

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rybrevent 350 mg concentrado para solución para perfusión.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de amivantamab.  
Un vial de 7 ml contiene 350 mg de amivantamab.

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

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión.

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

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Rybrevent en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (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 debe determinar que el paciente es positivo para la mutación de inserción en el exón 20 del EGFR mediante un método de diagnóstico validado (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»).

La dosis recomendada de Rybrevant se proporciona en la Tabla 1, y la pauta posológica se proporciona en la Tabla 2 (véase más adelante «Velocidad de perfusión»).

**Tabla 1: Dosis recomendada de Rybrevant**

Peso corporal del paciente (en el momento de referencia*)	Dosis recomendada	Número de viales
Menos de 80 kg	1.050 mg	3
Mayor o igual a 80 kg	1.400 mg	4

\* No es necesario ajustar la dosis en caso de que se produzcan cambios posteriores en el peso corporal

**Tabla 2: Pauta posológica de Rybrevant**

Semanas	Calendario
Semanas 1 a 4	Semanal (total de 4 dosis)
Semana 5 en adelante	Cada 2 semanas a partir de la semana 5

#### 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.

**Tabla 3: Reducciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas**

Peso corporal (en el momento de referencia)	Dosis inicial	Dosis tras la 1ª interrupción por reacción adversa	Dosis tras la 2ª interrupción por reacción adversa	3ª interrupción por reacción adversa
Menos de 80 kg	1.050 mg	700 mg	350 mg	Discontinuar Rybrevant
Mayor o igual a 80 kg	1.400 mg	1.050 mg	700 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 adicionales) 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 Tabla 5). Se deben administrar los medicamentos concomitantes en la siguiente dosis (ver Tabla 4).
- Grado 3 o grado 4 recurrente (potencialmente mortal): suspender permanentemente Rybrevant.

#### Reacciones en la piel y en las uñas

Si el paciente desarrolla una reacción cutánea o ungueal de grado 2, se debe iniciar un tratamiento sintomático; si no hay mejoría después de 2 semanas, se debe considerar la reducción de la dosis (ver Tabla 3). Si el paciente desarrolla una reacción cutánea o ungueal de grado 3, se debe iniciar un tratamiento sintomático y considerar la interrupción de Rybrevant hasta que la reacción adversa mejore. Tras la recuperación de la reacción cutánea o ungueal a  $\leq$  grado 2, Rybrevant se debe reanudar a una dosis reducida. Si el paciente desarrolla reacciones cutáneas de grado 4, suspender definitivamente Rybrevant (ver sección 4.4).

### Enfermedad pulmonar intersticial

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

### Medicamentos concomitantes recomendados

Antes de la perfusión (días 1 y 2 de la semana 1), se deben administrar antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides para reducir el riesgo de RRP (ver Tabla 4). Para las dosis posteriores, se requiere la administración de antihistamínicos y antipiréticos. Se 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
<b>Antihistamínico</b> *	Difenhidramina (de 25 a 50 mg) o equivalente	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
<b>Antipirético</b> *	Paracetamol (de 650 a 1.000 mg)	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
<b>Glucocorticoide</b> ‡	Dexametasona (10 mg) o metilprednisolona (40 mg) o equivalente	Intravenosa	De 45 a 60 minutos

\* Requerido en todas las dosis.

‡ Requerido en la dosis inicial (días 1 y 2 de la semana 1); opcional para las dosis posteriores.

### Poblaciones especiales

#### Población pediátrica

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

#### Personas de edad avanzada

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

#### Insuficiencia renal

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

#### Insuficiencia hepática

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

### Forma de administración

Rybrevant 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 %). Rybrevant 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 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 Rybrevant**

<b>Dosis de 1.050 mg</b>			
<b>Semana</b>	<b>Dosis (por bolsa de 250 ml)</b>	<b>Velocidad inicial de perfusión</b>	<b>Velocidad posterior de perfusión<sup>‡</sup></b>
<b>Semana 1 (perfusión de dosis dividida)</b>			
<i>Día 1</i> de la Semana 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
<i>Día 2</i> de la Semana 1	700 mg	50 ml/h	75 ml/h
<b>Semana 2</b>	1.050 mg	85 ml/h	
<b>Semanas siguientes*</b>	1.050 mg	125 ml/h	
<b>Dosis de 1.400 mg</b>			
<b>Semana</b>	<b>Dosis (por bolsa de 250 ml)</b>	<b>Velocidad inicial de perfusión</b>	<b>Velocidad posterior de perfusión<sup>‡</sup></b>
<b>Semana 1 (perfusión de dosis dividida)</b>			
<i>Día 1</i> de la Semana 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
<i>Día 2</i> de la Semana 1	1.050 mg	35 ml/h	50 ml/h
<b>Semana 2</b>	1.400 mg	65 ml/h	
<b>Semana 3</b>	1.400 mg	85 ml/h	
<b>Semanas siguientes*</b>	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 (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).

#### Reacciones en la piel y en las uñas

En pacientes tratados con amivantamab se han producido erupciones cutáneas (incluida la dermatitis acneiforme), prurito y sequedad de la piel (ver sección 4.8). Se debe instruir a los pacientes para que limiten la exposición al sol durante el tratamiento con Rybrevant y durante los dos meses siguientes. Se aconseja la utilización de ropa protectora y de protectores solares de amplio espectro UVA/UVB. Se recomienda una crema emoliente sin alcohol para las zonas secas. Si se producen reacciones cutáneas, se deben administrar corticoides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales. En caso de acontecimientos de grado 3 o de grado 2 mal tolerados, también se deben administrar antibióticos sistémicos y esteroides orales. Los pacientes que presenten una erupción grave de aspecto o distribución atípicos o que no mejoren en el plazo de 2 semanas deben ser derivados rápidamente a un dermatólogo. Se debe reducir, interrumpir o suspender permanentemente la dosis de Rybrevant, en función de la gravedad (ver sección 4.2).

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

#### Trastornos oculares

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

#### Contenido de sodio

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas. Sin embargo, 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

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 6 resume las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron amivantamab.

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).

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran a continuación por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como sigue: 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 6: Reacciones adversas en pacientes tratados con amivantamab**

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hipoalbuminemia <sup>a</sup> (ver sección 5.1)	Muy frecuentes	31	2*
Falta de apetito		16	0,5*
Hipocalcemia		10	0,3*
Hipopotasemia	Frecuente	9	2
Hipomagnesemia		8	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Mareo <sup>b</sup>	Muy frecuentes	13	0,3*
<b>Trastornos oculares</b>			
Alteración visual <sup>c</sup>	Frecuentes	3	0
Crecimiento de las pestañas <sup>d</sup>		1	0
Otros trastornos oculares <sup>e</sup>		6	0
Queratitis	Poco frecuentes	0,5	0
Uveítis		0,3	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>f</sup>	Frecuentes	3	0,5*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	Muy frecuentes	11	2*
Estomatitis <sup>g</sup>		24	0,5*
Náuseas		23	0,5*
Estreñimiento		23	0
Vómitos		12	0,5*
Dolor Abdominal <sup>h</sup>	Frecuentes	9	0,8*
<b>Trastornos hepato biliares</b>			
Elevación de la alanina aminotransferasa	Muy frecuentes	15	2
Elevación de la aspartato aminotransferasa		13	1
Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre		12	0,5*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupección <sup>i</sup>	Muy frecuentes	76	3*
Toxicidad ungueal <sup>j</sup>		47	2*
Piel seca <sup>k</sup>		19	0
Prurito		18	0
Necrólisis epidérmica tóxica	Poco frecuentes	0,3	0,3*
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Mialgia	Muy frecuentes	11	0,3*



<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Edema <sup>l</sup>	Muy frecuentes	26	0,8*
Fatiga <sup>m</sup>		26	0,8*
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>			
Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes	67	2

\* Eventos solo de grado 3

<sup>a</sup> Hipoalbuminemia: disminución de la albúmina en sangre, hipoalbuminemia

<sup>b</sup> Mareo: mareo, mareo por esfuerzo, vértigo

<sup>c</sup> Alteración visual: visión borrosa, disminución de la agudeza visual, alteración visual

<sup>d</sup> Crecimiento de las pestañas: crecimiento de las pestañas, tricomelia

<sup>e</sup> Otros trastornos oculares: blefaritis, hiperemia conjuntival, irritación corneal, xeroftalmia, epiescleritis, trastorno ocular, prurito ocular, conjuntivitis no infecciosa, hiperemia ocular

<sup>f</sup> Enfermedad pulmonar intersticial: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis

<sup>g</sup> Estomatitis: úlcera aftosa, queilitis, glositis, úlcera labial, úlcera bucal, mucositis, estomatitis

<sup>h</sup> Dolor abdominal: molestia abdominal, dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, malestar epigástrico, dolor gastrointestinal;

<sup>i</sup> Erupción: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, foliculitis, impétigo, síndrome de eritrodismestesia palmoplantar, erupción perineal, dermatitis perioral, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción pustular, erupción vesicular, exfoliación cutánea, lesión cutánea

<sup>j</sup> Toxicidad ungueal: uña encarnada, infección del lecho ungueal, fisura de la cutícula ungueal, trastorno de las uñas, estriación ungueal, onicoclasia, onicólisis, paroniquia

<sup>k</sup> Piel seca: piel seca, eczema, eczema esteatótico, grietas en la piel, xerodermia

<sup>l</sup> Edema: edema ocular, edema palpebral, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbitario, hinchazón periorbitaria, hinchazón periférica, hinchazón facial

<sup>m</sup> Fatiga: astenia, fatiga

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Reacciones relacionadas con la perfusión

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 67 % de los pacientes tratados con amivantamab. 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).

### 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. 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).

### Reacciones en la piel y en las uñas

En el 76 % de los pacientes tratados con amivantamab 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 (ver sección 4.4).

### Trastornos oculares

En el 9 % de los pacientes tratados con amivantamab 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 (ver sección 4.4).

#### Otras 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 un estudio clínico de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tratados con amivantamab, 3 (0,9 %) de los 347 pacientes evaluables tuvieron un resultado positivo en los anticuerpos anti-amivantamab. No hubo evidencia de una alteración del perfil farmacocinético, de eficacia o de seguridad debido a los anticuerpos anti-amivantamab.

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

#### **4.9 Sobredosis**

No se ha determinado la dosis máxima tolerada en un estudio clínico en el que los pacientes recibieron hasta 1.750 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 Rybrent, 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 de inserción en el exón 20 del EGFR. 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

CHRYSALIS 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. El criterio de valoración principal 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, el criterio de valoración principal fue evaluado mediante una revisión central ciego independiente (RCIE). Los criterios de valoración secundarios 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 blancos. 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 7.

**Tabla 7: Resultados de eficacia en CHRYSALIS**

	<b>Evaluación del investigador (N = 114)</b>
<b>Tasa de respuesta global<sup>a,b</sup> (IC del 95 %)</b>	37 % (28 %, 46 %)
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  $\geq 65$  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).

### Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

El área bajo la curva de concentración-tiempo ( $ABC_{1 \text{ semana}}$ ) de amivantamab aumenta proporcionalmente en un intervalo de dosis de 350 a 1.750 mg.

Tras la administración de Rybrevant a la dosis y en la pauta recomendadas la media del  $ABC_{1 \text{ semana}}$  fue aproximadamente 2,9 veces mayor después de la quinta dosis tras la administración de dosis semanal en comparación con la primera dosis.

El estado de equilibrio de amivantamab se alcanzó aproximadamente a los 2 meses del período de administración cada dos semanas (en la novena perfusión) con 1.050 mg, y la media serológica  $ABC_{1 \text{ semana}}$  fue aproximadamente 2,4 veces mayor en estado de equilibrio comparado con la primera dosis.

### Distribución

La media geométrica (CV %) del volumen de distribución de amivantamab, en base a los parámetros PK poblacionales estimados, fue 5,37 l (21 %) tras la administración de la dosis recomendada de Rybrevant.

### Eliminación

El aclaramiento de amivantamab es mayor a dosis bajas ( $< 350$  mg) pero se comporta de manera lineal dentro del intervalo clínico de dosis. La media geométrica (CV %) del aclaramiento lineal se estimó en 225 ml/día (25 %), en base a los modelos PK poblacionales. La media geométrica (CV %) de semivida terminal asociada al aclaramiento lineal, calculada en base a estimaciones de los parámetros PK poblacionales, fue 15,7 días (26 %), tras la administración de la dosis recomendada de Rybrevant como monoterapia.

### Poblaciones especiales

#### Personas de edad avanzada

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de amivantamab en función de la edad (32-87 años).

#### Insuficiencia renal

No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de amivantamab en pacientes con insuficiencia renal leve ( $60 \leq$  aclaramiento de creatinina  $[CrCl] < 90$  ml/minuto) y moderada ( $29 \leq CrCl < 60$  ml/minuto). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave ( $15 \leq CrCl < 29$  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 x LSN)]. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total de 1,5 a 3 veces el LSN) y 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 (1.050 mg para los pacientes < 80 kg o 1.400 mg para los pacientes ≥ 80 kg) 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.
- Compruebe que la solución de Rybrevant es de incolora a color amarillo pálido. No utilizar si hay decoloración o partículas visibles.
- Extraiga y deseche un volumen de solución de glucosa al 5 % o de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) de la bolsa de perfusión de 250 ml que sea igual al volumen requerido de solución de Rybrevant que se va a añadir (deseche 7 ml de diluyente de la bolsa de perfusión para cada vial). Las bolsas de perfusión deben ser de policloruro de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o una mezcla de poliolefinas (PP+PE).
- Extraiga 7 ml de Rybrevant de cada vial necesario y añádale a la bolsa de perfusión. Cada vial contiene un sobrellenado de 0,5 ml para garantizar un volumen extraíble suficiente. El volumen final en la bolsa de perfusión debe ser de 250 ml. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.
- Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar.
- Inspeccione visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. No utilizar si se observa decoloración o partículas visibles.

#### Administración

- Administre la solución diluida mediante perfusión intravenosa utilizando un equipo de perfusión dotado de un regulador de flujo y con un filtro de polietersulfona (PES) en línea, estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro 0,22 o bien 0,2 micrómetros). Los equipos de perfusión intravenosa deben ser de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.
- 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: 26/09/2022

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**



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

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy, Co. Cork  
Irlanda

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

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

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

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

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

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

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

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

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

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
Para confirmar la eficacia y seguridad de amivantamab en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el TAC debe presentar los resultados del estudio 61186372NSC3001, un estudio fase 3 aleatorizado y abierto que compara amivantamab en combinación con terapia de carboplatino-pemetrexed versus carboplatino-pemetrexed, en pacientes con CPNM avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el entorno de primera línea.	31/03/2024

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rybrevant 350 mg concentrado para solución para perfusión  
amivantamab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión  
1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

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

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

No agitar.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

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

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1594/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

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

**VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Rybrewant 350 mg concentrado estéril  
amivantamab  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

7 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**



## Prospecto: información para el paciente

### Rybrevent 350 mg concentrado para solución para perfusión amivantamab

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

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

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

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Rybrevent y para qué se utiliza

##### Qué es Rybrevent

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

##### Para qué se utiliza Rybrevent

Rybrevent se utiliza en adultos con un tipo de cáncer de pulmón llamado "cáncer de pulmón no microcítico". Se utiliza cuando el cáncer se ha extendido a otras partes del organismo y ha sufrido ciertos cambios (mutaciones de inserción en el Exón 20) en un gen llamado «EGFR».

##### Cómo actúa Rybrevent

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

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

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

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Rybrevent

##### No use Rybrevent si

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

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

### **Advertencias y precauciones**

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

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

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

- Cualquier efecto secundario mientras le administran el medicamento en una vena.
- Dificultad repentina para respirar, tos o fiebre que puedan indicar la presencia de una inflamación de los pulmones.
- Problemas en la piel. Para reducir el riesgo de problemas en la piel, manténgase alejado del sol, use ropa protectora, aplíquese protector solar y utilice regularmente cremas hidratantes en la piel y las uñas mientras esté usando este medicamento. También tendrá que seguir haciéndolo durante los 2 meses siguientes a la interrupción del tratamiento.
- Problemas oculares. Si tiene problemas de visión o dolor ocular, póngase en contacto con su médico o enfermero inmediatamente. Si usa lentes de contacto y tiene algún síntoma ocular nuevo, deje de usarlas e informe a su médico inmediatamente.

### **Niños y adolescentes**

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

### **Otros medicamentos y Rybrevant**

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

### **Anticonceptivos**

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

### **Embarazo**

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

### **Lactancia**

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

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **Rybrevant contiene sodio**

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

### 3. Cómo se administra Rybrevant

#### Cuánto Rybrevant se usa

Su médico determinará cuál es la dosis correcta de Rybrevant para usted. La dosis de este medicamento dependerá de su peso corporal al inicio del tratamiento.

La dosis recomendada de Rybrevant es:

- 1.050 mg si pesa menos de 80 kg.
- 1.400 mg si su peso es superior o igual a 80 kg.

#### Cómo usar el medicamento

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

Rybrevant se administra de la siguiente manera:

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

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

#### Medicamentos administrados durante el tratamiento con Rybrevant

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

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

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

#### Si recibe más Rybrevant del que debe

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

#### Si olvidó su cita para la administración de Rybrevant

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

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

### 4. Posibles efectos adversos

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

#### Efectos secundarios graves

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

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

- Signos de una reacción relacionada con la perfusión - como escalofríos, sensación de falta de aire, ganas de vomitar (náuseas), enrojecimiento, molestias en el pecho y vómitos durante la administración del medicamento. Esto puede ocurrir especialmente con la primera dosis. Es posible que su médico le dé otros medicamentos, o que sea necesario reducir la velocidad de la perfusión o suspenderla.

- Problemas de la piel – como erupción cutánea (incluido el acné), piel infectada alrededor de las uñas, piel seca, picor, dolor y enrojecimiento. Informe a su médico si sus problemas de piel o uñas empeoran.

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

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

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

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

**Otros efectos secundarios**

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

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

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

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

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

**Comunicación de efectos adversos**

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

**5. Conservación de Rybrevant**

Rybrevant se conservará en el hospital o centro médico.

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

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

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

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Rybrevant**

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

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

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

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Responsable de la fabricación**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

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

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

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

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

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional».

Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

**Otras fuentes de información**

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

### **Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:**

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

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

#### Preparación

- Determine la dosis requerida (1.050 mg o bien 1.400 mg) y el número de viales de Rybrevant necesarios basándose en el peso del paciente en el momento de referencia. Cada vial de Rybrevant contiene 350 mg de amivantamab.
- Compruebe que la solución de Rybrevant es de incolora a color amarillo pálido. No utilizar si hay decoloración o partículas visibles.
- Extraiga y deseche un volumen de solución de glucosa al 5 % o de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) de la bolsa de perfusión de 250 ml que sea igual al volumen requerido de solución de Rybrevant que se va a añadir (deseche 7 ml de diluyente de la bolsa de perfusión para cada vial). Las bolsas de perfusión deben ser de policloruro de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o una mezcla de poliolefinas (PP+PE).
- Extraiga 7 ml de Rybrevant de cada vial necesario y añádalo a la bolsa de perfusión. Cada vial contiene un sobrellenado de 0,5 ml para garantizar un volumen extraíble suficiente. El volumen final en la bolsa de perfusión debe ser de 250 ml. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.
- Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar.
- Inspeccione visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. No utilizar si se observa decoloración o partículas visibles.

#### Administración

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

#### Eliminación

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