

## **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.

Excipiente con efecto conocido:

Un ml de solución contiene 0,6 mg de polisorbato 80.

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 delecciones 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 delecciones 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 Rybrevent, 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 Rybrevent (ver más adelante «Modificaciones de la dosis» y «Medicamentos concomitantes recomendados»).

#### *Cada 3 semanas*

Las dosis recomendadas de Rybrevent, 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 Rybrevent cada 3 semanas**

| <b>Peso corporal en el momento de referencia<sup>a</sup></b> | <b>Dosis de Rybrevent</b> | <b>Calendario</b>                                                                                                                                                                                             | <b>Número de viales</b> |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Menos de 80 kg                                               | 1 400 mg                  | Semanal (total de 4 dosis) de la semana 1 a la semana 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 - perfusión dividida entre el día 1 y el día 2</li> <li>Semanas 2 a 4 – perfusión el día 1</li> </ul> | 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 <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 – perfusión dividida entre el día 1 y el día 2</li> <li>Semanas 2 a 4 – perfusión el día 1</li> </ul> | 5                       |
|                                                              | 2 100 mg                  | Cada 3 semanas desde la semana 7 en adelante                                                                                                                                                                  | 6                       |

<sup>a</sup> No se requieren ajustes de la dosis en caso de variaciones de peso corporal posteriores.

Cuando se usa en combinación con carboplatino y pemetrexed, Rybrevent se debe administrar después de carboplatino y pemetrexed en el siguiente orden: pemetrexed, carboplatino y después Rybrevent. 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 Rybrevent 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 Rybrevent cada 2 semanas**

| <b>Peso corporal en el momento de referencia<sup>a</sup></b> | <b>Dosis de Rybrevent</b> | <b>Calendario</b>                                                                                                                                                                                             | <b>Número de viales de Rybrevent 350 mg/7 ml</b> |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Menos de 80 kg                                               | 1 050 mg                  | Semanal (total de 4 dosis) de la semana 1 a la semana 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1 – perfusión dividida entre el día 1 y el día 2</li> <li>Semanas 2 a 4 – perfusión el día 1</li> </ul> | 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 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semana 1 – perfusión dividida entre el día 1 y el día 2</li> <li>• Semana 2 a 4 – perfusión el día 1</li> </ul> | 4 |
|                       |          | Cada 2 semanas desde la semana 5 en adelante                                                                                                                                                                        |   |

<sup>a</sup> 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 de forma permanente 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 recomienda la profilaxis con antibióticos orales y tópicos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones en la piel y las uñas en los pacientes que reciben Rybrevant. Se recomienda también el uso de crema hidratante no comedogénica (preferiblemente a base de ceramidas u otras formulaciones que aporten una hidratación duradera de la piel y no incluyan agentes secantes) en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y solución de clorhexidina para lavarse las manos y los pies. 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. 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 el tratamiento sintomático que esté clínicamente indicado; 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 el tratamiento sintomático que esté clínicamente indicado 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

##### *Dos días antes de la primera perfusión:*

Durante los dos días previos a la perfusión inicial con Rybrevant, los pacientes deben recibir 8 mg de dexametasona por vía oral, dos veces al día.

##### *Día de la perfusión:*

El día de la perfusión inicial (Semana 1, Día 1), los pacientes deben recibir 8 mg de dexametasona por vía oral, una hora antes de la perfusión, además de dexametasona intravenosa para reducir aún más el riesgo de RRP.

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*    |                                              | Intravenosa           | De 15 a 30 minutos                                                              |

|                                    |                                               |             |                     |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|---------------------|
|                                    | Paracetamol/Acetaminofeno (de 650 a 1 000 mg) | Oral        | De 30 a 60 minutos  |
| <b>Glucocorticoide<sup>‡</sup></b> | Dexametasona (8 mg)                           | Oral        | 60 minutos          |
| <b>Glucocorticoide<sup>‡</sup></b> | Dexametasona (20 mg) o equivalente            | Intravenosa | De 60 a 120 minutos |
| <b>Glucocorticoide<sup>+</sup></b> | 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) poblacionales, 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 poblacionales, 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**

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>Peso corporal inferior a 80 kg</b> |
|---------------------------------------|

| Semana                                 | Dosis<br>(por bolsa de<br>250 ml) | Velocidad<br>inicial de<br>perfusión | Velocidad<br>posterior de<br>perfusión <sup>†</sup> |
|----------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 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<br>(por bolsa de<br>250 ml) | Velocidad<br>inicial de<br>perfusión | Velocidad<br>posterior de<br>perfusión <sup>†</sup> |
| 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**

| Tabla 6: Velocidad de perfusión para la administración de Rybrevant cada 2 semanas |                                |                                   |                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Peso corporal inferior a 80 kg                                                     |                                |                                   |                                                     |
| Semana                                                                             | Dosis<br>(por bolsa de 250 ml) | Velocidad inicial<br>de perfusión | Velocidad<br>posterior de<br>perfusión <sup>‡</sup> |
| 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<br>(por bolsa de 250 ml) | Velocidad inicial<br>de perfusión | Velocidad<br>posterior de<br>perfusión <sup>‡</sup> |
| 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, sequedad de la piel y úlceras 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 el uso de un método profiláctico para prevenir las erupciones



cutáneas. Esto incluye la profilaxis al inicio del tratamiento 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 recomienda el uso de crema hidratante no comedogénica (preferiblemente a base de ceramidas u otras formulaciones que aporten una hidratación duradera de la piel y no incluyan agentes secantes) 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 durante todo el 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 tratamiento sintomático, 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 Rybrent, 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).

#### Contenido en polisorbato

Este medicamento contiene 0,6 mg de polisorbato 80 en cada ml, lo que equivale a 4,2 mg por vial de 7 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

### **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 <sup>†</sup>   |
| Apetito disminuido                                                |                         | 16                  | 0,5 <sup>†</sup> |
| Hipocalcemia                                                      |                         | 10                  | 0,3 <sup>†</sup> |
| Hipopotasemia                                                     | Frecuente               | 9                   | 2                |
| Hipomagnesemia                                                    |                         | 8                   | 0                |
| Trastornos del sistema nervioso                                   |                         |                     |                  |
| Mareo*                                                            | Muy frecuentes          | 13                  | 0,3 <sup>†</sup> |
| 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 <sup>†</sup> |
| Trastornos gastrointestinales                                     |                         |                     |                  |
| Diarrea                                                           | Muy frecuentes          | 11                  | 2 <sup>†</sup>   |
| Estomatitis*                                                      |                         | 24                  | 0,5 <sup>†</sup> |
| Náuseas                                                           |                         | 23                  | 0,5 <sup>†</sup> |
| Estreñimiento                                                     |                         | 23                  | 0                |
| Vómitos                                                           |                         | 12                  | 0,5 <sup>†</sup> |
| Dolor abdominal*                                                  | Frecuentes              | 9                   | 0,8 <sup>†</sup> |
| 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 <sup>†</sup> |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |                         |                     |                  |
| Erupción*                                                         | Muy frecuentes          | 76                  | 3 <sup>†</sup>   |
| Toxicidad ungueal*                                                |                         | 47                  | 2 <sup>†</sup>   |
| Piel seca*                                                        |                         | 19                  | 0                |
| Prurito                                                           |                         | 18                  | 0                |
| Úlcera de la piel                                                 | Poco frecuentes         | 0,8                 | 0                |
| Necrólisis epidérmica tóxica                                      |                         | 0,3                 | 0,3 <sup>†</sup> |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                         |                     |                  |
| Mialgia                                                           | Muy frecuentes          | 11                  | 0,3 <sup>†</sup> |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                         |                     |                  |
| Edema*                                                            | Muy frecuentes          | 26                  | 0,8 <sup>†</sup> |
| Fatiga*                                                           |                         | 26                  | 0,8 <sup>†</sup> |

|                                                                                             |                |    |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----|---|
| Pirexia                                                                                     |                | 11 | 0 |
| <b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b> |                |    |   |
| 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 (≥ 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 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 ungüal*                                                                    |                 | 53  | 4,3 |
| Piel seca*                                                                           |                 | 16  | 0   |
| Prurito                                                                              |                 | 10  | 0   |
| Úlcera de la piel                                                                    | Frecuentes      | 3,7 | 0,7 |
| 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 ( $\geq 1/10$ ); 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 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           |
| Úlcera de la piel                                      |                         | 5                   | 0,7           |
| 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.

En un estudio multicéntrico de fase 2, abierto y realizado en pacientes con CPNM, se administraron 8 mg de dexametasona por vía oral, dos veces al día durante los dos días anteriores a la primera perfusión de Rybrevant y 8 mg por vía oral, 60 minutos antes de la perfusión el día de la primera perfusión (5 dosis en total) además de dexametasona intravenosa. La adición de dexametasona oral resultó en una reducción de la tasa de RRP al 22,5 % sin RRP de grado  $\geq 3$  el día de la perfusión inicial (ver sección 4.2).

### 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 ungueal en pacientes tratados con amivantamab en combinación con lazertinib. La mayoría de los episodios fueron de grado 1 o 2, con episodios de toxicidad ungueal de grado 3 en el 11 % de los pacientes (ver sección 4.4).

Se llevó a cabo un estudio de fase 2 en pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib para evaluar el uso de un tratamiento profiláctico con un antibiótico oral, un antibiótico tópico aplicado en el cuero cabelludo, una crema hidratante en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y un antiséptico en las manos y los pies (ver secciones 4.2 y 4.4). Se demostró una reducción de la incidencia de reacciones adversas dermatológicas de grado  $\geq 2$  durante las primeras 12 semanas de tratamiento, en comparación con las medidas dermatológicas habituales empleadas en la práctica clínica (38,6 % frente al 76,5 %,  $p < 0,0001$ ). Además, se observó una reducción de las reacciones adversas de grado  $\geq 2$  que afectaban al cuero cabelludo en las primeras 12 semanas de tratamiento (8,6 % frente al 29,4 %), así como una menor incidencia de reducciones de la dosis (7,1 % frente al 19,1 %), interrupciones (15,7 % frente al 33,8 %) y discontinuaciones del tratamiento (1,4 % frente al 4,4 %) debido a las reacciones adversas dermatológicas.



### 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  $\geq 65$  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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **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 delecciones 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 delecciones 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 delección 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 delección 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 (delección 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 delección en el exón 19 y el 40 % eran mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.

El análisis final de SG demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG de Rybrevant en combinación con lazertinib en comparación con osimertinib (ver tabla 10 y figura 2).

Tabla 10: Resultados de eficacia en el estudio MARIPOSA

|                                                      | Rybrevant + lazertinib<br>(N = 429)  | Osimertinib<br>(N = 429) |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| Supervivencia libre de progresión (SLP) <sup>a</sup> |                                      |                          |
| 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                            | 173 (40 %)                           | 217 (51 %)               |
| Mediana, meses (IC del 95 %)                         | NE (42,9, NE)                        | 36,7 (33,4, 41,0)        |
| HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i>                  | 0,75 (0,61, 0,92); <i>p</i> = 0,0048 |                          |
| Tasa de respuesta objetiva (TRO) <sup>a,b</sup>      |                                      |                          |
| TRO % (IC del 95 %)                                  | 80 % (76 %, 84 %)                    | 77 % (72 %, 81 %)        |
| Duración de la respuesta (DR) <sup>a,b</sup>         |                                      |                          |
| 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 DR y TRO fue el 13 de mayo de 2024 con una mediana de seguimiento de 31,3 meses. Los resultados de SG son del corte de datos del 04 diciembre de 2024 con una mediana de seguimiento de 37,8 meses.

- <sup>a</sup> RCIE de RECIST v1.1.  
<sup>b</sup> En base a respondedores confirmados.

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

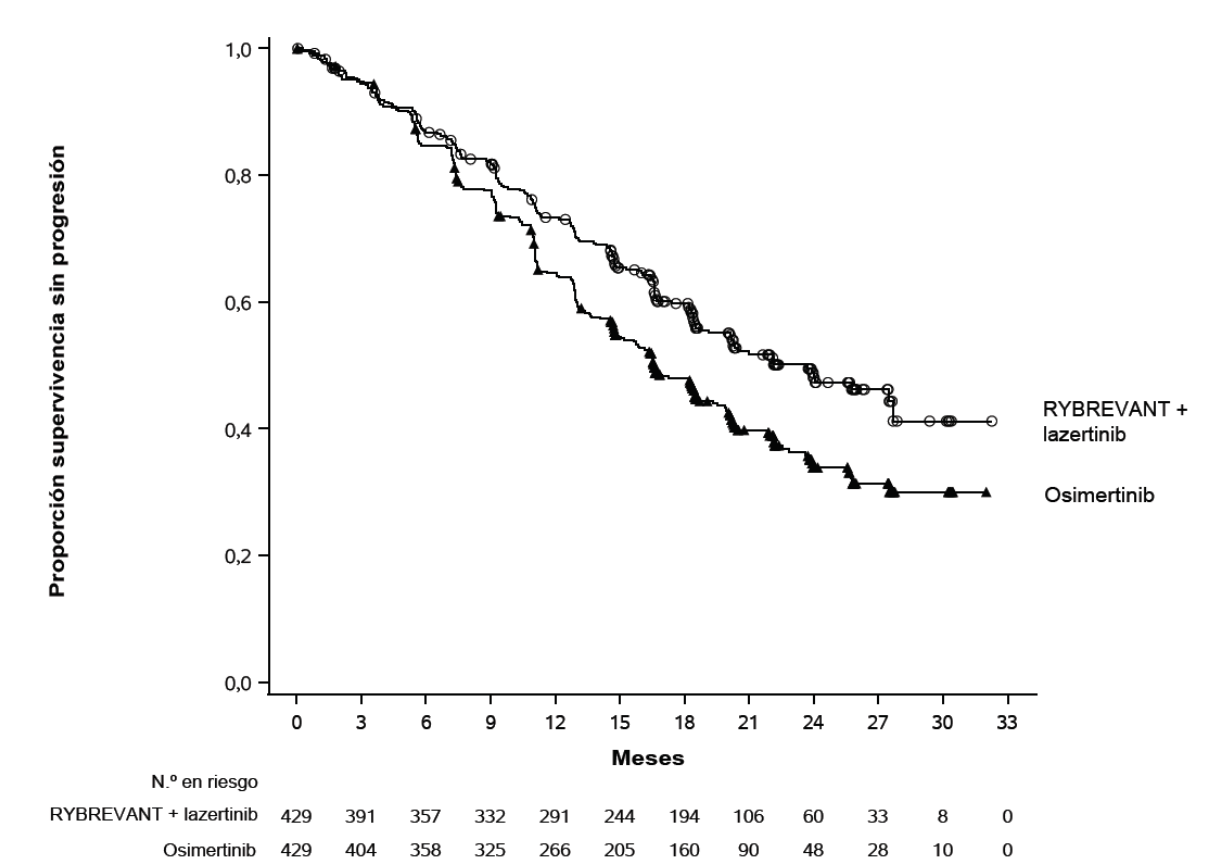
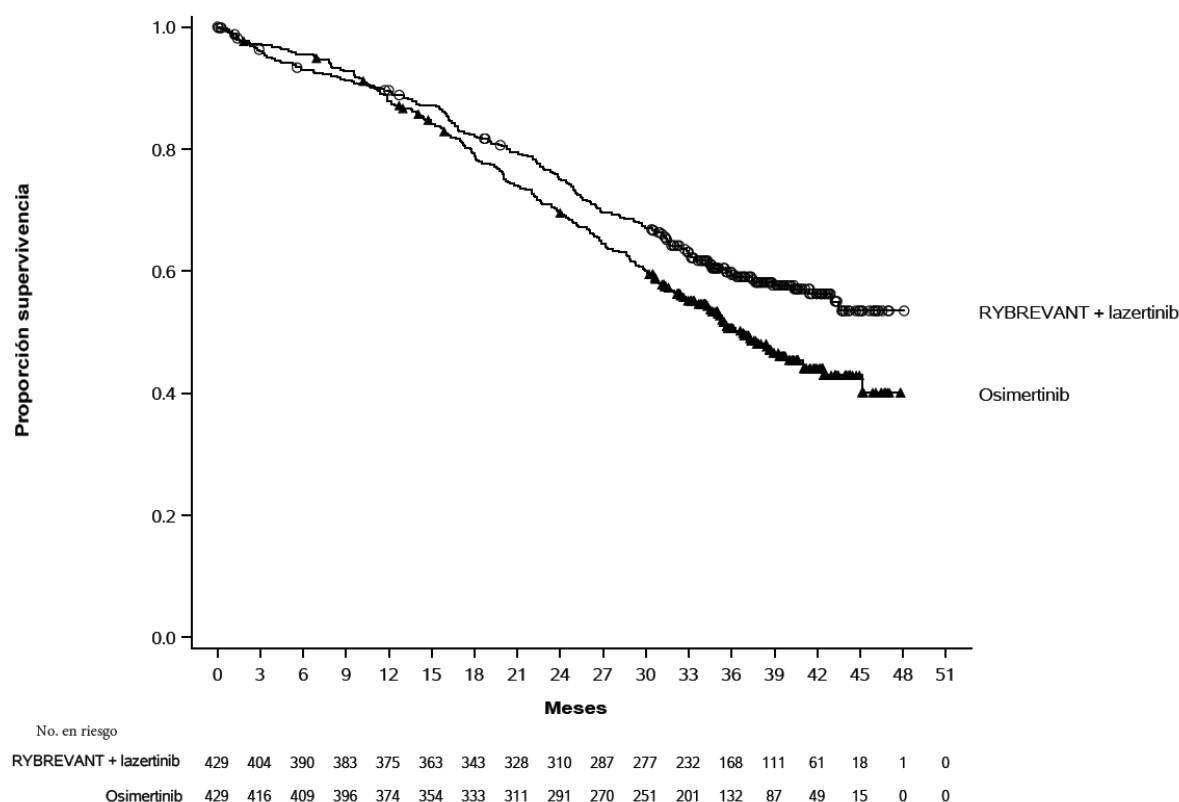


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con CPNM sin tratamiento previo



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**

|                                                                 | <b>Rybrevant + lazertinib<br/>(N = 180)</b> | <b>Osimertinib<br/>(N = 186)</b> |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Evaluación de la respuesta de los tumores intracraneales</b> |                                             |                                  |
| TRO intracraneal (RC+RP), % (IC del 95 %)                       | 78 %<br>(71 %, 84 %)                        | 77 %<br>(71 %, 83 %)             |
| Respuesta completa                                              | 64 %                                        | 59 %                             |
| <b>DR intracraneal</b>                                          |                                             |                                  |
| Número de pacientes respondedores                               | 140                                         | 144                              |
| Mediana, meses (IC del 95 %)                                    | 35,0 (20,4, NE)                             | 25,1 (22,1, 31,2)                |

IC = intervalo de confianza;

NE = no estimable

Los resultados de TRO y DR intracraneal son del corte de datos del 04 de diciembre de 2024 con una mediana de seguimiento de 37,8 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/m<sup>2</sup> 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 (sí o no) y la raza asiática (sí 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 preespecificado de 0,0142).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 12.

**Tabla 12: Resultados de eficacia en MARIPOSA-2**

|                                                            | Rybrevant+<br>carboplatino+<br>pemetrexed<br>(N = 131) | carboplatino+<br>pemetrexed<br>(N = 263) |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Supervivencia libre de progresión (SLP) <sup>a</sup>       |                                                        |                                          |
| 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> <sup>b</sup>           | 0,73 (0,54, 0,99); <i>p</i> = 0,0386                   |                                          |
| Tasa de respuesta objetiva <sup>a</sup>                    |                                                        |                                          |
| TRO, % (IC del 95 %)                                       | 64 % (55 %, 72 %)                                      | 36 % (30 %, 42 %)                        |
| Razón de posibilidades (IC del 95 %),<br>valor de <i>p</i> | 3,10 (2,00, 4,80); <i>p</i> <0,0001                    |                                          |
| Duración de la respuesta (DR) <sup>a</sup>                 |                                                        |                                          |
| Mediana (IC del 95 %), meses                               | 6,90 (5,52, NE)                                        | 5,55 (4,17, 9,56)                        |
| Pacientes con DR > 6 meses                                 | 31,9 %                                                 | 20,0 %                                   |

IC = Intervalo de confianza

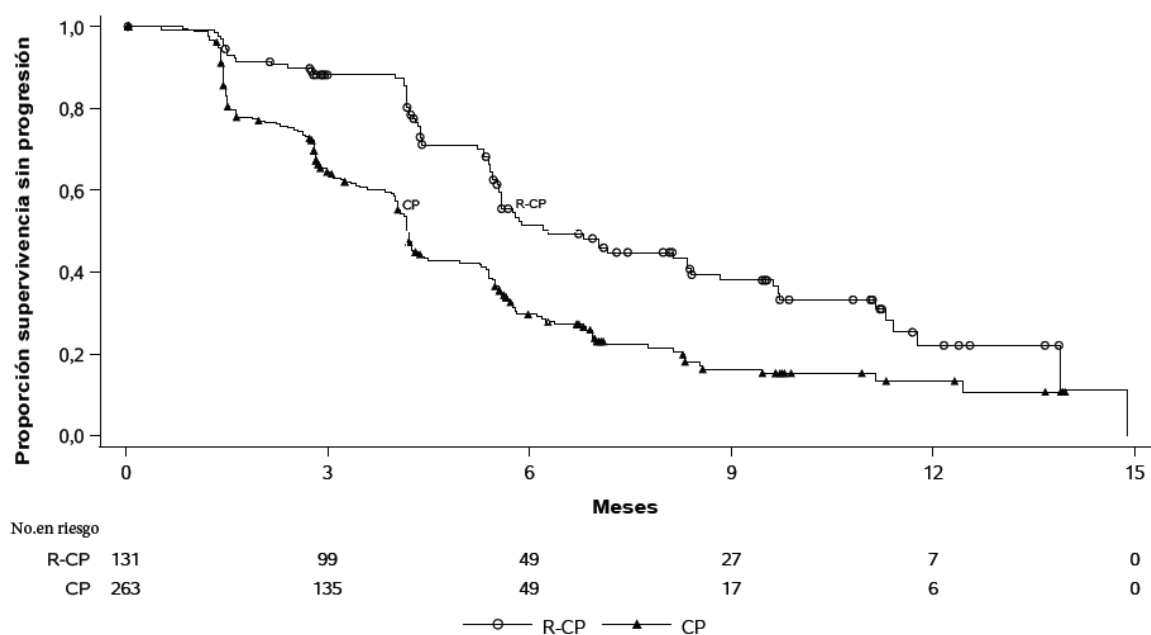
NE = no estimable

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.

<sup>a</sup> Según la evaluación RCIE

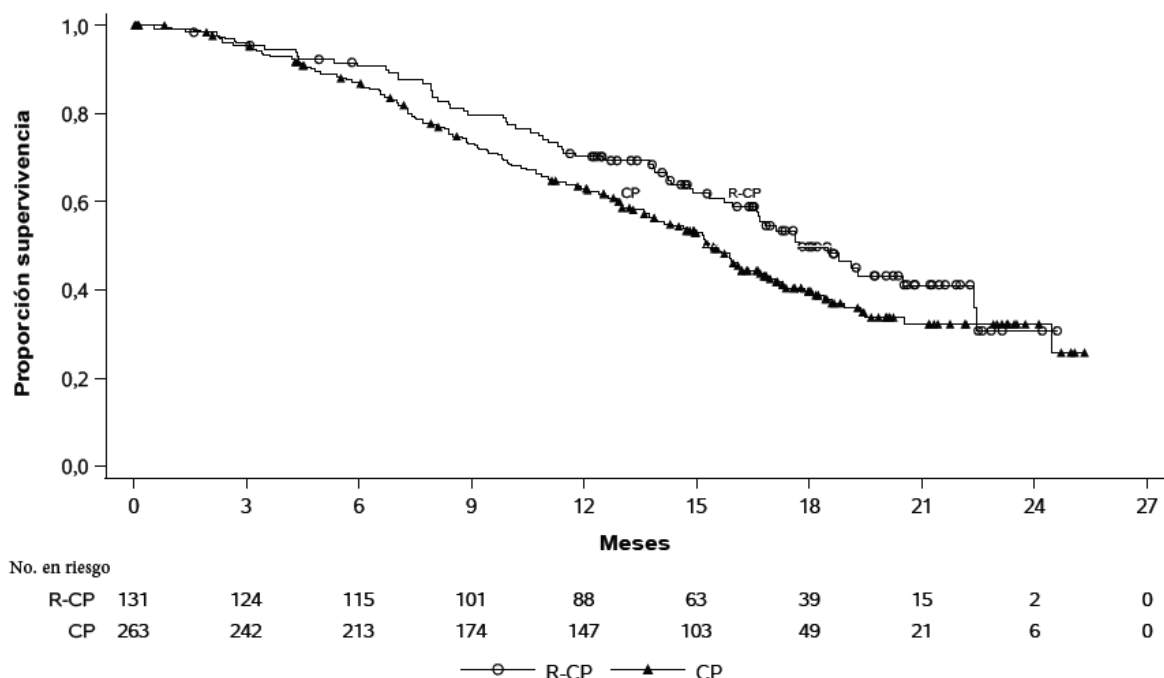
<sup>b</sup> El valor de p se compara con nivel de significancia bilateral de 0,0142. Los resultados de SG no son significativos en el momento del segundo análisis intermedio.

**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/m<sup>2</sup> 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  $\geq 65$  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**

|                                                            | Rybrevant +<br>carboplatino+<br>pemetrexed<br>(N = 153) | carboplatino+<br>pemetrexed<br>(N = 155) |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Supervivencia libre de progresión (SLP) <sup>a</sup>       |                                                         |                                          |
| 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 <sup>a, b</sup>                 |                                                         |                                          |
| TRO, % (IC del 95 %)                                       | 73 % (65 %, 80 %)                                       | 47 % (39 %, 56 %)                        |
| Razón de posibilidades (IC del 95 %);<br>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) <sup>c</sup>                     |                                                         |                                          |
| 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

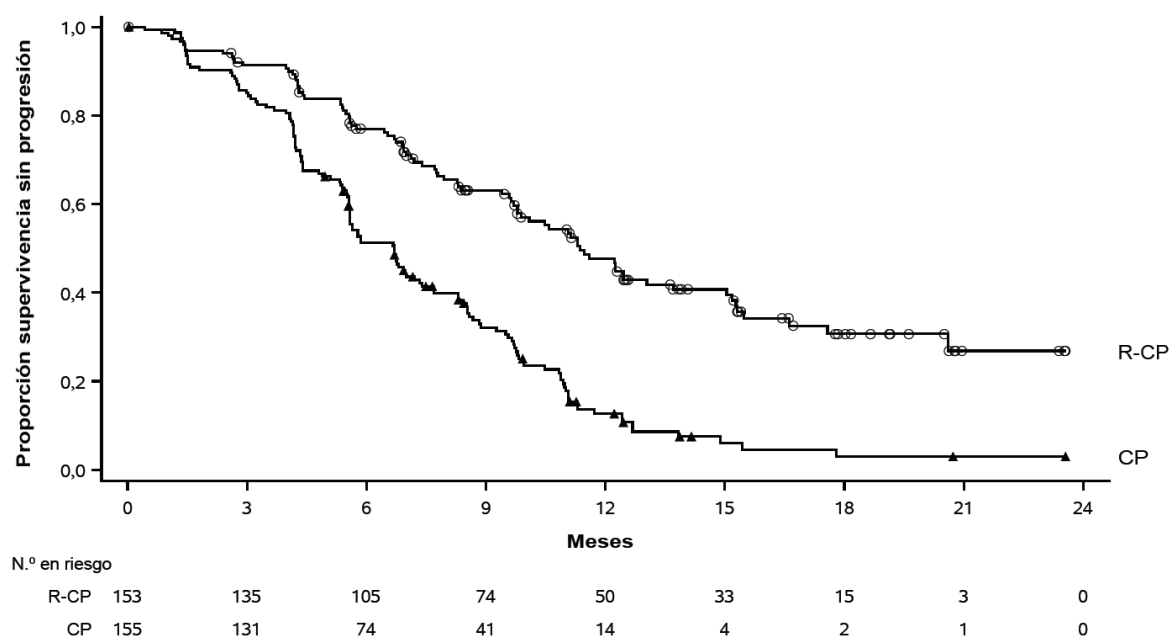
<sup>a</sup> Revisión central ciego independiente (RCIE) según RECIST v1.1

<sup>b</sup> Basada en la estimación de Kaplan-Meier.

<sup>c</sup> 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).

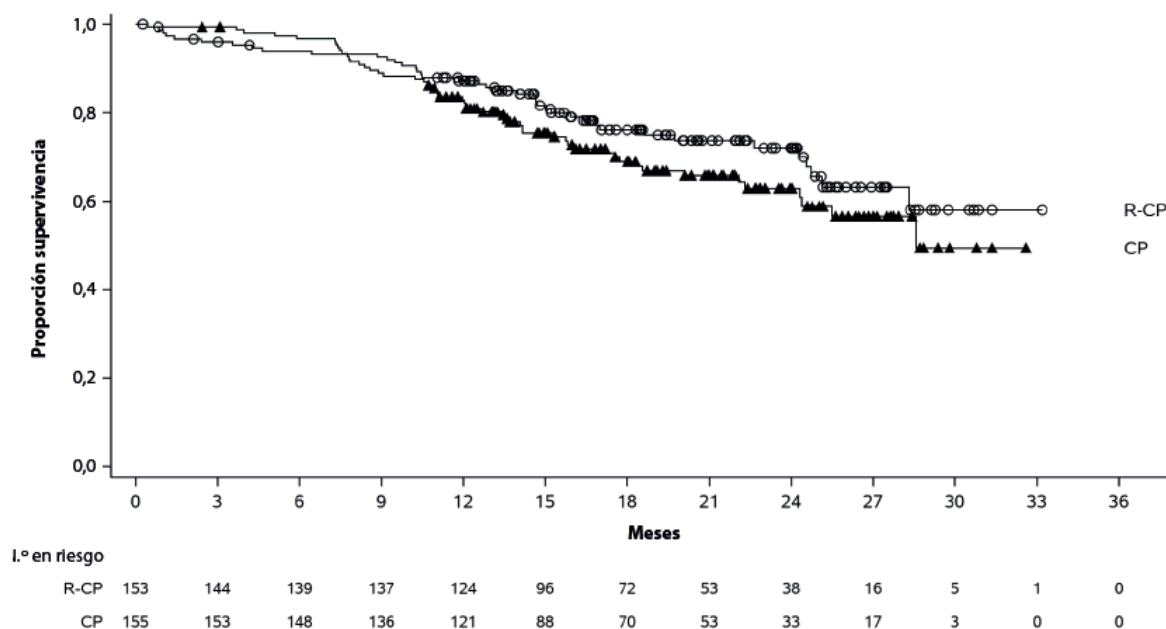


**Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con CPNM sin tratamiento previo mediante evaluación RCIE**



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  $\geq 65$ ), sexo (hombre o mujer), raza (asiática o no asiática), peso ( $< 80$  kg o  $\geq 80$  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**



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 CHRYSALIS**

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

IC = Intervalo de confianza

<sup>a</sup> Respuesta confirmada

<sup>b</sup> 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 %.

<sup>c</sup> 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 [(bilirrubina total  $\leq$  LSN y AST  $>$  LSN) o (LSN  $<$  bilirrubina total  $\leq 1,5 \times$  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 embrionofetal 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 cambio de color 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 cambio de color 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**

10/2025

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/>).

