

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rybrevent 350 mg concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de amivantamab.

Un vial de 7 ml contiene 350 mg de amivantamab.

Amivantamab es un anticuerpo biespecífico totalmente humano basado en la inmunoglobulina G1 (IgG1) y dirigido contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y de la transición epitelial mesenquimal (MET), producido por una línea celular de mamífero (ovario de hámster chino [Chinese Hamster Ovary, CHO]) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

La solución es de incolora a color amarillo pálido, con un pH de 5,7 y una osmolaridad de aproximadamente 310 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rybrevent está indicado:

- en combinación con lazertinib para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.
- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR.
- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR.
- como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR, tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platino.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Rybrevent debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Rybrevent debe ser administrado por un profesional sanitario con acceso al apoyo médico apropiado para manejar las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) si se producen.

Antes de iniciar el tratamiento con Rybrevant, se deben determinar el estado de las mutaciones del EGFR en muestras de tejido tumoral o plasma mediante un método de diagnóstico validado. Si no se detecta ninguna mutación en una muestra de plasma, se debe analizar tejido tumoral, siempre que se disponga de una cantidad suficiente de tejido con una calidad adecuada, debido al potencial de resultados falsos negativos de los análisis de plasma. Los análisis se pueden realizar en cualquier momento entre el diagnóstico inicial y el inicio del tratamiento, y no es necesario repetirlos una vez determinado el estado de las mutaciones del EGFR (ver sección 5.1).

Posología

Se debe administrar medicación previa para reducir el riesgo de RRP con Rybrevant (ver más adelante «Modificaciones de la dosis» y «Medicamentos concomitantes recomendados»).

Cada 3 semanas

Las dosis recomendadas de Rybrevant, cuando se utiliza en combinación con carboplatino y pemetrexed, se proporcionan en la Tabla 1 (ver más adelante «Velocidad de perfusión» y la Tabla 5).

Tabla 1 Dosis recomendada de Rybrevant cada 3 semanas

Peso corporal en el momento de referencia ^a	Dosis de Rybrevant	Calendario	Número de viales
Menos de 80 kg	1 400 mg	Semanal (total de 4 dosis) de la semana 1 a la semana 4 - Semana 1- perfusión dividida entre el día 1 y el día 2 - Semanas 2 a 4 – perfusión el día 1	4
	1 750 mg	Cada 3 semanas desde la semana 7 en adelante	5
Mayor o igual a 80 kg	1 750 mg	Semanal (total de 4 dosis) de la semana 1 a la semana 4 - Semana 1 – perfusión dividida entre el día 1 y el día 2 - Semanas 2 a 4 – perfusión el día 1	5
	2 100 mg	Cada 3 semanas desde la semana 7 en adelante	6

^a No se requieren ajustes de la dosis en caso de variaciones de peso corporal posteriores.

Cuando se usa en combinación con carboplatino y pemetrexed, Rybrevant se debe administrar después de carboplatino y pemetrexed en el siguiente orden: pemetrexed, carboplatino y después Rybrevant. Ver sección 5.1 y la ficha técnica del fabricante para conocer la pauta posológica de carboplatino y pemetrexed.

Cada 2 semanas

Las dosis recomendadas de Rybrevant en monoterapia o en combinación con lazertinib se indican en la Tabla 2 (ver más adelante «Velocidad de perfusión» y la Tabla 6).

Tabla 2: Dosis recomendada de Rybrevant cada 2 semanas

Peso corporal en el momento de referencia ^a	Dosis de Rybrevant	Calendario	Número de viales de Rybrevant 350 mg/7 ml
Menos de 80 kg	1 050 mg	Semanal (total de 4 dosis) de la semana 1 a la semana 4 - Semana 1 – perfusión dividida entre el día 1 y el día 2 - Semanas 2 a 4 – perfusión el día 1	3
		Cada 2 semanas de la semana 5 en adelante	

Mayor o igual a 80 kg	1 400 mg	Semanal (total de 4 dosis) desde la semana 1 a la semana 4 - Semana 1 – perfusión dividida entre el día 1 y el día 2 - Semana 2 a 4 – perfusión el día 1	4
		Cada 2 semanas desde la semana 5 en adelante	

^a No se requieren ajustes de la dosis en caso de variaciones de peso corporal posteriores.

Cuando se administra en combinación con lazertinib, se recomienda administrar Rybrevant en cualquier momento después de lazertinib si se administra el mismo día. Consulte la sección 4.2 de la ficha técnica de lazertinib para obtener información sobre la dosis recomendada de lazertinib.

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rybrevant hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis planificada, la dosis se debe administrar lo antes posible y la pauta posológica se debe ajustar en consecuencia, manteniendo el intervalo de tratamiento.

Modificación de la dosis

La administración de dosis se debe interrumpir en caso de reacciones adversas de grado 3 o 4 hasta que la reacción adversa se resuelva hasta un nivel $\leq$ grado 1 o el momento de referencia. Si la interrupción es de 7 días o menos, reinicie la administración con la dosis inicial. Si la interrupción es superior a 7 días, se recomienda reiniciar con una dosis reducida tal como se presenta en la Tabla 3. Véanse también en la Tabla 3 las modificaciones de dosis específicas para determinadas reacciones adversas.

Si se utiliza en combinación con lazertinib, consulte la sección 4.2 de la ficha técnica de lazertinib para obtener información sobre las modificaciones de dosis.

Tabla 3 Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas

Dosis a la que ocurrió la reacción adversa	Dosis tras la 1ª interrupción por reacción adversa	Dosis tras la 2ª interrupción por reacción adversa	Dosis tras la 3ª interrupción por reacción adversa
1 050 mg	700 mg	350 mg	Discontinuar Rybrevant
1 400 mg	1 050 mg	700 mg	
1 750 mg	1 400 mg	1 050 mg	
2 100 mg	1 750 mg	1 400 mg	

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se debe interrumpir la perfusión al primer signo de RRP. Se deben administrar medicamentos de apoyo adicionales (por ejemplo, glucocorticoides, antihistamínicos, antipiréticos y antieméticos) según esté clínicamente indicado (ver sección 4.4).

- Grado 1-3 (leve-grave): tras la recuperación de los síntomas, reanudar la perfusión al 50 % de la velocidad anterior. Si no hay síntomas adicionales, la velocidad se puede aumentar según la velocidad de perfusión recomendada (ver Tablas 5 y 6). Se deben administrar los medicamentos concomitantes en la siguiente dosis (incluida dexametasona (20 mg) o equivalente (ver Tabla 4).
- Grado 3 o grado 4 recurrente (potencialmente mortal): Suspender permanentemente Rybrevant.

Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante con lazertinib

Al inicio del tratamiento, se deben administrar anticoagulantes profilácticos para prevenir acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib. De acuerdo con las guías clínicas, los pacientes deben recibir una dosis profiláctica de un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) o de una heparina de bajo peso molecular (HBPM). No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K.

En los casos de acontecimientos TEV asociados a inestabilidad clínica (p. ej., insuficiencia respiratoria o cardíaca), se debe suspender temporalmente la administración de ambos fármacos hasta que el paciente esté clínicamente estable. A partir de entonces, ambos medicamentos se pueden reanudar a la misma dosis. En caso de recidiva a pesar de una anticoagulación adecuada, se suspenderá el tratamiento con Rybrevant. El tratamiento puede continuar con lazertinib a la misma dosis.

Reacciones en la piel y en las uñas

Se debe indicar a los pacientes que limiten la exposición al sol durante el tratamiento con Rybrevant y durante los 2 meses posteriores al mismo. Se recomienda una crema emoliente sin alcohol para las zonas secas. Para más información sobre la profilaxis de las reacciones de la piel y las uñas, consulte la sección 4.4. Si el paciente desarrolla una reacción cutánea o ungueal de grado 1-2, se debe iniciar un tratamiento sintomático; si no hay mejoría después de 2 semanas, se debe considerar la reducción de la dosis en caso de erupción cutánea persistente de grado 2 (ver Tabla 3). Si el paciente desarrolla una reacción cutánea o ungueal de grado 3, se debe iniciar un tratamiento sintomático y considerar la interrupción de Rybrevant hasta que la reacción adversa mejore. Tras la recuperación de la reacción cutánea o ungueal a $\leq$ grado 2, Rybrevant se debe reanudar a una dosis reducida. Si el paciente desarrolla reacciones cutáneas de grado 4, suspender definitivamente Rybrevant (ver sección 4.4).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se debe interrumpir Rybrevant si hay sospecha de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI (neumonitis). Si se confirma que el paciente padece EPI o una reacción adversa similar a la EPI (p. ej., neumonitis), suspender definitivamente Rybrevant (ver sección 4.4).

Medicamentos concomitantes recomendados

Antes de la perfusión (días 1 y 2 de la semana 1), se deben administrar antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides para reducir el riesgo de RRP (ver Tabla 4). Para las dosis posteriores, se requiere la administración de antihistamínicos y antipiréticos. Se debe reiniciar el tratamiento con glucocorticoides después de interrupciones de dosis prolongadas. Se deben administrar antieméticos según sea necesario.

Tabla 4: Pauta posológica de la medicación pre-perfusional

Pre-perfusional	Dosis	Vía de administración	Intervalo de administración recomendado antes de la administración de Rybrevant
Antihistamínico *	Difenhidramina (de 25 a 50 mg) o equivalente	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Antipirético *	Paracetamol/Acetaminofeno (de 650 a 1 000 mg)	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Glucocorticoide[‡]	Dexametasona (20 mg) o equivalente	Intravenosa	De 60 a 120 minutos
Glucocorticoide⁺	Dexametasona (10 mg) o equivalente	Intravenosa	De 45 a 60 minutos

* Requerido en todas las dosis.

[‡] Requerido en la dosis inicial (día 1 de la semana 1) o en la siguiente dosis posterior en caso de RRP.

⁺ Requerido en la segunda dosis (día 2 de la semana 1); opcional para las dosis posteriores.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No existe un uso relevante de amivantamab en la población pediátrica para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de amivantamab en pacientes con insuficiencia renal. Sobre la base de los análisis farmacocinéticos (PK) de la población, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que amivantamab no se ha estudiado en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Si se inicia el tratamiento, se debe supervisar a los pacientes para detectar reacciones adversas que requieran modificaciones de la dosis según las recomendaciones anteriores.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de amivantamab en pacientes con insuficiencia hepática. Sobre la base de los análisis PK de la población, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, ya que amivantamab no se ha estudiado en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Si se inicia el tratamiento, se debe supervisar a los pacientes para detectar reacciones adversas que requieran modificaciones de la dosis según las recomendaciones anteriores.

Forma de administración

Rybrevent se administra por vía intravenosa. Se administra en perfusión intravenosa tras su dilución con una solución estéril de glucosa al 5 % o en una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). Rybrevent se debe administrar junto con una filtración en línea.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Velocidad de perfusión

Después de la dilución, la perfusión se debe administrar por vía intravenosa a las velocidades de perfusión que se presentan en la Tabla 5 o 6 a continuación. Debido a la frecuencia de las RRP en la primera dosis, amivantamab se debe infundir por vía intravenosa periférica en la Semana 1 y en la Semana 2; la perfusión por vía venosa central se puede administrar en las semanas siguientes cuando el riesgo de RRP sea menor (ver sección 6.6). Se recomienda que la primera dosis se prepare lo más cerca posible del momento de la administración para maximizar la probabilidad de completar la perfusión en caso de RRP.

Tabla 5: Velocidad de perfusión para la administración de Rybrevent cada 3 semanas

Peso corporal inferior a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 ml)	Velocidad inicial de perfusión	Velocidad posterior de perfusión [†]
Semana 1 (perfusión de dosis dividida)			
Día 1 de la semana 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Día 2 de la semana 1	1 050 mg	33 ml/h	50 ml/h
Semana 2	1 400 mg	65 ml/h	
Semana 3	1 400 mg	85 ml/h	
Semana 4	1 400 mg	125 ml/h	
Semanas siguientes*	1 750 mg	125 ml/h	
Peso corporal mayor o igual a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 ml)	Velocidad inicial de perfusión	Velocidad posterior de perfusión [†]
Semana 1 (perfusión de dosis dividida)			
Día 1 de la semana 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Día 2 de la semana 1	1 400 mg	25 ml/h	50 ml/h
Semana 2	1 750 mg	65 ml/h	
Semana 3	1 750 mg	85 ml/h	
Semana 4	1 750 mg	125 ml/h	
Semanas siguientes*	2 100 mg	125 ml/h	

* A partir de la semana 7, los pacientes reciben una dosis cada 3 semanas.

† Incrementar la velocidad inicial de perfusión hasta la velocidad posterior de perfusión después de 2 horas en ausencia de reacciones relacionadas con la perfusión.

Tabla 6: Velocidad de perfusión para la administración de Rybrevant cada 2 semanas

Peso corporal inferior a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 ml)	Velocidad inicial de perfusión	Velocidad posterior de perfusión [‡]
Semana 1 (perfusión de dosis dividida)			
Día 1 de la Semana 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Día 2 de la Semana 1	700 mg	50 ml/h	75 ml/h
Semana 2	1 050 mg	85 ml/h	
Semanas siguientes*	1 050 mg	125 ml/h	
Peso corporal mayor o igual a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 ml)	Velocidad inicial de perfusión	Velocidad posterior de perfusión [‡]
Semana 1 (perfusión de dosis dividida)			
Día 1 de la Semana 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Día 2 de la Semana 1	1 050 mg	35 ml/h	50 ml/h
Semana 2	1 400 mg	65 ml/h	
Semana 3	1 400 mg	85 ml/h	
Semanas siguientes*	1 400 mg	125 ml/h	

* Después de la Semana 5, los pacientes reciben una dosis cada 2 semanas.

‡ Incrementar la velocidad inicial de perfusión hasta la velocidad posterior de perfusión después de 2 horas en ausencia de RRP.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Con frecuencia se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes tratados con amivantamab (ver sección 4.8).

Antes de la perfusión inicial (Semana 1), se deben administrar antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides para reducir el riesgo de RRP. Para las dosis posteriores, se deben administrar antihistamínicos y antipiréticos. La perfusión inicial se debe administrar en dosis divididas en el Día 1 y 2 de la Semana 1.

Los pacientes deben ser tratados en un entorno con el soporte médico adecuado para tratar las RRP. Las perfusiones se deben interrumpir al primer signo de RRP de cualquier gravedad y los medicamentos posteriores a la perfusión se deben administrar según las indicaciones clínicas. Tras la resolución de los síntomas, la perfusión se debe reanudar al 50 % de la velocidad anterior. En el caso de RRP recurrentes de grado 3 o 4, Rybrevant debe ser suspendido permanentemente (ver sección 4.2).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI (p. ej., neumonitis) en pacientes tratados con amivantamab, incluidos acontecimientos mortales (ver sección 4.8). Se debe supervisar a los pacientes para detectar síntomas indicativos de EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre). Si se desarrollan síntomas, el tratamiento con Rybrevant se debe interrumpir hasta que se investiguen estos síntomas. La sospecha de EPI o reacciones adversas similares a la EPI se debe evaluar y se debe iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario. Rybrevant se debe suspender permanentemente en pacientes con EPI confirmada o reacciones adversas similares a la EPI (ver sección 4.2).

Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante con lazertinib

En pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib, se han notificado acontecimientos TEV, como trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), incluidos episodios mortales (ver sección 4.8). Los acontecimientos TEV se produjeron principalmente en los cuatro primeros meses de tratamiento. Se deben utilizar anticoagulantes profilácticos durante los cuatro primeros meses de tratamiento para prevenir los episodios TEV. De conformidad con las guías clínicas, los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) o una heparina de bajo peso molecular (HBPM). No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K.

Se deben vigilar los signos y síntomas de los acontecimientos TEV. Los pacientes con acontecimientos TEV deben recibir tratamiento con anticoagulantes conforme a las indicaciones clínicas. Si se producen acontecimientos TEV asociados a inestabilidad clínica, el tratamiento se suspenderá hasta que el paciente se encuentre clínicamente estable. Posteriormente, se puede reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis.

En caso de recidiva a pesar de un tratamiento adecuado con anticoagulantes, se debe suspender el tratamiento con Rybrevant. Se puede continuar el tratamiento con lazertinib a la misma dosis (ver sección 4.2).

Reacciones en la piel y en las uñas

En pacientes tratados con amivantamab se han producido erupciones cutáneas (incluida la dermatitis acneiforme), prurito y sequedad de la piel (ver sección 4.8). Se debe instruir a los pacientes para que limiten la exposición al sol durante el tratamiento con Rybrevant y durante los dos meses siguientes. Se aconseja la utilización de ropa protectora y de protectores solares de amplio espectro UVA/UVB. Se recomienda una crema emoliente sin alcohol para las zonas secas. Se debe considerar el uso de un método profiláctico para prevenir las erupciones cutáneas. Esto incluye el tratamiento profiláctico con un antibiótico oral (p. ej., doxiciclina o minociclina, 100 mg dos veces al día) a partir del día 1 durante las primeras 12 semanas de tratamiento y una vez finalizado el tratamiento antibiótico oral, loción antibiótica tópica en el cuero cabelludo (p. ej., clindamicina al 1 %) durante los siguientes 9 meses de tratamiento. Se debe considerar el uso de crema hidratante no comedógena en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y solución de clorhexidina para lavarse las manos y los pies desde el día 1 y continuarlo los 12 primeros meses de tratamiento.

Se recomienda tener prescripciones disponibles para antibióticos tópicos y/u orales y corticosteroides tópicos en el momento de la administración inicial para minimizar cualquier retraso en el tratamiento reactivo en caso de que aparezca una erupción a pesar del tratamiento profiláctico. Si se producen reacciones cutáneas, se deben administrar corticoides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales. En caso de acontecimientos de grado 3 o de grado 2 mal tolerados, también se deben administrar antibióticos sistémicos y esteroides orales. Los pacientes que presenten una erupción grave de aspecto o distribución atípicos o que no mejoren en el plazo de 2 semanas deben ser derivados rápidamente a un dermatólogo. Se debe reducir, interrumpir o suspender permanentemente la dosis de Rybrevant, en función de la gravedad (ver sección 4.2).

Se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET). El tratamiento con este medicamento se debe interrumpir si se confirma la presencia de NET.

Trastornos oculares

Se produjeron trastornos oculares, incluida queratitis, en pacientes tratados con amivantamab (ver sección 4.8). Los pacientes que presenten un empeoramiento de los síntomas oculares deben ser derivados rápidamente a un oftalmólogo y deben suspender el uso de lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas. Para las modificaciones de la dosis en los trastornos oculares de grado 3 o 4, ver sección 4.2.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Este medicamento se puede diluir en una solución para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). Esto hay que tenerlo en cuenta en el caso de pacientes que siguen una dieta en la que se controla el sodio (ver sección 6.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas. Al tratarse de un anticuerpo monoclonal IgG1, es poco probable que las vías principales de eliminación de amivantamab intacto sean la excreción renal o el metabolismo hepático mediado por enzimas. Por ello, no se espera que las variaciones en las enzimas que metabolizan los fármacos afecten a la eliminación de amivantamab. Debido a la alta afinidad con un epítipo único en el EGFR y MET, no se prevé que amivantamab altere las enzimas que metabolizan los fármacos.

Vacunas

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas en pacientes que usan amivantamab. No se deben administrar vacunas vivas o vivas atenuadas mientras los pacientes estén usando amivantamab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con amivantamab y durante los 3 meses siguientes a su finalización.

Embarazo

No existen datos en humanos para evaluar el riesgo del uso de amivantamab durante el embarazo. No se han realizado estudios de reproducción en animales para informar sobre el riesgo asociado al fármaco. La administración de moléculas inhibitoras de EGFR y MET en animales preñados dio lugar a un aumento de la incidencia de alteraciones del desarrollo embrionario, de la letalidad para el embrión y de abortos. Por lo tanto, basándose en su mecanismo de acción y en los hallazgos en modelos animales, amivantamab podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Amivantamab no se debe administrar durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento de la mujer supera los posibles riesgos para el feto. Si la paciente se queda embarazada mientras se le administra este medicamento, debe ser informada del posible riesgo para el feto (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si amivantamab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna en los primeros días después del parto, y que su concentración disminuye hasta niveles bajos poco después. Durante este breve periodo justo después del parto, no se puede excluir el riesgo en el lactante, aunque es probable que las IgG se degraden en el tubo gastrointestinal del lactante y no se absorban. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con amivantamab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de amivantamab sobre la fertilidad humana. No se han evaluado los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en estudios realizados en animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rybrevant puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por favor, ver la sección 4.8 (p. ej., mareo, fatiga, alteración visual). Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento, incluidas las reacciones adversas relacionadas con la visión, que afecten a su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que el efecto desaparezca.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el conjunto de datos de amivantamab como monoterapia (N = 380), las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron erupción cutánea (76 %), reacciones relacionadas con la perfusión (67 %), toxicidad ungueal (47 %), hipoalbuminemia (31 %), edema (26 %), fatiga (26 %), estomatitis (24 %), náuseas (23 %), y estreñimiento (23 %). Las reacciones adversas graves incluyeron EPI (1,3 %), RRP (1,1 %) y erupción cutánea (1,1 %). El tres por ciento de los pacientes interrumpieron definitivamente la administración de Rybrevant debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron RRP (1,1 %), EPI (0,5 %) y toxicidad ungueal (0,5 %).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 7 resume las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron amivantamab en monoterapia.

Los datos reflejan la exposición a amivantamab en 380 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de quimioterapia basada en platino. Los pacientes recibieron amivantamab 1 050 mg (para pacientes < 80 kg) o 1 400 mg (para pacientes ≥ 80 kg). La mediana de la exposición a amivantamab fue de 4,1 meses (intervalo: entre 0,0 y 39,7 meses).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes tratados con amivantamab en monoterapia

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Reacción adversa			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipoalbuminemia* (ver sección 5.1)	Muy frecuentes	31	2 [†]
Apetito disminuido		16	0,5 [†]
Hipocalcemia		10	0,3 [†]
Hipopotasemia	Frecuente	9	2
Hipomagnesemia		8	0
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo*	Muy frecuentes	13	0,3 [†]
Trastornos oculares			
Alteración visual*	Frecuentes	3	0
Crecimiento de las pestañas*		1	0
Otros trastornos oculares*		6	0
Queratitis	Poco frecuentes	0,5	0
Uveítis		0,3	0

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuentes	3	0,5 [†]
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	11	2 [†]
Estomatitis*		24	0,5 [†]
Náuseas		23	0,5 [†]
Estreñimiento		23	0
Vómitos		12	0,5 [†]
Dolor Abdominal*	Frecuentes	9	0,8 [†]
Hemorroides		3,7	0
Trastornos hepato biliares			
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuentes	15	2
Aspartato aminotransferasa elevada		13	1
Fosfatasa alcalina en sangre elevada		12	0,5 [†]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción*	Muy frecuentes	76	3 [†]
Toxicidad ungueal*		47	2 [†]
Piel seca*		19	0
Prurito		18	0
Necrólisis epidérmica tóxica	Poco frecuentes	0,3	0,3 [†]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia	Muy frecuentes	11	0,3 [†]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema*	Muy frecuentes	26	0,8 [†]
Fatiga*		26	0,8 [†]
Pirexia		11	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes	67	2

* Términos agrupados

† Eventos solo de grado 3

Resumen del perfil de seguridad

En el conjunto de datos de amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed (N = 301), las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron erupción cutánea (83 %), neutropenia (57 %), toxicidad ungueal (53 %), reacciones relacionadas con la perfusión (51 %), fatiga (43 %), estomatitis (39 %), náuseas (43 %), trombocitopenia (40 %), estreñimiento (40 %), edema (40 %), apetito disminuido (33 %), hipoalbuminemia (32 %), alanina aminotransferasa elevada (26 %), aspartato aminotransferasa elevada (23 %), vómitos (22 %) e hipopotasemia (20 %). Las reacciones adversas graves incluyeron erupción cutánea (2,7 %), tromboembolismo venoso (2,3 %) trombocitopenia (2,3 %) y EPI (2,0 %). El ocho por ciento de los pacientes interrumpieron definitivamente la administración de Rybrevant debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento de Rybrevant fueron RRP (2,7 %), erupción cutánea (2,3 %), EPI (2,3 %) y toxicidad ungueal (1,0 %).

La tabla 8 resume las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron amivantamab en combinación con quimioterapia.

Los datos reflejan la exposición a amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed en 301 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico. Los pacientes recibieron amivantamab 1 400 mg (para pacientes < 80 kg) o 1 750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) semanalmente durante 4 semanas. Desde la semana 7, los pacientes recibieron amivantamab 1 750 mg (para pacientes < 80 kg) o 2 100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) cada 3 semanas. La mediana de la exposición a amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed fue de 7,7 meses (intervalo: entre 0,0 y 28,1 meses).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: 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 $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 8: Reacciones adversas en pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Reacción adversa			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	Muy frecuentes	57	39
Trombocitopenia		40	12
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Apetito disminuido	Muy frecuentes	33	1,3
Hipoalbuminemia*		32	3,7
Hipopotasemia		20	6,6
Hipomagnesemia		13	1,3
Hipocalcemia		12	1,0
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo*	Frecuentes	10	0,3
Trastornos vasculares			
Tromboembolismo venoso*	Muy frecuentes	14	3,0
Trastornos oculares			
Otros trastornos oculares*	Frecuentes	7,3	0
Alteración visual*		3,0	0
Crecimiento de las pestañas	Poco frecuentes	0,3	0
Queratitis		0,3	0
Uveítis		0,3	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuentes	2,3	1,7
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	Muy frecuentes	43	1,0
Estreñimiento		40	0,3
Estomatitis*		39	3,0
Vómitos		22	2,0
Diarrea		19	2,3
Dolor abdominal*	Frecuentes	11	0,3
Hemorroides		9,3	0,7
Trastornos hepatobiliares			
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuentes	26	4,3
Aspartato aminotransferasa elevada		23	0,7
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	Frecuentes	10	0,3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción*	Muy frecuentes	83	14
Toxicidad ungüeal*		53	4,3
Piel seca*		16	0
Prurito		10	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia	Frecuentes	5,0	0,7

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga*	Muy frecuentes	43	4,7
Edema*		40	1,3
Pirexia		14	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes	51	3,0

* Términos agrupados

Resumen del perfil de seguridad

En el conjunto de datos de amivantamab en combinación con lazertinib (N=421), las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron erupción cutánea (89 %), toxicidad ungüal (71 %), reacciones relacionadas con la perfusión (63 %), hipoalbuminemia (48 %), hepatotoxicidad (47 %), edema (47 %), estomatitis (43 %), tromboembolismo venoso (37 %), parestesia (lazertinib) (34 %), fatiga (32 %), diarrea (29 %), estreñimiento (29 %), piel seca (26 %), prurito (24 %), apetito disminuido (24 %), hipocalcemia (21 %), náuseas (21 %) y otros trastornos oculares (21 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes incluyeron tromboembolismo venoso (11 %), neumonía (4,0 %), erupción cutánea (3,1 %), EPI/neumonitis (2,9 %), hepatotoxicidad (2,4 %), COVID-19 (2,4 %), y RRP y derrame pleural (2,1 %). El 23 % de los pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento con Rybrevant debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión definitiva de Rybrevant fueron erupción cutánea (5,5 %), reacciones relacionadas con la perfusión (4,5 %), toxicidad ungüal (3,6 %), EPI (2,9 %) y TEV (2,9 %).

En la tabla 9 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron amivantamab en combinación con lazertinib.

Los datos reflejan la exposición a amivantamab en combinación con lazertinib en 421 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico. Los pacientes recibieron 1 050 mg (para pacientes < 80 kg) o 1 400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) de amivantamab una vez por semana durante 4 semanas y después, cada 2 semanas. La mediana de exposición al tratamiento del estudio en el grupo de combinación de amivantamab y lazertinib fue de 18,5 meses (intervalo: de 0,2 a 31,4 meses).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes: (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 9: Reacciones adversas de amivantamab en pacientes que recibieron amivantamab en combinación con lazertinib

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Reacción adversa			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipoalbuminemia*	Muy frecuentes	48	5
Apetito disminuido		24	1,0
Hipocalcemia		21	2,1
Hipopotasemia		14	3,1
Hipomagnesemia	Frecuentes	5,0	0
Trastornos del sistema nervioso			
Parestesia* ‡	Muy frecuentes	34	1,7
Mareo*		13	0
Trastornos vasculares			
Tromboembolismo venoso*	Muy frecuentes	37	11

Trastornos oculares			
Otros trastornos oculares*	Muy frecuentes	21	0,5
Alteración visual*	Frecuentes	4,5	0
Queratitis		2,6	0,5
Crecimiento de las pestañas*		1,9	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis*	Frecuentes	3,1	1,2
Trastornos gastrointestinales			
Estomatitis*	Muy frecuentes	43	2,4
Diarrea		29	2,1
Estreñimiento		29	0
Náuseas		21	1,2
Vómitos		12	0,5
Dolor abdominal*		11	0
Hemorroides	Frecuentes	10	0,2
Trastornos hepatobiliares			
Hepatotoxicidad†	Muy frecuentes	47	9
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea*	Muy frecuentes	89	27
Toxicidad ungueal*		71	11
Piel seca *		26	1,0
Prurito		24	0,5
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuentes	6	0,2
Urticaria		1,2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	Muy frecuentes	17	0,5
Mialgia		13	0,7
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema*	Muy frecuentes	47	2,9
Fatiga*		32	3,8
Pirexia		12	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes	63	6

* términos agrupados

‡ Evaluado como RAM únicamente para lazertinib.

† Los acontecimientos más frecuentes incluyeron ALT elevada (36 %), AST elevada (29 %) y fosfatasa alcalina en sangre aumentada (12 %).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

En pacientes tratados con amivantamab en monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 67 %. El 98 % de las RRP fueron de grado 1-2. El 99 % de las RRP se produjeron en la primera perfusión, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 60 minutos, y la mayoría se produjeron en las 2 horas siguientes al inicio de la perfusión. Los signos y síntomas más frecuentes son escalofríos, disnea, náuseas, rubefacción, molestias torácicas y vómitos (ver sección 4.4).

En pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 50 % de los pacientes. Más del 94 % de las RRP fueron de grado 1-2. La mayoría de las RRP se produjeron en la primera perfusión, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 60 minutos (rango de 0 a 7 horas), y la mayoría se produjeron en las 2 horas siguientes al inicio de la perfusión. Ocasionalmente, se puede producir una RRP al reiniciar el tratamiento con amivantamab después de una interrupción prolongada de la administración de más de 6 semanas.

En pacientes tratados con amivantamab en combinación con lazertinib, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 63 % de los pacientes. El 94 % de las RRP fueron de grado 1-2. La mayoría de las RRP se produjeron en la primera perfusión con una mediana de tiempo hasta la aparición de 1 hora, y la mayoría se produjeron en las 2 horas siguientes al inicio de la perfusión. Los signos y síntomas más frecuentes incluyen escalofríos, disnea, náuseas, rubefacción, molestias en el pecho y vómitos (ver sección 4.4)

Ocasionalmente se puede producir una RRP al reiniciar la administración de amivantamab tras interrupciones prolongadas de la administración de más de 6 semanas.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial o reacciones adversas similares a la EPI con el uso de amivantamab, así como con otros inhibidores del EGFR. Se notificó enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis en el 2,6 % de los pacientes tratados con amivantamab en monoterapia, el 2,3 % de los pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed y el 3,1 % de los pacientes tratados con amivantamab en combinación con lazertinib, incluyendo 1 (0,2 %) caso mortal. Fueron excluidos del estudio clínico los pacientes con antecedentes médicos de EPI, EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que requiriera tratamiento con esteroides o cualquier evidencia de EPI clínicamente activa (ver sección 4.4).

Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante con lazertinib

Cuando se administró Rybrevant en combinación con lazertinib, se notificaron acontecimientos TEV, incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), en el 37 % de los 421 pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con acontecimientos de grado 3-4 en el 11 % de los pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib, y muertes ocurridas en el 0,5 % de los pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib. Para ver información sobre anticoagulantes profilácticos y el tratamiento de acontecimientos TEV, ver las secciones 4.2 y 4.4.

En los pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib, la mediana de tiempo hasta la primera aparición de un episodio TEV fue de 84 días. Los acontecimientos TEV llevaron a la suspensión definitiva del tratamiento con Rybrevant en el 2,9 % de los pacientes.

Reacciones en la piel y en las uñas

En el 76 % de los pacientes tratados con amivantamab solo se han producido erupciones cutáneas (incluida la dermatitis acneiforme), prurito y sequedad de la piel. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con erupciones de grado 3 en el 3 % de los pacientes. En el 0,3 % de los pacientes se produjeron erupciones que obligaron a interrumpir el uso de amivantamab. La erupción generalmente se desarrolló dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 14 días. Se produjo toxicidad en las uñas en pacientes tratados con amivantamab. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1 o 2, con toxicidad en las uñas de grado 3 en el 1,8 % de los pacientes.

En el 83 % de los pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed se han producido erupciones cutáneas (incluida la dermatitis acneiforme). La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con erupciones de grado 3 en el 14 % de los pacientes. En el 2,3 % de los pacientes se produjeron erupciones que obligaron a interrumpir el uso de amivantamab. La erupción generalmente se desarrolló dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 14 días. Se produjo toxicidad en las uñas en pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1 o 2, con toxicidad en las uñas de grado 3 en el 4,3 % de los pacientes (ver sección 4.4).

Se produjo erupción cutánea (incluida dermatitis acneiforme), en el 89 % de los pacientes tratados con amivantamab en combinación con lazertinib. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con episodios de erupción cutánea de grado 3 en el 27 % de los pacientes. En el 5,5 % de los pacientes se produjeron erupciones cutáneas que motivaron la suspensión definitiva del tratamiento con amivantamab. La erupción cutánea generalmente se desarrolló dentro de las primeras 4 semanas de

tratamiento, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 14 días. Se produjo toxicidad ungual en pacientes tratados con amivantamab en combinación con lazertinib. La mayoría de los episodios fueron de grado 1 o 2, con episodios de toxicidad ungual de grado 3 en el 11 % de los pacientes (ver sección 4.4).

Trastornos oculares

En el 9 % de los pacientes tratados con amivantamab solo se produjeron trastornos oculares, incluida la queratitis (0,5 %). Otras reacciones adversas notificadas incluyeron el crecimiento de las pestañas, la alteración visual y otros trastornos oculares. Todos los acontecimientos fueron de grado 1-2.

En el 11 % de los pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed se produjeron trastornos oculares, incluida la queratitis (0,3 %). Otras reacciones adversas notificadas incluyeron el crecimiento de las pestañas, la alteración visual, la uveítis y otros trastornos oculares. Todos los acontecimientos fueron de grado 1-2 (ver sección 4.4).

Se produjeron trastornos oculares, incluida la queratitis (2,6 %) en pacientes tratados con amivantamab en combinación con lazertinib. Otras reacciones adversas notificadas incluyeron el crecimiento de las pestañas, alteraciones visuales y otros trastornos oculares. La mayoría de los episodios fueron de grado 1-2 (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Hay pocos datos clínicos sobre el uso de amivantamab en pacientes de 75 años o mayores (ver sección 5.1). No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad entre los pacientes que tenían ≥ 65 años y los pacientes < 65 años de edad.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. En estudios clínicos de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tratados con amivantamab, 4 de los 1 862 (0,2 %) pacientes tratados con Rybrevant y evaluables para presencia de anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) tuvieron un resultado positivo en los anticuerpos anti-amivantamab derivados del tratamiento. No hubo evidencia de una alteración del perfil farmacocinético, de eficacia o de seguridad debido a los anticuerpos anti-amivantamab.

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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima tolerada en un estudio clínico en el que los pacientes recibieron hasta 2 100 mg administrados por vía intravenosa. No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de amivantamab. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Rybrevant, se debe vigilar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de acontecimientos adversos y se deben instituir inmediatamente las medidas generales de apoyo adecuadas hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, código ATC: L01FX18.

Mecanismo de acción

Amivantamab es un anticuerpo bajo en fucosa, totalmente humano, biespecífico dirigido frente a EGFR y MET basado en una IgG1 con actividad inmunodirigida que se dirige a los tumores con mutaciones activadoras del EGFR, como las deleciones del exón 19, las mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 y las inserciones en el exón 20. Amivantamab se une a los dominios extracelulares de EGFR y MET.

Amivantamab interrumpe las funciones de señalización del EGFR y MET mediante el bloqueo de la unión del ligando y el aumento de la degradación del EGFR y MET, impidiendo así el crecimiento y la progresión tumoral. La presencia de EGFR y MET en la superficie de las células tumorales también permite dirigirse a estas células para que sean destruidas por células inmunitarias, como los linfocitos citolíticos naturales y los macrófagos, a través de los mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y de trogocitosis, respectivamente.

Efectos farmacodinámicos

Albúmina

Amivantamab disminuyó la concentración de albúmina sérica, un efecto farmacodinámico de la inhibición de MET, normalmente durante las primeras 8 semanas (ver sección 4.8); posteriormente, la concentración de albúmina se estabilizó durante el resto del tratamiento con amivantamab.

Eficacia clínica y seguridad

CPNM no tratado previamente con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) es un estudio aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico de fase III para evaluar la eficacia y la seguridad de Rybrevant en combinación con lazertinib comparado con osimertinib en monoterapia en el tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR no susceptible de tratamiento curativo. Las muestras de los pacientes debían tener una de las dos mutaciones del EGFR frecuentes (mutación de deleción en el exón 19 o mutación de sustitución L858R en el exón 21), detectadas en un análisis local. Las muestras de tejido tumoral (94 %), y/o plasma (6 %) de todos los pacientes se analizaron a nivel local para determinar el estado de la mutación de deleción en el exón 19 y/o la mutación de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 65 % y secuenciación de nueva generación (NGS) en el 35 % de los pacientes.

Se aleatorizó en total a 1 074 pacientes (2:2:1) para recibir Rybrevant en combinación con lazertinib, monoterapia con osimertinib o monoterapia con lazertinib hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se administró Rybrevant por vía intravenosa en dosis de 1 050 mg (para pacientes < 80 kg) o 1 400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y cada 2 semanas a partir de la semana 5. Se administró lazertinib en dosis de 240 mg una vez al día por vía oral. Se administró osimertinib en dosis de 80 mg una vez al día por vía oral. La aleatorización se estratificó por tipo de mutación del EGFR (deleción en el exón 19 o L858R en el exón 21), raza (asiática o no asiática), y antecedentes de metástasis cerebrales (sí o no).

Las características demográficas y de la enfermedad al inicio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 63 (intervalo: 25–88) años; el 45 % de los pacientes tenían ≥ 65 años; el 62 % eran mujeres; el 59 % eran de raza asiática y el 38 % eran de raza blanca. El estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG) era 0 (34 %) o 1 (66 %); el 69 % de los pacientes no había fumado nunca; el 41 % de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebrales; y el 90 % de los pacientes tenía cáncer en estadio IV en el diagnóstico inicial. Con respecto al estado de mutación del EGFR, el 60 % eran mutaciones por deleción en el exón 19 y el 40 % eran mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.

Rybrevant en combinación con lazertinib demostró una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión (SLP) mediante la evaluación RCIE.

Con una mediana de seguimiento de aproximadamente 31 meses, el HR de SG actualizado fue (HR 0,77 IC del 95 %: 0,61, 0,96; $p=0,0185$). Esto no fue estadísticamente significativo en comparación con un nivel de significación bilateral de 0,00001.

Tabla 10: Resultados de eficacia en el estudio MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)
Supervivencia libre de progresión (SLP) ^a		
Número de acontecimientos	192 (45 %)	252 (59 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	23,7 (19,1, 27,7)	16,6 (14,8, 18,5)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	0,70 (0,58, 0,85); <i>p</i> =0,0002	
Supervivencia global (SG)		
Número de acontecimientos	142 (33 %)	177 (41 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	37,3 (32,5, NE)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i> ^b	0,77 (0,61, 0,96); <i>p</i> =0,0185	
Tasa de respuesta objetiva (TRO) ^{a,c}		
TRO % (IC del 95 %)	80 % (76 %, 84 %)	77 % (72 %, 81 %)
Duración de la respuesta (DR) ^{a,c}		
Mediana, meses (IC del 95 %)	25,8 (20,3, 33,9)	18.1 (14,8, 20,1)

RCIE = revisión central independiente enmascarada; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable.
 La fecha de corte de datos de los resultados de SLP fue el 11 de agosto de 2023 con una mediana de seguimiento de 22,0 meses. La fecha de corte de datos de los resultados de SG, DR y TRO fue el 13 de mayo de 2024 con una mediana de seguimiento de 31,3 meses.

^a RCIE de RECIST v1.1.

^b El valor de p se compara con un nivel de significación bilateral de 0,00001. Por lo tanto, los resultados de SG no son estadísticamente significativos según el último análisis provisional.

^c En base a respondedores confirmados.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con CPNM sin tratamiento previo según la evaluación RCIE

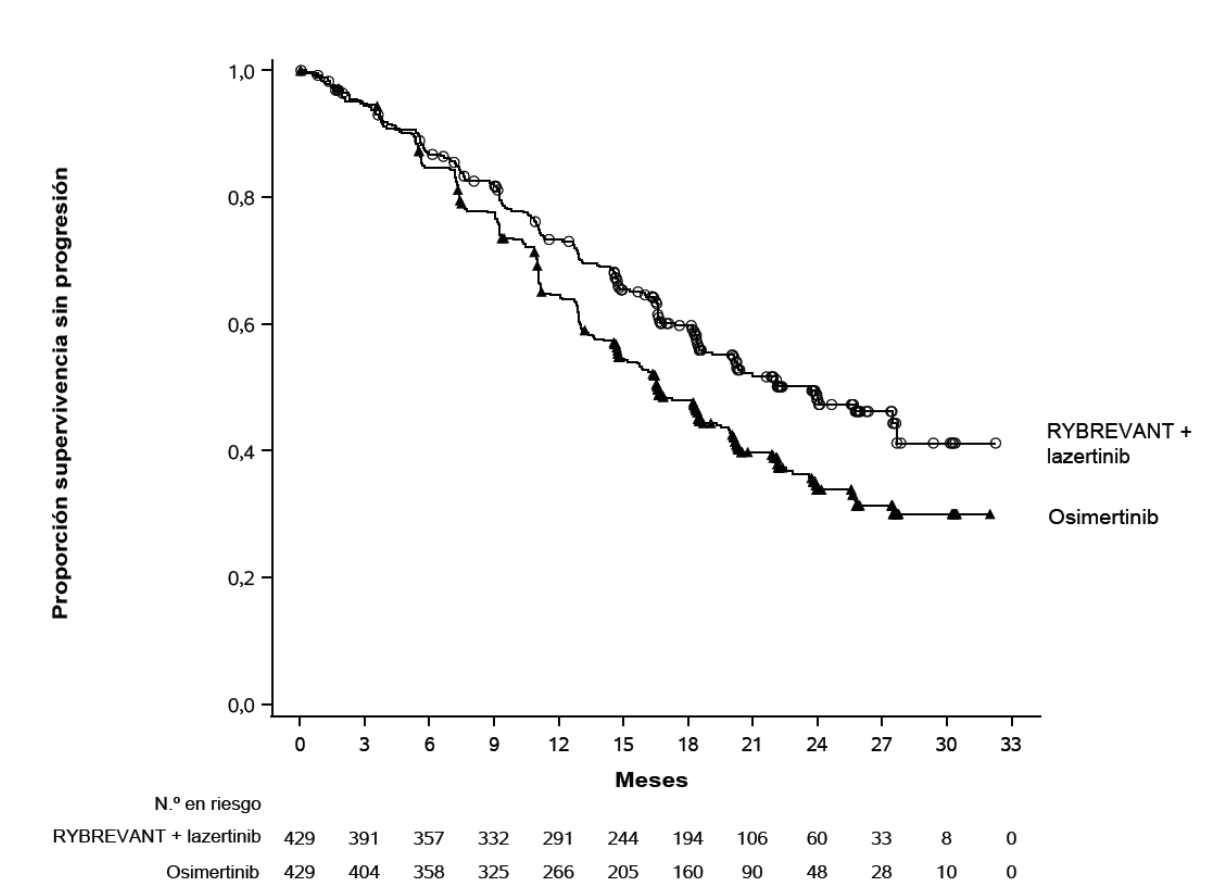
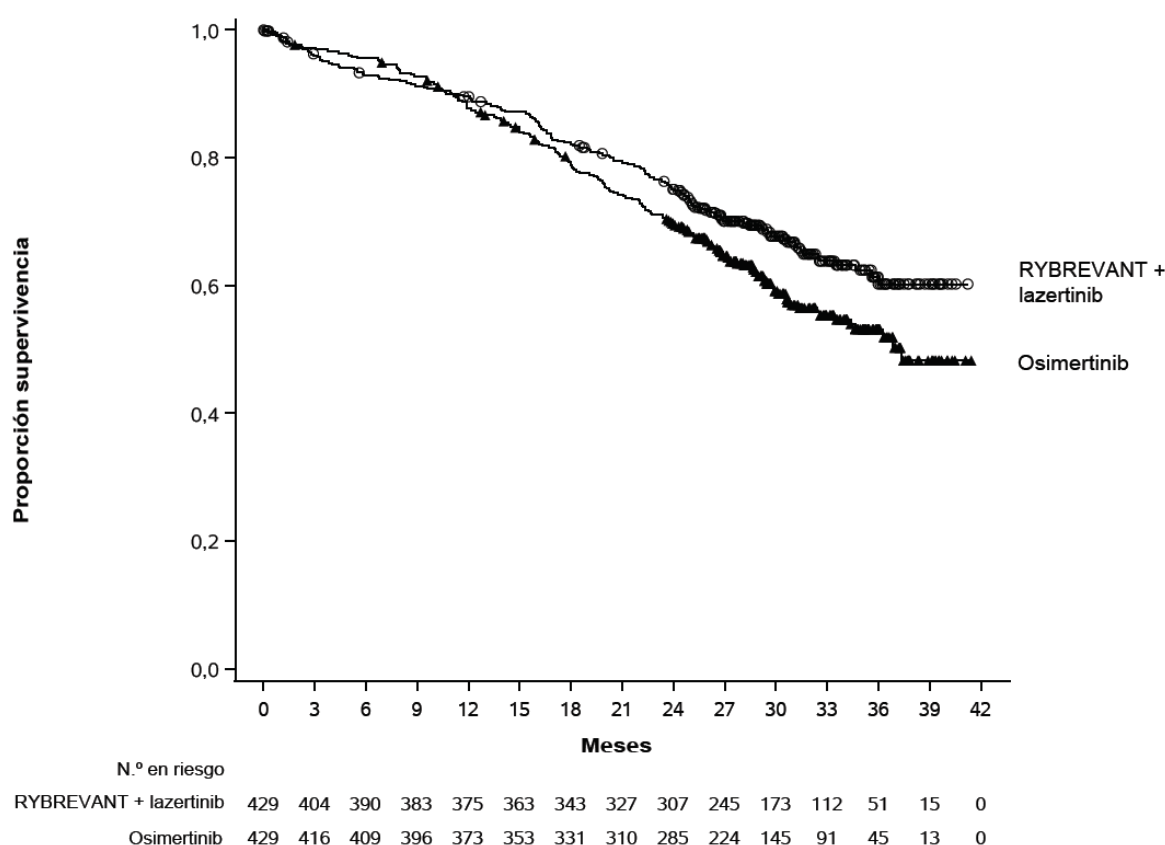


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con CPNM sin tratamiento previo



La TRO intracraneal y la DR por RCIE fueron variables preespecificadas en MARIPOSA. En el subconjunto de pacientes con lesiones intracraneales al inicio, la combinación de Rybrevant y lazertinib demostró una TRO intracraneal similar al control. Por protocolo, todos los pacientes del estudio MARIPOSA se sometieron a RM cerebrales en serie para evaluar la respuesta intracraneal y su duración. Los resultados se resumen en la tabla 11.

Tabla 11: TRO y DR intracraneal mediante evaluación RCIE en pacientes con lesiones intracraneales al inicio - MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (N=180)	Osimertinib (N=186)
Evaluación de la respuesta de los tumores intracraneales		
TRO intracraneal (RC+RP), % (IC del 95 %)	77 % (70 %, 83 %)	77 % (70 %, 82 %)
Respuesta completa	63 %	59 %
DR intracraneal		
Número de pacientes respondedores	139	144
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (21,4, NE)	24,4 (22,1, 31,2)

IC = intervalo de confianza;

NE = no estimable

Los resultados de TRO y DR intracraneal son de un corte de datos del 13 de mayo de 2024 con una mediana de seguimiento de 31,3 meses.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tratado previamente (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 es un estudio de fase III aleatorizado (2:2:1), abierto y multicéntrico en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR (el análisis de la mutación podía ser realizado en el momento del

diagnóstico de la enfermedad localmente avanzada o metastásica o después. El análisis no necesitaba ser repetido en el momento de entrada en el estudio una vez que la mutación EGFR ya había sido caracterizada) tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de tercera generación de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR. En el estudio se aleatorizaron un total de 657 pacientes, 263 de los cuales recibieron carboplatino y pemetrexed (CP), y 131 recibieron Rybrevant en combinación con carboplatino y pemetrexed (Rybrevant-CP). Adicionalmente, en un grupo separado del estudio, se aleatorizaron 263 pacientes para recibir Rybrevant en combinación con lazertinib, carboplatino y pemetrexed. Rybrevant se administró por vía intravenosa a razón de 1 400 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 1 750 mg (para los pacientes ≥ 80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y luego cada 3 semanas con una dosis de 1 750 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 2 100 mg (para los pacientes ≥ 80 kg) a partir de la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El carboplatino se administró por vía intravenosa a un área bajo la curva de concentración-tiempo de 5 mg/ml por minuto (AUC 5) una vez cada 3 semanas hasta un máximo de 12 semanas. Pemetrexed se administró por vía intravenosa en dosis de 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes se estratificaron según la línea de tratamiento con osimertinib (primera línea o segunda línea), las metástasis cerebrales previas (si o no) y la raza asiática (si o no).

La mediana de edad de los 394 pacientes aleatorizados al grupo de Rybrevant-CP o al grupo de CP, era de 62 años (intervalo: 31-85 años), con un 38 % de los pacientes ≥ 65 años; el 60 % eran mujeres, el 48 % eran asiáticos y el 46 % eran de raza blanca. El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era de 0 (40 %) o 1 (60 %); el 66 % no había fumado nunca; el 45 % tenía antecedentes de metástasis cerebrales y el 92 % tenía cáncer en estadio IV en el momento del diagnóstico inicial.

Rybrevant en combinación con carboplatino y pemetrexed demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con carboplatino y pemetrexed, con un HR de 0,48 (IC del 95 %: 0,36, 0,64; $p < 0,0001$). En el momento del segundo análisis provisional de la SG, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 18,6 meses para Rybrevant-CP y aproximadamente 17,8 meses para CP, el HR de la SG fue 0,73 (IC del 95 %: 0,54, 0,99; $p = 0,0386$). Esto no fue estadísticamente significativo (probado con un nivel de significancia prespecificado de 0,0142).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12: Resultados de eficacia en MARIPOSA-2

	Rybrevant+ carboplatino+ pemetrexed (N = 131)	carboplatino+ pemetrexed (N = 263)
Supervivencia libre de progresión (SLP) ^a		
Número de acontecimientos (%)	74 (57)	171 (65)
Mediana, meses (IC del 95 %)	6,3 (5,6, 8,4)	4,2 (4,0, 4,4)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	0,48 (0,36, 0,64); <i>p</i> < 0,0001	
Supervivencia global (SG)		
Número de acontecimientos (%)	65 (50)	143 (54)
Mediana, meses (IC del 95 %)	17,7 (16,0, 22,4)	15,3 (13,7, 16,8)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i> ^b	0,73 (0,54, 0,99); <i>p</i> = 0,0386	
Tasa de respuesta objetiva ^a		
TRO, % (IC del 95 %)	64 % (55 %, 72 %)	36 % (30 %, 42 %)
Razón de posibilidades (IC del 95 %), <i>valor de p</i>	3,10 (2,00, 4,80); <i>p</i> <0,0001	

Duración de la respuesta (DR)^a		
Mediana (IC del 95 %), meses	6,90 (5,52, NE)	5,55 (4,17, 9,56)
Pacientes con DR $\geq$ 6 meses	31,9 %	20,0 %

IC = Intervalo de confianza

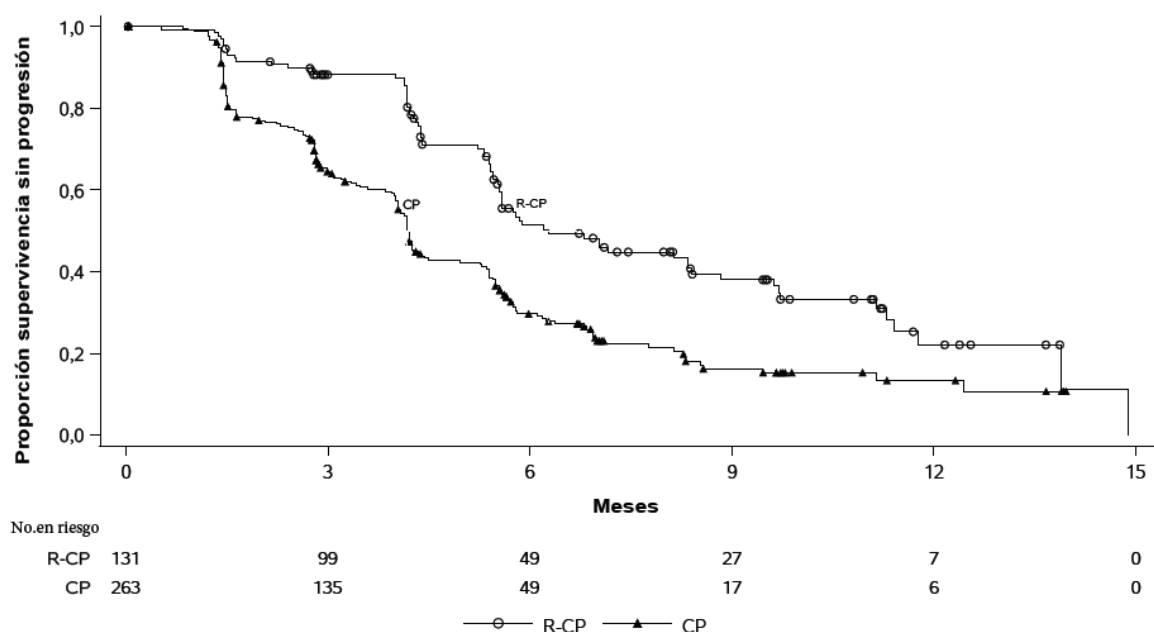
NE = no estimable

Los resultados de la SLP, la DR y la TRO corresponden al punto de corte de los datos del 10 de julio de 2023, cuando se hicieron el contraste de hipótesis y el análisis final de estos criterios de valoración. Los resultados de la SG corresponden al punto de corte de los datos del 26 de abril de 2024 del segundo análisis provisional de la SG.

^a Según la evaluación RCIE

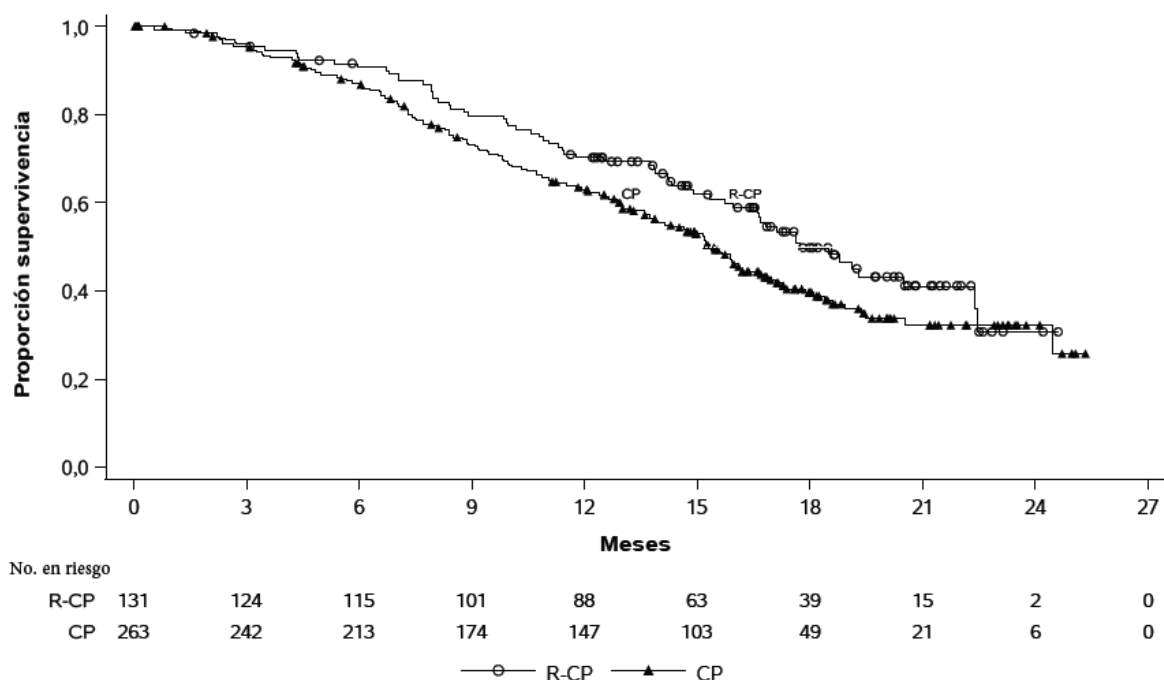
^b El valor de p se compara con nivel de significancia bilateral de 0,0142. Los resultados de SG no son significativos en el momento del segundo análisis intermedio.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con CPNM con tratamiento previo mediante evaluación RCIE



El beneficio en SLP de Rybrevant-CP en comparación con CP fue consistente en todos los subgrupos predefinidos analizados, que incluían el origen étnico, la edad, el sexo, los antecedentes de tabaquismo y el estado de las metástasis del SNC al inicio del estudio.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con CPNM con tratamiento previo



Datos de eficacia en las metástasis intracraneales

En el estudio MARIPOSA-2 eran elegibles para ser aleatorizados pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas o previamente tratadas y estables. El tratamiento con Rybrevent-CP estuvo asociado a un aumento numérico de la TRO intracraneal (23,3 % en el caso de Rybrevent-CP frente a 16,7 % para CP, razón de posibilidades de 1,52; IC del 95 % (0,51, 4,50) y de la DR intracraneal (13,3 meses, IC del 95 % (1,4, NE) en el grupo de Rybrevent-CP frente a 2,2 meses, IC del 95 % (1,4, NE) en el grupo de CP). La mediana de seguimiento de Rybrevent-CP fue aproximadamente 18,6 meses.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones de inserción en el exón 20 no tratado previamente (PAPILLON)

PAPILLON es un estudio de fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico que comparó el tratamiento con Rybrevent en combinación con carboplatino y pemetrexed con la quimioterapia en solitario (carboplatino y pemetrexed) en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que presentaban mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR y no habían recibido tratamiento previo. Se analizaron localmente muestras de tejido tumoral (92,2 %) y/o plasma (7,8 %) de los 308 pacientes para determinar el estado de la mutación de inserción en el exón 20 del EGFR utilizando técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) en el 55,5 % de los pacientes y/o una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 44,5 % de los pacientes. También se realizaron análisis centralizados utilizando la prueba AmoyDx® LC10 para tejido, Thermo Fisher Oncomine Dx Target y Guardant 360® CDx para plasma.

Los pacientes con metástasis cerebrales en el periodo de selección eran candidatos para participar una vez que hubieran sido tratados, estuvieran clínicamente estables, fueran asintomáticos y hubieran dejado de recibir tratamiento con corticosteroides como mínimo 2 semanas antes de la aleatorización.

Rybrevent se administró por vía intravenosa a razón de 1 400 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 1 750 mg (para los pacientes ≥ 80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y luego cada 3 semanas con una dosis de 1 750 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 2 100 mg (para los pacientes ≥ 80 kg) a partir de la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El carboplatino se administró por vía intravenosa a un área bajo la curva de concentración-tiempo de 5 mg/ml por minuto (AUC 5) una vez cada 3 semanas hasta un máximo de 12 semanas. Pemetrexed se administró por vía intravenosa en dosis de 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o

toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según estado funcional ECOG (0 o 1), y metástasis cerebrales previas (sí o no). Los pacientes aleatorizados al grupo de carboplatino y pemetrexed con progresión de la enfermedad confirmada podían cruzarse de grupo para recibir monoterapia con Rybrevant.

Se aleatorizó a un total de 308 pacientes (1:1) al grupo de Rybrevant en combinación con carboplatino y pemetrexed (N = 153) o al grupo de carboplatino y pemetrexed (N = 155). La mediana de edad era de 62 (intervalo 27-92) años; el 39 % de los pacientes tenían ≥ 65 años, el 58 % eran mujeres, el 61 % eran asiáticos y el 36 % eran de raza blanca. El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era de 0 (35 %) o 1 (64 %); el 58 % no había fumado nunca; el 23 % tenía antecedentes de metástasis cerebrales y el 84 % tenía cáncer en estadio IV en el momento del diagnóstico inicial.

La variable primaria para PAPILLON fue la SLP, según la evaluación RCIE. La mediana de seguimiento fue de 14,9 meses (intervalo 0,3 a 27,0).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13: Resultados de eficacia en PAPILLON

Tabla 15. Resultados de eficacia en FALCON		
	Rybrevant + carboplatino+ pemetrexed (N = 153)	carboplatino+ pemetrexed (N = 155)
Supervivencia libre de progresión (SLP) ^a		
Número de acontecimientos	84 (55 %)	132 (85 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	11,4 (9,8, 13,7)	6,7 (5,6, 7,3)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	0,395 (0,29, 0,52); <i>p</i> < 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva ^{a, b}		
TRO, % (IC del 95 %)	73 % (65 %, 80 %)	47 % (39 %, 56 %)
Razón de posibilidades (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	3,0 (1,8, 4,8); <i>p</i> < 0,0001	
Respuesta completa	3,9 %	0,7 %
Respuesta parcial	69 %	47 %
Supervivencia global (SG) ^c		
Número de acontecimientos	40	52
Mediana de SG, meses (IC del 95 %)	NE (28,3, NE)	28,6 (24,4, NE)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	0,756 (0,50, 1,14); <i>p</i> = 0,1825	

IC = intervalo de confianza

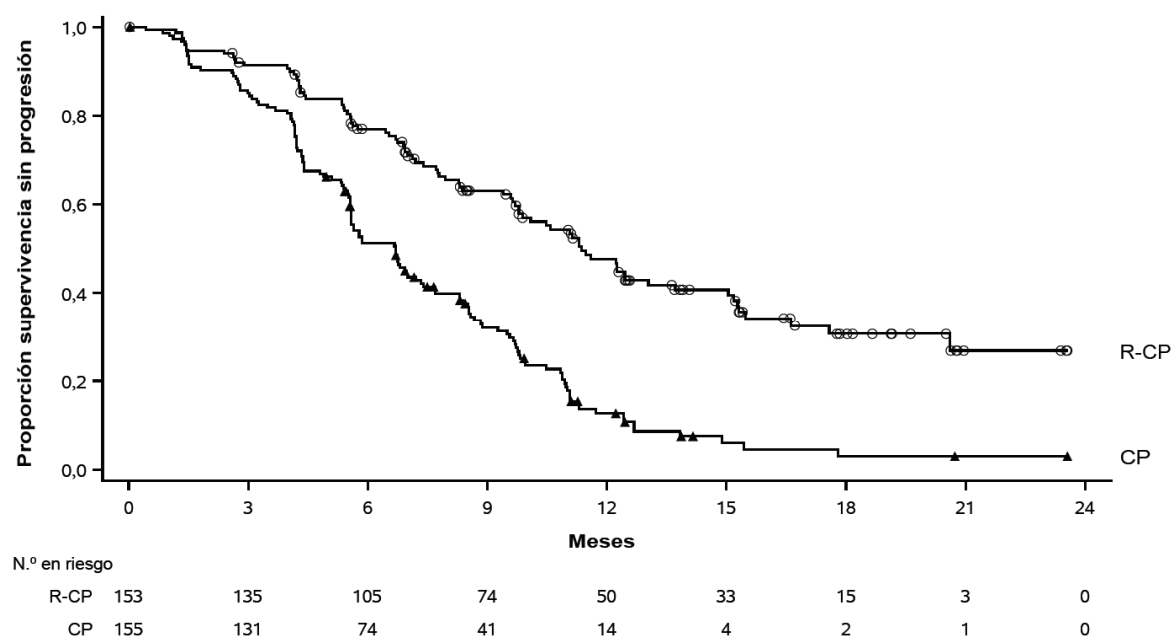
NE = no estimable

^a Revisión central ciego independiente (RCIE) según RECIST v1.1

^b Basada en la estimación de Kaplan-Meier.

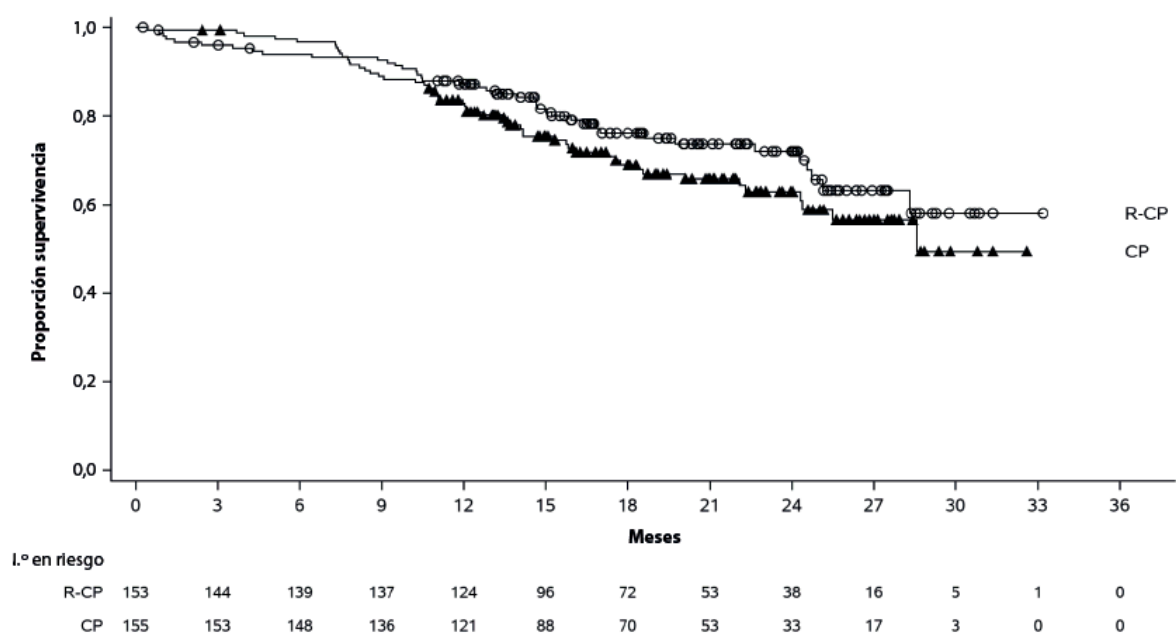
^c Basada en los resultados de una SG actualizada con una mediana de seguimiento de 20,9 meses. El análisis de la SG no se ajustó para posibles efectos de confusión derivados del cruce de grupos (78 [50,3 %] pacientes del grupo de carboplatino + pemetrexed que recibieron tratamiento posterior con Rybrevant en monoterapia).

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con CPNM sin tratamiento previo mediante evaluación RCIE



El beneficio de SLP de Rybrevant en combinación con carboplatino y pemetrexed comparado con carboplatino y pemetrexed fue consistente en todos los subgrupos predefinidos de metástasis cerebrales a la inclusión en el estudio (sí o no), edad (< 65 o ≥ 65), sexo (hombre o mujer), raza (asiática o no asiática), peso (< 80 kg o ≥ 80 kg), estado funcional ECOG (0 o 1) y antecedentes de tabaquismo (sí o no).

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con CPNM sin tratamiento previo mediante evaluación RCIE



Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones de inserción en el exón 20 tratado previamente (CHRYSLIS)

CHRYSLIS es un estudio multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes realizado para evaluar la seguridad y la eficacia de Rybrevant en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico. Se evaluó la eficacia en 114 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que presentaban mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR, cuya enfermedad había progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino, y que tenían una mediana de seguimiento de 12,5 meses. Se analizaron localmente muestras de tejido tumoral (93 %) y/o plasma (10 %) de todos los pacientes para determinar el estado de la mutación de inserción en el exón 20 del EGFR, utilizando una técnica de secuenciación de nueva generación (NGS) en el 46 % de los pacientes y/o una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 41 % de los pacientes; en el 4 % de los pacientes no se especificaron los métodos de detección. Pacientes con metástasis cerebrales no tratadas o con historia de EPI necesitando tratamiento prolongado con esteroides u otros agentes inmunosupresivos en los últimos 2 años no fueron elegibles para el estudio. Rybrevant se administró por vía intravenosa a razón de 1 050 mg para los pacientes < 80 kg o de 1 400 mg para los pacientes ≥ 80 kg una vez por semana durante 4 semanas, y luego cada 2 semanas a partir de la semana 5 hasta la pérdida del beneficio clínico o toxicidad inaceptable. La variable primaria de la eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador, definida como respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) según RECIST v1.1. Además, la variable primaria fue evaluada mediante una revisión central ciego independiente (RCIE). Las variables secundarias de la eficacia incluían la duración de la respuesta (DR).

La mediana de edad era de 62 años (intervalo: 36-84) años, con un 41 % de los pacientes ≥ 65 años; el 61 % eran mujeres; y el 52 % eran asiáticos y el 37 % eran de raza blanca. La mediana del número de tratamientos anteriores era 2 (intervalo: 1 a 7 tratamientos). En el momento de referencia, el 29 % tenía un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 y el 70 % tenía un estado funcional del ECOG de 1; el 57 % no había fumado nunca; el 100 % tenía cáncer en estadio IV; y el 25 % había recibido tratamiento previo para metástasis cerebrales. Se observaron inserciones en el exón 20 en 8 residuos diferentes; los residuos más frecuentes fueron A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) y N771 (11 %).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14: Resultados de eficacia en CHRYSLIS

	Evaluación del investigador (N = 114)
Tasa de respuesta global^{a,b} (IC del 95 %)	37 % (28 %, 46 %)
Respuesta completa	0 %
Respuesta parcial	37 %
Duración de la respuesta	
Mediana ^c (IC del 95 %), meses	12,5 (6,5, 16,1)
Pacientes con DR ≥ 6 meses	64 %

IC = Intervalo de confianza

^a Respuesta confirmada

^b Los resultados de la TRG y la DR según la evaluación del investigador coincidieron con los de la evaluación de la RCIE; la TRG según la evaluación de la RCIE fue del 43 % (34 %, 53 %), con una tasa de RC del 3 % y una tasa de RP del 40 %; la mediana de la DR según la evaluación de la RCIE fue de 10,8 meses (IC del 95 %: 6,9, 15,0), y los pacientes con una DR ≥ 6 meses según la evaluación de la RCIE fueron el 55 %.

^c Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

Se observó actividad antitumoral en los subtipos de mutaciones estudiadas.

Personas de edad avanzada

No se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia entre los pacientes que tenían ≥ 65 años y los que tenían < 65 años.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Rybrevant en todos los grupos de la población pediátrica en el cáncer de pulmón no microcítico (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Según los datos relacionados con la administración de Rybrevant en monoterapia, el área bajo la curva de concentración-tiempo ($AUC_{1 \text{ semana}}$) de amivantamab aumenta proporcionalmente en un intervalo de dosis de 350 a 1 750 mg.

Según las simulaciones del modelo de farmacocinética poblacional, el $AUC_{1 \text{ semana}}$ fue aproximadamente 2,8 veces mayor después de la quinta dosis para la pauta de administración cada 2 semanas y 2,6 veces mayor tras la cuarta dosis para la pauta de administración cada 3 semanas. Las concentraciones en equilibrio de amivantamab se alcanzaron en la semana 13 tanto para la pauta de administración cada 3 semanas como para la pauta de administración cada 2 semanas y la acumulación sistémica fue de 1,9 veces.

Distribución

Según las estimaciones de parámetros FC individuales de amivantamab en análisis de FC poblacional, la media geométrica (CV %) del volumen total de distribución es de 5,12 l (27,8 %) tras la administración de la dosis recomendada de Rybrevant.

Eliminación

Según las estimaciones de parámetros FC individuales de amivantamab en análisis de FC poblacional, la media geométrica (CV %) del aclaramiento lineal (CL) y la semivida terminal asociada al aclaramiento lineal son de 0,266 l/día (30,4 %) y 13,7 días (31,9 %) respectivamente.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de amivantamab en función de la edad (21-88 años).

Insuficiencia renal

No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de amivantamab en pacientes con insuficiencia renal leve ($60 \leq \text{aclaramiento de creatinina [CrCl]} < 90 \text{ ml/minuto}$), moderada ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/minuto}$) o grave ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/minuto}$). Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son limitados ($n = 1$), pero no existen pruebas que indiquen que se precise un ajuste de la dosis para estos pacientes. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal terminal ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/minuto}$) sobre la farmacocinética de amivantamab.

Insuficiencia hepática

Es poco probable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto sobre la eliminación de amivantamab, ya que las moléculas basadas en IgG1, como amivantamab, no se metabolizan a través de las vías hepáticas.

No se observó ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de amivantamab en función de la insuficiencia hepática leve $[(\text{bilirrubina total} \leq \text{LSN y AST} > \text{LSN}) \text{ o } (\text{LSN} < \text{bilirrubina total} \leq 1,5 \times \text{LSN})]$ o moderada ($1,5 \times \text{LSN} < \text{bilirrubina total} \leq 3 \times \text{LSN y cualquier AST}$). Los datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada son limitados ($n = 1$), pero no existen pruebas que indiquen que se precise un ajuste de la dosis para estos pacientes. Se desconoce el efecto de la

insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 veces el LSN) sobre la farmacocinética de amivantamab.

Población pediátrica

No se ha investigado la farmacocinética de Rybrevant en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han realizado estudios en animales para establecer el potencial carcinogénico de amivantamab. Los estudios rutinarios de genotoxicidad y carcinogenicidad no suelen ser aplicables a los productos farmacéuticos biológicos, ya que las proteínas grandes no pueden difundirse por las células y no pueden interactuar con el ADN o con el material cromosómico.

Toxicología reproductiva

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos sobre la reproducción y el desarrollo fetal; sin embargo, basándose en su mecanismo de acción, amivantamab puede causar daño fetal o anomalías en el desarrollo. Tal y como se recoge en la literatura, la reducción, eliminación o interrupción de la señalización del EGFR embrionario o materno puede impedir la implantación, causar la pérdida embrionaria durante varias etapas de la gestación (a través de los efectos sobre el desarrollo de la placenta), causar anomalías en el desarrollo de múltiples órganos o la muerte temprana en los fetos supervivientes. Del mismo modo, la inactivación de MET o de su ligando, el factor de crecimiento de hepatocitos (FCH), fue letal para el embrión debido a defectos graves en el desarrollo de la placenta, y los fetos mostraron defectos en el desarrollo muscular de múltiples 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sal disódica dihidratada del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)
L-histidina
Clorhidrato de L-histidina monohidrato
L-metionina
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Tras la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso durante 10 horas a una temperatura de 15 °C a 25 °C con luz ambiente. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución evite el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se

utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Concentrado de 7 ml en un vial de vidrio de tipo 1 con cierre de elastómero y sello de aluminio con tapa abatible que contiene 350 mg de amivantamab. Envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Prepare la solución para perfusión intravenosa utilizando una técnica aséptica como sigue:

Preparación

- Determine la dosis necesaria y el número de viales de Rybrevant necesarios en función del peso del paciente en el momento de referencia (ver sección 4.2). Cada vial contiene 350 mg de amivantamab.
- Para la administración cada 2 semanas, los pacientes < 80 kg reciben 1 050 mg y los pacientes ≥ 80 kg reciben 1 400 mg una vez a la semana para un total de 4 dosis, luego cada 2 semanas a partir de la semana 5.
- Para la administración cada 3 semanas, los pacientes < 80 kg reciben 1 400 mg una vez a la semana para un total de 4 dosis, luego 1 750 mg cada 3 semanas a partir de la semana 7, y los pacientes ≥ 80 kg reciben 1 750 mg una vez a la semana para un total de 4 dosis, luego 2 100 mg cada 3 semanas a partir de la semana 7.
- Compruebe que la solución de Rybrevant es de incolora a color amarillo pálido. No utilizar si hay decoloración o partículas visibles.
- Extraiga y deseche un volumen de solución de glucosa al 5 % o de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) de la bolsa de perfusión de 250 ml que sea igual al volumen requerido de solución de Rybrevant que se va a añadir (deseche 7 ml de diluyente de la bolsa de perfusión para cada vial). Las bolsas de perfusión deben ser de policloruro de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o una mezcla de poliolefinas (PP+PE).
- Extraiga 7 ml de Rybrevant de cada vial necesario y añádalo a la bolsa de perfusión. Cada vial contiene un sobrellenado de 0,5 ml para garantizar un volumen extraíble suficiente. El volumen final en la bolsa de perfusión debe ser de 250 ml. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.
- Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar.
- Inspeccione visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. No utilizar si se observa decoloración o partículas visibles.

Administración

- Administre la solución diluida mediante perfusión intravenosa utilizando un equipo de perfusión dotado de un regulador de flujo y con un filtro de polietersulfona (PES) en línea, estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro 0,22 o bien 0,2 micrómetros). Los equipos de perfusión intravenosa deben ser de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.
- El equipo de perfusión con filtro se debe purgar con una solución de glucosa al 5 % o con una solución salina al 0,9 % antes del inicio de cada perfusión de Rybrevant.
- No infundir Rybrevant simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros fármacos.

- La solución diluida debe administrarse en un plazo de 10 horas (incluido el tiempo de perfusión) a temperatura ambiente (de 15 °C a 25 °C) y con luz ambiente.
- Debido a la frecuencia de las RRP en la primera dosis, amivantamab se debe perfundir por vía intravenosa periférica en la Semana 1 y en la Semana 2; la perfusión por vía venosa central puede administrarse en las semanas siguientes cuando el riesgo de RRP sea menor. Ver las velocidades de perfusión en la sección 4.2.

Eliminación

Este medicamento es de un solo uso y la eliminación del medicamento no utilizado que no se administre en el plazo de 10 horas se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1594/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 09/12/2021
Fecha de la última renovación: 11/09/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irlanda

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107c, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rybrevant 350 mg concentrado para solución para perfusión
amivantamab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 7 ml contiene 350 mg de amivantamab (50 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, L-metionina, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por vía intravenosa tras la dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1594/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Rybrevant 350 mg concentrado estéril
amivantamab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

7 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Rybrevant 350 mg concentrado para solución para perfusión amivantamab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rybrevant y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Rybrevant
3. Cómo se administra Rybrevant
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rybrevant
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rybrevant y para qué se utiliza

Qué es Rybrevant

Rybrevant es un medicamento contra el cáncer. Contiene el principio activo «amivantamab», que es un anticuerpo (un tipo de proteína) diseñado para reconocer y unirse a objetivos específicos en el organismo.

Para qué se utiliza Rybrevant

Rybrevant se utiliza en adultos con un tipo de cáncer de pulmón llamado «cáncer de pulmón no microcítico». Se utiliza cuando el cáncer se ha extendido a otras partes del organismo y ha sufrido ciertos cambios en un gen llamado «EGFR».

Se le puede prescribir Rybrevant:

- como primer medicamento que recibe para su cáncer en combinación con lazertinib.
- en combinación con quimioterapia tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR.
- como primer medicamento que recibe para su cáncer en combinación con quimioterapia, o
- cuando la quimioterapia haya dejado de funcionar contra su cáncer.

Cómo actúa Rybrevant

El principio activo de Rybrevant, amivantamab, se dirige a dos proteínas presentes en las células tumorales:

- el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y
- el factor de transición epitelial mesenquimal (MET).

Este medicamento actúa uniéndose a estas proteínas. Esto puede ayudar a ralentizar o detener el crecimiento del cáncer de pulmón. También puede ayudar a reducir el tamaño del tumor.

Rybrevant se puede administrar en combinación con otros medicamentos contra el cáncer. Es importante que lea también los prospectos de estos otros medicamentos. Si tiene alguna duda sobre estos medicamentos, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Rybrevant

No use Rybrevant si

- es alérgico a amivantamab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No use este medicamento si le ocurre lo anterior. Si no está seguro, hable con su médico o enfermero antes de usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico o enfermero antes de empezar a recibir Rybrevant si:

- ha padecido inflamación de los pulmones (una afección llamada «enfermedad pulmonar intersticial» o «neumonitis»).

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si sufre alguno de los siguientes efectos adversos mientras se le administra este medicamento (para más información ver la sección 4):

- Cualquier efecto adverso mientras le administran el medicamento en una vena.
- Dificultad repentina para respirar, tos o fiebre que puedan indicar la presencia de una inflamación de los pulmones. La afección puede poner en peligro su vida, por lo que los profesionales sanitarios le vigilarán para controlar los posibles síntomas.
- Cuando se utiliza con otro medicamento llamado lazertinib se pueden producir efectos adversos que pueden poner en peligro su vida (debido a la formación de coágulos de sangre en las venas). Su médico le dará medicamentos adicionales para ayudar a prevenir los coágulos de sangre durante el tratamiento y le vigilará para controlar posibles síntomas.
- Problemas en la piel. Para reducir el riesgo de problemas en la piel, manténgase alejado del sol, use ropa protectora, aplíquese protector solar y utilice regularmente cremas hidratantes en la piel y las uñas mientras esté usando este medicamento. También tendrá que seguir haciéndolo durante los 2 meses siguientes a la suspensión definitiva del tratamiento. Su médico le puede recomendar empezar a tomar uno o varios medicamentos para prevenir los problemas cutáneos, le puede tratar con (un) medicamento(s) o enviar a ver a un especialista de la piel (dermatólogo) si tiene reacciones cutáneas durante el tratamiento.
- Problemas oculares. Si tiene problemas de visión o dolor ocular, póngase en contacto con su médico o enfermero inmediatamente. Si usa lentes de contacto y tiene algún síntoma ocular nuevo, deje de usarlas e informe a su médico inmediatamente.

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que no se conoce si el medicamento es seguro y eficaz en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Rybrevant

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Anticonceptivos

- Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rybrevant y durante los 3 meses siguientes a la interrupción del mismo.

Embarazo

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de recibir este medicamento.
- Es posible que este medicamento pueda ser perjudicial para el feto. Si se queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, informe inmediatamente a su médico o enfermero. Usted y su médico decidirán si el beneficio de tomar el medicamento es mayor que el riesgo para el feto.

Lactancia

No se sabe si Rybrevant pasa a la leche materna. Consulte a su médico antes de que le administren este medicamento. Usted y su médico decidirán si el beneficio de la lactancia es mayor que el riesgo para su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente cansado, mareado, o si tiene los ojos irritados o la visión se ve afectada después de usar Rybrevant, no conduzca ni utilice maquinaria.

Rybrevant contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". Sin embargo, antes de que le administren Rybrevant, se puede mezclar con una solución que contenga sodio. Consulte a su médico si está siguiendo una dieta baja en sal.

Rybrevant contiene polisorbato

Este medicamento contiene 0,6 mg de polisorbato 80 por ml, lo que equivale a 4,2 mg por cada vial de 7 ml. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida.

3. Cómo se administra Rybrevant

Cuánto Rybrevant se usa

Su médico determinará cuál es la dosis correcta de Rybrevant para usted. La dosis de este medicamento dependerá de su peso corporal al inicio del tratamiento. Recibirá tratamiento con Rybrevant una vez cada 2 o 3 semanas según el tratamiento que el médico decida para usted.

La dosis recomendada de Rybrevant cada 2 semanas es:

- 1 050 mg si pesa menos de 80 kg.
- 1 400 mg si su peso es superior o igual a 80 kg.

La dosis recomendada de Rybrevant cada 3 semanas es:

- 1 400 mg para las primeras 4 dosis y 1 750 mg para las dosis posteriores si pesa menos de 80 kg.
- 1 750 mg para las primeras 4 dosis y 2 100 mg para las dosis posteriores si su peso es superior o igual a 80 kg.

Cómo usar el medicamento

Este medicamento se lo administrará un médico o un enfermero. Se administra en forma de goteo en una vena («perfusión intravenosa») durante varias horas.

Rybrevant se administra de la siguiente manera:

- una vez a la semana durante las primeras 4 semanas
- y luego una vez cada 2 semanas a partir de la semana 5 o una vez cada 3 semanas a partir de la semana 7, mientras se siga beneficiando del tratamiento.

En la primera semana, su médico le administrará la dosis de Rybrevant dividida en dos días.

Medicamentos administrados durante el tratamiento con Rybrevant

Antes de cada perfusión de Rybrevant, le administrarán medicamentos que ayudan a reducir la posibilidad de reacciones relacionadas con la perfusión. Estos pueden incluir:

- medicamentos para una reacción alérgica (antihistamínicos)
- medicamentos para la inflamación (corticosteroides)
- medicamentos para la fiebre (como el paracetamol).

También es posible que le administren medicamentos adicionales en función de los síntomas que presente.

Si recibe más Rybrevant del que debe

Este medicamento se lo administrará su médico o enfermero. En el improbable caso de que se le administre una cantidad excesiva (una sobredosis), su médico le examinará para ver si tiene efectos secundarios.

Si olvidó su cita para la administración de Rybrevant

Es muy importante acudir a todas las citas. Si no acude a una cita, concierte otra lo antes posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si nota los siguientes efectos adversos graves:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Signos de una reacción relacionada con la perfusión - como escalofríos, sensación de falta de aire, ganas de vomitar (náuseas), enrojecimiento, molestias en el pecho y vómitos durante la administración del medicamento. Esto puede ocurrir especialmente con la primera dosis. Es posible que su médico le dé otros medicamentos, o que sea necesario reducir la velocidad de la perfusión o suspenderla.
- Cuando se administra junto con otro medicamento llamado «lazertinib», se puede producir un coágulo de sangre en las venas, especialmente en los pulmones o las piernas. Los signos pueden incluir dolor agudo en el pecho, dificultad para respirar, respiración rápida, dolor en las piernas e hinchazón en los brazos o las piernas.
- Problemas de la piel – como erupción cutánea (incluido el acné), piel infectada alrededor de las uñas, piel seca, picor, dolor y enrojecimiento. Informe a su médico si sus problemas de piel o uñas empeoran.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Problemas oculares – como ojo seco, párpado hinchado, picor de ojos, problemas de visión, crecimiento de pestañas.
- Signos de una inflamación en los pulmones – como dificultad repentina para respirar, tos o fiebre. Esto podría provocar un daño permanente («enfermedad pulmonar intersticial»). Puede que su médico quiera detener la administración de Rybrevant si tiene este efecto secundario.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- córnea (parte frontal del ojo) inflamada
- inflamación dentro del ojo que puede afectar a la visión
- erupción potencialmente mortal con ampollas y descamación de la piel en gran parte del cuerpo (necrólisis epidérmica tóxica).

Los siguientes efectos adversos han sido notificados en estudios clínicos con Rybrevant en combinación con lazertinib:

Otros efectos adversos

Informe a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- problemas en las uñas
- nivel bajo de la proteína «albúmina» en la sangre

- hinchazón causada por la acumulación de líquido en el organismo
- llagas en la boca
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre
- daño en los nervios que puede causar hormigueo, entumecimiento, dolor o pérdida de la sensación de dolor
- sensación de mucho cansancio
- estreñimiento
- diarrea
- apetito disminuido
- nivel bajo de calcio en la sangre
- sensación de mareo (náuseas)
- espasmos musculares
- nivel bajo de potasio en sangre
- sensación de mareo
- dolores musculares
- vómitos
- fiebre
- dolor de vientre

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- hemorroides
- enrojecimiento, hinchazón, descamación o dolor a la palpación, principalmente en las manos o los pies (síndrome de eritrodisestesia palmoplantar)
- nivel bajo de magnesio en la sangre
- erupción con picor (urticaria)

En los estudios clínicos con Rybrevant se han notificado los siguientes efectos adversos cuando se administra solo:

Otros efectos adversos

Informe a su médico de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos secundarios:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- nivel bajo de la proteína «albúmina» en la sangre
- hinchazón causada por la acumulación de líquido en el cuerpo
- sensación de cansancio intenso
- llagas en la boca
- estreñimiento o diarrea
- pérdida de apetito
- aumento del nivel de la enzima hepática «alanina aminotransferasa» en la sangre, un posible signo de problemas hepáticos
- aumento del nivel de la enzima «aspartato aminotransferasa» en la sangre, un posible signo de problemas hepáticos
- sensación de mareo
- aumento del nivel de la enzima «fosfatasa alcalina» en la sangre
- dolores musculares
- fiebre
- niveles bajos de calcio en sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- dolor de estómago
- niveles bajos de potasio en sangre
- niveles bajos de magnesio en sangre
- hemorroides

En los estudios clínicos con Rybrevant se han notificado los siguientes efectos adversos cuando se administra en combinación con quimioterapia:

Otros efectos adversos

Informe a su médico de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- número bajo de un tipo de glóbulo blanco en sangre (neutropenia)
- número bajo de plaquetas (células que ayudan a que la sangre coagule)
- coágulo de sangre en las venas
- sensación de cansancio intenso
- náuseas
- llagas en la boca
- estreñimiento
- hinchazón causada por la acumulación de líquido en el cuerpo
- pérdida de apetito
- nivel bajo de la proteína «albúmina» en la sangre
- aumento del nivel de la enzima hepática «alanina aminotransferasa» en la sangre, un posible signo de problemas hepáticos
- aumento del nivel de la enzima «aspartato aminotransferasa» en la sangre, un posible signo de problemas hepáticos
- vómitos
- niveles bajos de potasio en sangre
- diarrea
- fiebre
- niveles bajos de magnesio en sangre
- niveles bajos de calcio en sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- aumento del nivel de la enzima «fosfatasa alcalina» en la sangre
- dolor de estómago
- sensación de mareo
- hemorroides
- dolores musculares

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rybrevant

Rybrevant se conservará en el hospital o centro médico.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del vial después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso durante 10 horas a una temperatura de 15 °C a 25 °C con luz ambiente. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución evite el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se

utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Su profesional sanitario desechará los medicamentos que ya no se utilicen. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rybrevant

- El principio activo es amivantamab. Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de amivantamab. Un vial de 7 ml de concentrado contiene 350 mg de amivantamab.
- Los demás componentes son ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, L-metionina, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyectables (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Rybrevant es un concentrado para solución para perfusión y es un líquido entre incoloro y color amarillo pálido. Este medicamento se presenta en un envase de cartón que contiene 1 vial de vidrio de 7 ml de concentrado.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Responsable de la fabricación

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto con los mencionados a continuación.

Prepare la solución para perfusión intravenosa utilizando una técnica aséptica como sigue:

Preparación

- Determine la dosis requerida y el número de viales de Rybrevant necesarios basándose en el peso del paciente en el momento de referencia. Cada vial de Rybrevant contiene 350 mg de amivantamab.
- Para la administración cada 2 semanas, los pacientes < 80 kg reciben 1 050 mg y los pacientes ≥ 80 kg reciben 1 400 mg una vez a la semana para un total de 4 dosis, y luego cada 2 semanas a partir de la semana 5.
- Para la administración cada 3 semanas, los pacientes < 80 kg reciben 1 400 mg una vez a la semana para un total de 4 dosis, y luego 1 750 mg cada 3 semanas a partir de la semana 7, y los pacientes ≥ 80 kg reciben 1 750 mg una vez a la semana para un total de 4 dosis, y luego 2 100 mg cada 3 semanas a partir de la semana 7.
- Compruebe que la solución de Rybrevant es de incolora a color amarillo pálido. No utilizar si hay decoloración o partículas visibles.
- Extraiga y deseche un volumen de solución de glucosa al 5 % o de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) de la bolsa de perfusión de 250 ml que sea igual al volumen requerido de solución de Rybrevant que se va a añadir (deseche 7 ml de diluyente de la bolsa de perfusión para cada vial). Las bolsas de perfusión deben ser de policloruro de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o una mezcla de poliolefinas (PP+PE).
- Extraiga 7 ml de Rybrevant de cada vial necesario y añádalo a la bolsa de perfusión. Cada vial contiene un sobrellenado de 0,5 ml para garantizar un volumen extraíble suficiente. El volumen final en la bolsa de perfusión debe ser de 250 ml. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.
- Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar.
- Inspeccione visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. No utilizar si se observa decoloración o partículas visibles.

Administración

- Administre la solución diluida mediante perfusión intravenosa utilizando un equipo de perfusión dotado de un regulador de flujo y con un filtro de polietersulfona (PES) en línea, estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro 0,22 o bien 0,2 micrómetros). Los equipos de perfusión deben ser de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.
- El equipo de perfusión con filtro se **debe** purgar con una solución de glucosa al 5 % o con una solución salina al 0,9 % antes del inicio de cada perfusión de Rybrevant.
- No perfundir Rybrevant simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros fármacos.
- La solución diluida debe administrarse en un plazo de 10 horas (incluido el tiempo de perfusión) a temperatura ambiente (de 15 C a 25 C) y con luz ambiente.
- Debido a la frecuencia de las RRP en la primera dosis, amivantamab debe perfundirse por vía intravenosa periférica en la Semana 1 y en la Semana 2; la perfusión por vía venosa central puede administrarse en las semanas siguientes cuando el riesgo de RRP sea menor.

Eliminación

Este medicamento es de un solo uso y la eliminación del medicamento no utilizado que no se administre en el plazo de 10 horas se realizará de acuerdo con la normativa local.