliminado mediante cirugía, y
- Tiene cierto gen anormal del receptor del factor de crecimiento epidérmico “EGFR” y
- Cuya enfermedad ha empeorado durante o después de una quimioterapia que contiene platino.

Su médico realizará una prueba para asegurarse de que RYBREVANT® es adecuado para usted. No se sabe si RYBREVANT® es seguro y efectivo en los niños.

Antes de recibir RYBREVANT®, informe a su médico sobre todas sus enfermedades, incluido si usted:

- Tiene antecedentes de problemas pulmonares o respiratorios
- Está embarazada o planea quedar embarazada. RYBREVANT® puede dañar al feto.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su médico debe realizarle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con RYBREVANT®.
- Usted debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de RYBREVANT®.
- Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada o cree que podría estarlo durante el tratamiento con RYBREVANT®.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si RYBREVANT® pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y en los 3 meses siguientes a la última dosis de RYBREVANT®.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los de venta bajo receta y los de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas.

¿Cómo recibiré RYBREVANT®?

- Su médico le administrará RYBREVANT® mediante infusión intravenosa en una vena.
- Su médico decidirá el tiempo entre las dosis, así como el número de tratamientos que recibirá.
- Su médico le dará medicamentos antes de cada dosis de RYBREVANT® para ayudar a reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión.
- Si usted falta a alguna cita, llame a su médico lo antes posible para reprogramarla.

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PIL_USPI May-21_V2.0+D_es

¿Qué debo evitar mientras recibo RYBREVANT®?

RYBREVANT® puede causar reacciones en la piel. Usted debe limitar el tiempo de exposición al sol durante el tratamiento con RYBREVANT® y en los 2 meses posteriores al mismo. Lleve ropa protectora y utilice un protector solar durante el tratamiento con RYBREVANT®.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RYBREVANT®?

RYBREVANT® puede provocar efectos secundarios serios que incluyen los siguientes:

- **Reacciones relacionadas con la infusión.** Las reacciones relacionadas con la infusión son comunes con RYBREVANT® y pueden ser graves o serias. Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas durante la infusión de RYBREVANT®:
 - Dificultad para respirar
 - Fiebre
 - Escalofríos
 - Náuseas
 - Enrojecimiento
 - Malestar en el pecho
 - Mareos
 - Vómitos
- **Problemas pulmonares.** RYBREVANT® puede causar problemas pulmonares que pueden llevar a la muerte. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Informe a su médico de inmediato si tiene algún síntoma pulmonar nuevo o que empeora, como dificultad para respirar, tos o fiebre.
- **Problemas cutáneos.** RYBREVANT® puede causar erupción, picazón y sequedad de la piel. Puede utilizar una crema hidratante sin alcohol para la piel seca. Informe a su médico de inmediato si tiene alguna reacción en la piel. Su médico puede tratarlo con un medicamento o enviarlo a ver a un especialista de la piel (dermatólogo) si usted tiene reacciones cutáneas durante el tratamiento con RYBREVANT®. Ver “¿Qué debo evitar mientras recibo RYBREVANT®?”
- **Problemas oculares.** RYBREVANT® puede causar problemas oculares. Informe a su médico de inmediato si tiene síntomas de problemas oculares como los siguientes:
 - Dolor en los ojos
 - Ojos secos
 - Enrojecimiento de los ojos
 - Visión borrosa
 - Cambios en la visión
 - Picazón en los ojos
 - Lagrimeo excesivo
 - Sensibilidad a la luz

Su médico puede enviarlo a ver a un especialista en ojos (oftalmólogo) si usted tiene problemas oculares durante el tratamiento con RYBREVANT®. No debe utilizar lentes de contacto hasta que un médico compruebe sus síntomas oculares.

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PIL_USPI May-21_V2.0+D_es

Los efectos secundarios más frecuentes de RYBREVANT® incluyen los siguientes:

- Erupción
- Reacciones relacionadas con la infusión
- Infección de la piel alrededor de las uñas
- Dolor muscular y articular
- Falta de aliento
- Náuseas
- Sentirse muy cansado
- Hinchazón de manos, tobillos, pies, cara o todo el cuerpo
- Llagas en la boca
- Tos
- Estreñimiento
- Vómitos
- Cambios en determinados análisis de sangre

Su médico puede interrumpir temporalmente, disminuir su dosis o interrumpir completamente su tratamiento con RYBREVANT® si usted tiene efectos secundarios serios.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de RYBREVANT®.

Llame a su médico para que le aconseje sobre los efectos secundarios.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Información general sobre el uso seguro y efectivo de RYBREVANT®

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos a los indicados en el folleto de Información para el Paciente. Puede pedir a su médico información sobre RYBREVANT® escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de RYBREVANT®?

Componente activo: Amivantamab

Componentes inactivos: L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, sacarosa, polisorbato 80, L-metionina, EDTA disódico dihidrato, agua para inyectable.

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PIL_USPI May-21_V2.0+D_es

Producto: RYBREVANT®
Nro de registro:



Presentación

RYBREVANT® (amivantamab) es una solución estéril, sin conservantes, de incolora a amarillo pálido para infusión endovenosa. Cada frasco de uso único contiene 350 mg/7 ml (50 mg/ml) de amivantamab. Cada frasco se envasa individualmente en una caja.

Condiciones de conservación

Conservar en heladera a una temperatura de 2°C a 8°C en su envase original para protegerlo de la luz. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: ALR

HA approval date:

AR_AMIV_INJ_PIL_USPI May-21_V2.0+D_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Información para el paciente RYBREVANT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.27 11:50:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.27 11:50:15 -03:00

Buenos Aires, 28 DE JUNIO DE 2023.-
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE

DISPOSICIÓN N° 4764
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N°

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:

CERTIFICADO N° 59896

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RYBREVANT

IFA/s: AMIVANTAMAB

Concentración: 350 mg/7 ml

Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN ENDOVENOSA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	Unidad de medida
AMIVANTAMAB	350	mg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida

Sedes y Delegaciones

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

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede
Av. de Mayo 850, 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

L-HISTIDINA	2,3	mg
L-HISTIDINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO	8,6	mg
SACAROSA	595	mg
POLISORBATO 80	4,2	mg
L-METIONINA	7,0	mg
EDTA DISÓDICO DIHIDRATO	0,14	mg
AGUA PARA INYECTABLES	c.s.p. 7	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

BIOTECNOLÓGICO

Envases/s primario/s-Presentaciones: VIAL DE VIDRIO TIPO I DE 8 ML, CERRADO CON UN TAPÓN DE 20 MM RECUBIERTO DE FLUOROPOLÍMERO Y UN SELLO DE ALUMINIO DE 20 MM CON TAPA FLIP OFF.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: ENTRE 2°C Y 8 °C. NO CONGELAR. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: ENDOVENOSA

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

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede
Av. de Mayo 850, 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 terapéutica/s autorizada/s: RYBREVANT ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC) LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO CON MUTACIONES DE INSERCIÓN EN EL EXÓN 20 DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR), DETECTADAS MEDIANTE UN TEST VALIDADO, CUYA ENFERMEDAD HA PROGRESADO DURANTE O DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO.

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

- **BIOGEN INC.**, 5000 Davis Drive, Research Triangle Park, 27709, North Carolina, Estados Unidos. Fabricación del principio activo y pruebas analíticas.
- **JANSSEN SCIENCES IRELAND UC**, Barnahely, Ringaskiddy, Cork, Irlanda. Fabricación del principio activo y pruebas analíticas.
- **CILAG AG.**, Hochstrasse 201, 8200, Schaffhausen, Suiza. Fabricación del producto terminado.
- **JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.**, Ruta 8, Km 63.5, Fátima, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Importación, Control de calidad y liberación del Producto Terminado Importado.

Expediente N° 1-0047-2002-000746-21-0

Sedes y



ALETTI Sabrina
Elena
CUIL 23225023794

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

Sede C

Av. de M.

Sede
Av. de Mayo 850, 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



Ministerio de Salud
Argentina



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

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

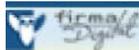
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: CERTIFIC BIOLÓGICO 4764

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 página/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.06 18:26:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.06 18:26:11 -03:00