ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Este resumen no incluye toda la información necesaria para utilizar RYBREVANT de forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de RYBREVANT.

Inyección de RYBREVANT® (amivantamab-vmjw), para uso intravenoso
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2021

----------CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES----------

Indicaciones y uso (1)	09/2024
Posología y forma de administración (2)	02/2025
Advertencias y precauciones (5)	02/2025

----------INDICACIONES Y MODO DE USO----------

RYBREVANT es un anticuerpo biespecífico dirigido al receptor EGF y al receptor de MET indicado:

- en combinación con lazertinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA. (1, 2.2)
- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, cuya enfermedad ha progresado en o después del tratamiento con un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR. (1, 2.2)
- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA. (1, 2.2)
- como un único agente para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA, cuya enfermedad había progresado durante la quimioterapia a base de platino o posteriormente. (1, 2.2)

----------POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN----------

- La dosis recomendada de RYBREVANT se basa en el peso corporal inicial y se administra como infusión intravenosa después de la dilución. (2.3, 2.5, 2.6, 2.7)
- Administre la medicación previa según lo recomendado. (2.5)
- Administre por vía periférica durante la semana 1 y la semana 2 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión. (2.8)
- Administre RYBREVANT en combinación con quimioterapia semanalmente durante 4 semanas, con la dosis inicial como infusión dividida en la semana 1 el día 1 y el día 2, luego administre cada 3 semanas a partir de la semana 7. (2.3)
- Administre RYBREVANT en combinación con lazertinib o RYBREVANT como agente único semanalmente durante 5 semanas, con la dosis inicial como infusión dividida en la semana 1 el día 1 y el día 2, luego administre cada 2 semanas a partir de la semana 7. (2.4)
- Cuando administre RYBREVANT en combinación con lazertinib, administre profilaxis anticoagulante para prevenir eventos tromboembólicos venosos (TEV) durante los primeros cuatro meses de tratamiento. (2.4)
- Administre RYBREVANT diluido por vía intravenosa de acuerdo con las velocidades de infusión de las Tablas 8 y 9. (2.8)

Peso corporal (al inicio)	Dosis	Dosis recomendada
RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed		
Menos de 80 kg	Semanas 1-4	1,400 mg
	Semana 7 en adelante	1,750 mg
Mayor o igual que 80 kg	Semanas 1-4	1,750 mg
	Semana 7 en adelante	2,100 mg
RYBREVANT en combinación con lazertinib o RYBREVANT como agente único		
Menos de 80 kg	Semanas 1-5 Semana 7 en adelante	1,050 mg
Mayor o igual que 80 kg	Semanas 1-5 Semana 7 en adelante	1,400 mg

----------FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES----------

Inyección: solución de 350 mg/7 ml (50 mg/ml) en vial de uso único (3)

Inyección de **RYBREVANT®** (amivantamab-vmjw)

----------CONTRAINDICACIONES----------

Ninguna. (4)

----------ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES----------

- Reacciones relacionadas con la infusión (IRR): interrumpa la infusión ante el primer signo de IRR. Reduzca la velocidad de infusión o suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT según la gravedad. (2.6, 5.1)
- Enfermedad pulmonar instersticial (EPI)/Neumonitis: controle si hay síntomas nuevos o que empeoran indicativos de EPI. Suspenda inmediatamente la administración de RYBREVANT en pacientes con sospecha de EPI/neumonitis y suspenda permanentemente si se confirma EPI/neumonitis. (2.6, 5.2)
- Eventos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante con lazertinib: Se recomienda usar anticoagulación profiláctica durante los cuatro primeros meses de tratamiento. Vigile la aparición de signos y síntomas de TEV y trátelos según corresponda desde el punto de vista médico. Suspenda la administración de RYBREVANT y lazertinib en función de la gravedad. Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, retome la administración de RYBREVANT y lazertinib a la misma dosis, a criterio del profesional de atención médica. Suspenda permanentemente RYBREVANT y continúe con lazertinib en caso de TEV recurrente a pesar de la anticoagulación terapéutica. (2.6, 5.3)
- Reacciones adversas dermatológicas: Puede causar sarpullido grave, incluso dermatitis acneiforme y necrólisis epidérmica tóxica (NET). No administre, reduzca la dosis o suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT según la gravedad. (2.6, 5.4)
- Toxicidad ocular: derive inmediatamente a un oftalmólogo a los pacientes con empeoramiento de los síntomas oculares. No administre, reduzca la dosis o suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT según la gravedad. (2.6, 5.5)
- Toxicidad embriofetal: puede causar daño al feto. Avise a las mujeres en edad fértil sobre el potencial riesgo para el feto e indíqueles que usen métodos anticonceptivos efectivos (5.6, 8.1, 8.3)

----------REACCIONES ADVERSAS----------

RYBREVANT en combinación con lazertinib

- Las reacciones adversas más comunes (≥20 %) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, reacción relacionada con la infusión, dolor musculoesquelético, estomatitis, edema, TEV, parestesia, fatiga, diarrea, estreñimiento, COVID-19, hemorragia, piel seca, disminución del apetito, prurito, náuseas y toxicidad ocular. (6.1)
- Las anormalidades de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (≥2 %) fueron disminución de albúmina, disminución de sodio, aumento de la ALT, disminución de potasio, disminución de la hemoglobina, aumento de la AST, aumento de GGT y aumento de magnesio. (6.1)

RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed

- Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, reacción relacionada con la infusión, fatiga, náuseas, estomatitis, estreñimiento, edema, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, vómitos y COVID-19. (6.1)
- Las anormalidades de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (≥2 %) fueron disminución de neutrófilos, disminución de leucocitos, disminución de plaquetas, disminución de la hemoglobina, disminución de potasio, disminución de sodio, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamil transferasa y disminución de la albúmina. (6.1)

RYBREVANT como agente único

- Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron sarpullido, IRR, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, fatiga, edema, estomatitis, tos, estreñimiento y vómitos. (6.1)
- Las anormalidades de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (≥2 %) fueron disminución de linfocitos, disminución de albúmina, disminución de fosfato, disminución de potasio, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de glucosa, aumento de gamma-glutamil transferasa y disminución de sodio. (6.1)

Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Janssen Biotech, Inc. por teléfono al 1-800-526-7736 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. por teléfono al 1-800-FDA-1088 o mediante el sitio web *www.fda.gov/medwatch*.

----------USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS----------

Lactancia: aconseje no amamantar. (8.2)

Consulte la sección 17, INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 02/2025

Inyección de **RYBREVANT®** (amivantamab-vmjw)

PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y MODO DE USO
- 1.1 Tratamiento de primera línea del CPCNP con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R
- 1.2 CPCNP tratado previamente con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R
- 1.3 Tratamiento de primera línea del CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR
- 1.4 CPCNP tratado previamente con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
- 2.1 Información importante de posología
- 2.2 Selección de pacientes
- 2.3 Dosis recomendada de RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento del CPCNP: dosis cada 3 semanas
- 2.4 Dosis recomendada de RYBREVANT en combinación con lazertinib y RYBREVANT como agente único: dosis cada 2 semanas
- 2.5 Medicamentos previos recomendados
- 2.6 Modificaciones de dosis por reacciones adversas
- 2.7 Preparación
- 2.8 Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICATIONS

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
- 5.1 Reacciones relacionadas con la infusión
- 5.2 Enfermedad pulmonar instersticial/neumonitis
- 5.3 Eventos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante de RYBREVANT y lazertinib
- 5.4 Reacciones adversas dermatológicas
- 5.5 Toxicidad ocular
- 5.6 Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS
- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPTION

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLINICOS
- 14.1 Tratamiento de primera línea del CPCNP con deleción del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R: MARIPOSA
- 14.2 Pacientes con CPCNP tratados previamente con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R: MARIPOSA-2
- 14.3 Tratamiento de primera línea del CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20: PAPILLON
- 14.4 CPCNP tratado previamente con mutaciones de inserción del exón 20: CHRYSALIS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

1.1 Tratamiento de primera línea del CPCNP con deleciones del exón 19 del *EGFR* o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R

RYBREVANT, en combinación con lazertinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA *[consulte Posología y forma de administración (2.2)]*.

1.2 CPCNP tratado previamente con deleciones del exón 19 del *EGFR* o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R

RYBREVANT, en combinación con carboplatino y pemetrexed, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, cuya enfermedad ha progresado en o después del tratamiento con un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR *[consulte Posología y forma de administración (2.2)]*.

1.3 Tratamiento de primera línea del CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20 del *EGFR*

RYBREVANT, en combinación con carboplatino y pemetrexed, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA *[consulte Posología y forma de administración (2.2)]*.

1.4 CPCNP tratado previamente con mutaciones de inserción del exón 20 del *EGFR*

RYBREVANT está indicado como un único agente para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA *[consulte Posología y forma de administración (2.2)]*, cuya enfermedad había progresado durante la quimioterapia a base de platino o posteriormente.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante de posología

- Administre medicamentos previos antes de cada infusión de RYBREVANT según lo recomendado *[consulte Posología y forma de administración (2.5)]*.
- Administre RYBREVANT diluido por vía intravenosa según las velocidades de infusión de las Tablas 8 y 9, y divida la dosis inicial de infusión en la semana 1 el día 1 y el día 2 *[consulte Posología y forma de administración (2.8)]*.
- Administre RYBREVANT por vía periférica durante los días 1 y 2 de la semana 1 y semana 2 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión *[consulte Posología y forma de administración (2.8)]*.
- Cuando se administre RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed, infunda pemetrexed primero, carboplatino en segundo lugar y, por último, RYBREVANT *[consulte Posología y forma de administración (2.8)]*.
- Cuando se administre RYBREVANT en combinación con lazertinib, administre lazertinib por vía oral en cualquier momento antes de la perfusión de RYBREVANT *[consulte Posología y forma de administración (2.8)]*.
- Cuando administre RYBREVANT en combinación con lazertinib, administre profilaxis anticoagulante para prevenir eventos tromboembólicos venosos (TEV) durante los primeros cuatro meses de tratamiento. *[consulte Posología y forma de administración (2.4)]*.

2.2 Selección de pacientes

Seleccione a los pacientes para el tratamiento con RYBREVANT en función de la presencia de una mutación detectada mediante una prueba aprobada por la FDA.

Tabla 1: Selección de pacientes

Indicación	Régimen de tratamiento	Fuente para las pruebas
Tratamiento de primera línea del CPCNP con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R *[consulte Indicaciones y uso (1.1)]*	RYBREVANT en combinación con lazertinib	• Muestras tumorales o plasmáticas. • Las pruebas pueden realizarse en cualquier momento desde el diagnóstico inicial. • No es necesario repetir las pruebas una vez establecido el estado de mutación del EGFR.
CPCNP localmente avanzado o metastásico previamente tratado con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R (enfermedad progresiva con un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR) *[consulte Indicaciones y uso (1.2)]*	RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed	
Tratamiento de primera línea del CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR *[consulte Indicaciones y uso (1.3)]*	RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed	
CPCNP tratado previamente con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR *[consulte Indicaciones y uso (1.4)]*	RYBREVANT como agente único	

La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA está disponible en: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.3 Dosis recomendada de RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento del CPCNP: dosis cada 3 semanas

Las dosis recomendadas de RYBREVANT, administrado en combinación con carboplatino y permetrexed, basadas en el peso corporal inicial, se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis recomendada de RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed

Peso corporal al inicio[a]	Dosis recomendada	Régimen de administración
Menos de 80 kg	1,400 mg	Semanalmente (total de 4 dosis) de la semana 1 a la 4 • Semana 1: infusión dividida el día 1 y el día 2 • Semanas 2 a 4: infusión el día 1 • Semanas 5 y 6: sin dosis
	1,750 mg	Cada 3 semanas a partir de la semana 7 en adelante
Mayor o igual que 80 kg	1,750 mg	Semanalmente (total de 4 dosis) de la semana 1 a la 4 • Semana 1: infusión dividida el día 1 y el día 2 • Semanas 2 a 4: infusión el día 1 • Semanas 5 y 6: sin dosis
	2,100 mg	Cada 3 semanas a partir de la semana 7 en adelante

[a] No se requieren ajustes de dosis para cambios de peso corporal posteriores.

El orden de administración y el régimen recomendados para RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3: Orden de administración y régimen para RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed

RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed		
Administrar el régimen en el siguiente orden: pemetrexed primero, carboplatino en segundo lugar y, por último, RYBREVANT.		
Medicamento	**Dosis**	**Duración/tiempo del tratamiento**
Pemetrexed	Pemetrexed 500 mg/m^2 por vía intravenosa Consulte la Información completa de prescripción de pemetrexed para obtener información completa.	Cada 3 semanas, continúe hasta que se produzca un progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.
Carboplatino	Carboplatino AUC 5 por vía intravenosa Consulte la Información completa de prescripción de carboplatino para obtener información completa.	Cada 3 semanas por hasta 12 semanas.
RYBREVANT	RYBREVANT por vía intravenosa Consulte la Tabla 2.	Cada 3 semanas, continúe hasta que se produzca un progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

2.4 Dosis recomendada de RYBREVANT en combinación con lazertinib y RYBREVANT como agente único: dosis cada 2 semanas

Las dosis recomendadas de RYBREVANT en combinación con lazertinib o RYBREVANT como agente único, basadas en el peso corporal inicial, se proporcionan en la Tabla 4. Administre RYBREVANT hasta el progreso de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable.

Tabla 4: Cronograma de dosis recomendadas de RYBREVANT en combinación con lazertinib y RYBREVANT como agente único

Peso corporal al inicio[a]	Dosis recomendada	Régimen de administración
Menos de 80 kg	1,050 mg	Semanalmente (total de 5 dosis) de la semana 1 a la 5 • Semana 1: infusión dividida el día 1 y el día 2 • Semanas 2 a 5: infusión el día 1 • Semana 6: sin dosis
		Cada 2 semanas a partir de la semana 7 en adelante
Mayor o igual que 80 kg	1,400 mg	Semanalmente (total de 5 dosis) de la semana 1 a la 5 • Semana 1: infusión dividida el día 1 y el día 2 • Semanas 2 a 5: infusión el día 1 • Semana 6: sin dosis
		Cada 2 semanas a partir de la semana 7 en adelante

[a] No se requieren ajustes de dosis para cambios de peso corporal posteriores.

Inyección de **RYBREVANT®** (amivantamab-vmjw)

RYBREVANT en combinación con lazertinib

Orden de administración

Cuando sea en combinación con lazertinib, administre RYBREVANT en cualquier momento después de lazertinib cuando se administra el mismo día. Consulte la información de prescripción de lazertinib para obtener información sobre la dosis recomendada de lazertinib. Administre RYBREVANT en combinación con lazertinib hasta el progreso de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable.

Medicamentos concomitantes

Cuando inicie el tratamiento con RYBREVANT en combinación con lazertinib, administre profilaxis anticoagulante para prevenir eventos tromboembólicos venosos (TEV) durante los primeros cuatro meses de tratamiento *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*. Si no hay signos o síntomas de TEV durante los primeros cuatro meses de tratamiento, considere la interrupción de la profilaxis anticoagulante según el criterio del proveedor de atención médica. Consulte la información de prescripción de lazertinib para obtener información sobre medicamentos concomitantes.

Al iniciar el tratamiento con RYBREVANT en combinación con lazertinib, administre crema emoliente sin alcohol (por ejemplo, sin isopropanol, sin etanol) y anime a los pacientes a limitar la exposición al sol durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a este, usar ropa protectora y aplicarse protector solar UVA/UVB de amplio espectro para reducir el riesgo de reacciones dermatológicas adversas *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*. Considere medidas profilácticas (por ejemplo, uso de antibióticos orales) para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Consulte la información de prescripción de lazertinib para obtener información sobre medicamentos concomitantes.

2.5 Medicamentos previos recomendados

Antes de la infusión inicial de RYBREVANT (semana 1, días 1 y 2), administre el medicamento previo tal como se describe en la Tabla 5 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Se requiere la administración de glucocorticoides solo para las dosis de la semana 1, los días 1 y 2 y al reiniciar el tratamiento después de interrupciones prolongadas de la dosis, luego según sea necesario para infusiones posteriores (consulte la Tabla 5). Administrar antihistamínicos y antipiréticos antes de todas las infusiones.

Tabla 5: Medicamentos previos

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Ventana de dosificación antes de la administración de RYBREVANT
Antihistamínico*	Difenhidramina (de 25 a 50 mg) o equivalente	Intravenosa	15 a 30 minutos
		Oral.	30 a 60 minutos
Antipirético*	Acetaminofeno (de 650 a 1,000 mg)	Intravenosa	15 a 30 minutos
		Oral.	30 a 60 minutos
Glucocorticoide‡	Dexametasona (20 mg) o equivalente	Intravenosa	45 a 60 minutos
Glucocorticoide+	Dexametasona (10 mg) o equivalente	Intravenosa	45 a 60 minutos

* Obligatorio en todas las dosis.
‡ Obligatorio en la dosis inicial (semana 1, día 1).
+ Obligatorio en la segunda dosis (semana 1, día 2); opcional para dosis posteriores.

2.6 Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Las reducciones de dosis recomendadas por reacciones adversas para RYBREVANT se detallan en la Tabla 6.

Tabla 6: Reducciones de dosis de RYBREVANT por reacciones adversas

Dosis en la que ocurrió la reacción adversa	Reducción de la 1.[a] dosis	Reducción de la 2.[a] dosis	Reducción de la 3.[a] dosis
1,050 mg	700 mg	350 mg	Suspender 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	

Las modificaciones de dosis recomendadas y el tratamiento de las reacciones adversas para RYBREVANT se proporcionan en la Tabla 7.

Tabla 7: Modificaciones de dosis recomendadas y tratamiento de las reacciones adversas para RYBREVANT

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Reacciones relacionadas con la infusión (IRR) *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*	Grado 1 a 2	• Interrumpa la infusión de RYBREVANT si se sospecha de IRR y monitoree al paciente hasta que desaparezcan los síntomas de reacción. • Reanude la infusión al 50 % de la velocidad de infusión a la que se produjo la reacción. • Si no hay síntomas adicionales después de 30 minutos, se puede aumentar la velocidad de infusión (consulte las Tablas 8 y 9). • Incluya corticosteroides con los medicamentos previos para dosis posteriores (consulte la Tabla 5).
	Grado 3	• Interrumpa la infusión de RYBREVANT y administre medicamentos de atención de apoyo. Vigile continuamente al paciente hasta que se resuelvan los síntomas de la reacción. • Reanude la infusión al 50 % de la velocidad de infusión a la que se produjo la reacción. • Si no hay síntomas adicionales después de 30 minutos, se puede aumentar la velocidad de infusión (consulte las Tablas 8 y 9). • Incluya corticosteroides con los medicamentos previos para dosis posteriores (consulte la Tabla 5). Para el Grado 3 recurrente, suspenda de manera permanente la administración de RYBREVANT.
	Grado 4 o cualquier grado de anafilaxia/ reacciones anafilácticas	• Suspenda de manera permanente la administración de RYBREVANT.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/ neumonitis *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*	Cualquier grado	• No administre RYBREVANT si se sospecha de EPI/neumonitis. • Suspenda de manera permanente la administración de RYBREVANT si se confirma EPI/pneumonitis.
Eventos tromboembólicos venosos (TEV) *[se aplica a la combinación con lazertinib, consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*	Grado 2 o 3	• Suspenda la administración de RYBREVANT y lazertinib. • Administre tratamiento anticoagulante según indicación clínica. • Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, retome la administración de RYBREVANT y lazertinib a la misma dosis a criterio del profesional de atención médica.
	Grado 4 o grado 2 o 3 recurrente a pesar del tratamiento anticoagulante	• Suspenda la administración de lazertinib y suspenda de manera permanente la administración de RYBREVANT. • Administre tratamiento anticoagulante según indicación clínica. • Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, puede continuar el tratamiento con lazertinib a la misma dosis a criterio del profesional de atención médica.

Inyección de **RYBREVANT®** (amivantamab-vmjw)

Tabla 7: Modificaciones de dosis recomendadas y tratamiento de las reacciones adversas para RYBREVANT (continuación)

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Reacciones adversas dermatológicas (incluidas dermatitis acneiforme, prurito, piel seca) *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*	Grado 1 o grado 2	• Inicie la gestión de la atención de apoyo. • Vuelva a evaluar después de 2 semanas; si el sarpullido no mejora, considere la posibilidad de reducir la dosis.
	Grado 3	• No administre RYBREVANT e inicie la gestión de la atención de apoyo. • Después de la recuperación al grado 2 o superior, retome la administración de RYBREVANT a dosis reducida. • Si no mejora en 2 semanas, suspenda el tratamiento de forma permanente.
	Grado 4	• Suspenda de manera permanente la administración de RYBREVANT.
	Afecciones cutáneas ampollosas o exfoliantes graves [incluida la necrólisis epidérmica tóxica (NET)].	• Suspenda de manera permanente la administración de RYBREVANT.
Otras reacciones adversas *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*	Grado 3	• Suspenda la administración de RYBREVANT hasta la recuperación a ≤grado 1 o a los valores iniciales. • Reanude con la misma dosis si la recuperación ocurre dentro de 1 semana. • Reanude con una dosis reducida si la recuperación ocurre después de 1 semana pero dentro de las 4 semanas. • Suspenda permanentemente si la recuperación no ocurre dentro de las 4 semanas.
	Grado 4	• Suspenda la administración de RYBREVANT hasta la recuperación a ≤grado 1 o a los valores iniciales. • Reanude con una dosis reducida si la recuperación ocurre dentro de las 4 semanas. • Suspenda permanentemente si la recuperación no ocurre dentro de las 4 semanas. • Suspenda permanentemente por reacciones de grado 4 recurrentes.

Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas de RYBREVANT en combinación con lazertinib

Cuando se administre RYBREVANT en combinación con lazertinib, si se produce una reacción adversa que requiera una reducción de la dosis después de la suspensión del tratamiento y su resolución, reduzca primero la dosis de RYBREVANT.

Consulte la información de prescripción de lazertinib para obtener información sobre modificaciones en las dosis de lazertinib.

Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas de RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed

Al administrar RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed, modifique la dosis de uno o más medicamentos. Suspenda o interrumpa la administración RYBREVANT como se muestra en la Tabla 7. Consulte la información de prescripción de carboplatino y pemetrexed para obtener información adicional sobre la modificación de la dosis.

2.7 Preparación

Diluya y prepare RYBREVANT para infusión intravenosa antes de la administración.

- Verifique que la solución de RYBREVANT sea incolora o tenga un tono amarillo pálido. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que lo permitan la solución y el envase. No la utilice si presenta decoloración o partículas visibles.
- Determine la dosis requerida y la cantidad de viales de RYBREVANT necesarios según el peso inicial del paciente *[consulte Posología y forma de administración (2.3)]*. Cada vial de RYBREVANT contiene 350 mg de amivantamab-vmjw.

- Retire y luego deseche un volumen de la inyección de dextrosa al 5 % o inyección de cloruro de sodio al 0.9 % de la bolsa de infusión de 250 ml igual al volumen de RYBREVANT que se agregará (es decir, deseche 7 ml de diluyente de la bolsa de infusión para cada vial de RYBREVANT). Use solamente bolsas de infusión fabricadas con policloruro de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o mezcla de poliolefinas (PP + PE).
- Extraiga 7 ml de RYBREVANT de cada vial y agréguelos a la bolsa de infusión. El volumen final en la bolsa de infusión debería ser de 250 ml. Deseche cualquier parte restante que haya quedado en la ampolla.
- Invierta con cuidado la bolsa para mezclar la solución. No lo agite.
- Las soluciones diluidas deben administrarse dentro de las 10 horas (incluido el tiempo de infusión) a una temperatura ambiente de 15 °C a 25 °C (59 °F a 77 °F).

2.8 Administración

- Administre la solución diluida de RYBREVANT *[consulte Posología y forma de administración (2.7)]* por infusión intravenosa mediante un equipo de infusión con regulador del flujo y un filtro intravenoso, estéril, no pirogénico de polietersulfona (PES) con baja unión a proteínas (tamaño de los poros de 0.2 micrómetros).
- Los equipos de administración deben estar hechos de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.
- El equipo de administración con filtro **debe** cebarse con inyección de dextrosa al 5 % o inyección de cloruro sódico al 0,9 % antes de iniciar cada infusión de RYBREVANT.
- No infunda RYBREVANT en forma concomitante en la misma línea intravenosa con otros agentes.

RYBREVANTen combinación con carboplatino y pemetrexed

- Administre RYBREVANT en combinación con infusiones de carboplatino y pemetrexed cada 3 semanas por vía intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable según las velocidades de infusión de la Tabla 8.
- Administre RYBREVANT a través de una vía periférica en la semana 1 y la semana 2 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión durante el tratamiento inicial *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.
- RYBREVANT puede administrarse por vía central durante las semanas siguientes.
- Para la infusión inicial, prepare RYBREVANT lo más cerca posible del momento de la administración para permitir la posibilidad de un tiempo de infusión prolongado en caso de una reacción relacionada con la infusión.
- Administre primero la infusión de pemetrexed, luego la infusión de carboplatino y al final la infusión de RYBREVANT.

Tabla 8: Velocidades de infusión de RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed como tratamiento del CPCNP

Peso corporal inferior a 80 kg			
Semana	**Dosis (por bolsa de 250 ml)**	**Velocidad de las infusiones iniciales (ml/h)**	**Velocidad de las infusiones posteriores† (ml/h)**
Semana 1 (infusión de dosis dividida)			
Semana 1 *día 1*	350 mg	50	75
Semana 1 *día 2*	1,050 mg	33	50
Semana 2	1,400 mg	65	
Semana 3	1,400 mg	85	
Semana 4	1,400 mg	125	
Semanas 5 y 6	Sin dosis		
Semana 7 y cada 3 semanas a partir de entonces	1,750 mg	125	
Peso corporal mayor o igual a 80 kg			
Semana	**Dosis (por bolsa de 250 ml)**	**Velocidad de las infusiones iniciales (ml/h)**	**Velocidad de las infusiones posteriores (ml/h)**
Semana 1 (infusión de dosis dividida)			
Semana 1 *día 1*	350 mg	50	75
Semana 1 *día 2*	1,400 mg	25	50
Semana 2	1,750 mg	65	
Semana 3	1,750 mg	85	
Semana 4	1,750 mg	125	
Semana 5 y 6	Sin dosis		

Inyección de **RYBREVANT®** (amivantamab-vmjw)

Tabla 8: Velocidades de infusión de RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed como tratamiento del CPCNP (continuación)

Peso corporal mayor o igual a 80 kg			
Semana	**Dosis (por bolsa de 250 ml)**	**Velocidad de las infusiones iniciales (ml/h)**	**Velocidad de las infusiones posteriores (ml/h)**
Semana 7 y cada 3 semanas a partir de entonces	2,100 mg	125	

† Si no hay reacciones relacionadas con la infusión, aumente la velocidad de infusión inicial a la velocidad de infusión posterior después de 2 horas en función de la tolerancia del paciente. Tiempo total de infusión de aproximadamente 4 a 6 horas para el día 1 y de 6 a 8 horas para el día 2. El tiempo de infusión posterior es de aproximadamente 2 horas.

RYBREVANT en combinación con lazertinib o RYBREVANT como agente único

- Administre RYBREVANT como una infusión de agente único cada 2 semanas por vía intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable de acuerdo con las velocidades de infusión de la Tabla 9.
- Administre RYBREVANT a través de una vía periférica en la semana 1 y la semana 2 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión durante el tratamiento inicial *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.
- RYBREVANT puede administrarse por vía central durante las semanas siguientes.
- Para la infusión inicial, prepare RYBREVANT lo más cerca posible del momento de la administración para permitir la posibilidad de un tiempo de infusión prolongado en caso de una reacción relacionada con la infusión.
- Cuando sea en combinación con lazertinib, administre RYBREVANT en cualquier momento después de lazertinib cuando se administra el mismo día.

Tabla 9: Velocidades de infusión de RYBREVANT en combinación con lazertinib o RYBREVANT como agente único

Peso corporal inferior a 80 kg			
Semana	**Dosis (por bolsa de 250 ml)**	**Velocidad de las infusiones iniciales (ml/h)**	**Velocidad de las infusiones posteriores† (ml/h)**
Semana 1 (infusión de dosis dividida)			
Semana 1 *día 1*	350 mg	50	75
Semana 1 *día 2*	700 mg	50	75
Semana 2	1,050 mg	85	
Semana 3	1,050 mg	125	
Semana 4	1,050 mg	125	
Semana 5	1,050 mg	125	
Semana 6	Sin dosis		
Semana 7 y cada 2 semanas a partir de entonces	1,050 mg	125	
Peso corporal mayor o igual a 80 kg			
Semana	**Dosis (por bolsa de 250 ml)**	**Velocidad de las infusiones iniciales (ml/h)**	**Velocidad de las infusiones posteriores† (ml/h)**
Semana 1 (infusión de dosis dividida)			
Semana 1 *día 1*	350 mg	50	75
Semana 1 *día 2*	1,050 mg	35	50
Semana 2	1,400 mg	65	
Semana 3	1,400 mg	85	
Semana 4	1,400 mg	125	
Semana 5	1,400 mg	125	
Semana 6	Sin dosis		
Semana 7 y cada 2 semanas a partir de entonces	1,400 mg	125	

† Si no hay reacciones relacionadas con la infusión, aumente la velocidad de infusión inicial a la velocidad de infusión posterior después de 2 horas en función de la tolerancia del paciente. Tiempo total de infusión de aproximadamente 4 a 6 horas para el día 1 y de 6 a 8 horas para el día 2. El tiempo de infusión posterior es de aproximadamente 2 horas.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: solución incolora a amarilla pálida de 350 mg/7 ml (50 mg/ml) en vial de uso único.

4 CONTRAINDICATIONS

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones relacionadas con la infusión

RYBREVANT puede provocar reacciones relacionadas con la infusión (IRR) incluida la anafilaxia; los signos y síntomas de las IRR incluyen disnea, enrojecimiento, fiebre, escalofríos, náuseas, malestar en el pecho, hipotensión y vómitos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la IRR es de aproximadamente 1 hora.

RYBREVANT con lazertinib

RYBREVANT en combinación con lazertinib puede causar reacciones relacionadas con la infusión. En MARIPOSA, *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*, se produjeron IRR en el 63 % de los pacientes tratados con RYBREVANT en combinación con lazertinib, inclusive de grado 3 en el 5 % y grado 4 en el 1 % de los pacientes. La incidencia de modificaciones de la infusión debido a IRR fue del 54 % y las IRR que provocaron una reducción de la dosis de RYBREVANT se produjeron en el 0.7 % de los pacientes. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión que causaron la interrupción permanente de RYBREVANT en el 4.5 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con lazertinib.

RYBREVANT con carboplatino y pemetrexed

Según la población de seguridad agrupada *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*, se produjo una IRR en el 50 % de los pacientes tratados con RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed, incluidas reacciones adversas de grado 3 (3.2 %). La incidencia de modificaciones de la infusión debido a IRR fue del 46 % y el 2.8 % de los pacientes interrumpió permanentemente la administración de RYBREVANT debido a IRR.

RYBREVANT como agente único

En CHRYSALIS *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*, se produjeron IRR en el 66 % de los pacientes tratados con RYBREVANT como agente único. Entre los pacientes que recibieron tratamiento en el día 1 de la semana 1, el 65 % experimentó una IRR, mientras que la incidencia de las IRR fue del 3.4 % con la infusión del día 2, del 0.4 % con la infusión de la semana 2 y acumulativamente del 1.1 % con las infusiones posteriores. De las IRR notificadas, el 97 % fueron de Grado 1-2, el 2.2 % de Grado 3 y el 0.4 % de Grado 4. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1 hora (rango de 0.1 a 18 horas) después del inicio de la infusión. La incidencia de modificaciones de la infusión debido a IRR fue del 62 % y el 1.3 % de los pacientes interrumpieron permanentemente la administración de RYBREVANT debido a IRR.

Administre medicamentos previos como antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides e infunda RYBREVANT según las recomendaciones *[consulte Posología y forma de administración (2.5)]*. Administre RYBREVANT por vía periférica durante las semanas 1 y 2 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión *[consulte Posología y forma de administración (2.8)]*.

Monitoree a los pacientes para detectar cualquier signo y síntoma de reacciones a la infusión durante la infusión de RYBREVANT en un entorno donde se disponga de medicamentos y equipos de reanimación cardiopulmonar. Interrumpa la infusión si se sospecha una IRR. Reduzca la velocidad de infusión o suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT según la gravedad *[consulte Posología y forma de administración (2.6)]*. Si ocurre una reacción anafiláctica, suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT.

5.2 Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

RYBREVANT puede causar enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis grave y mortal.

RYBREVANT con lazertinib

En MARIPOSA, *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*, se produjeron EPI/neumonitis en el 3.1 % de los pacientes tratados con RYBREVANT en combinación con lazertinib, incluidos grado 3 en el 1 % y grado 4 en el 0.2 % de los pacientes. Hubo un caso mortal de EPI/neumonitis y el 2.9 % de los pacientes suspendió permanentemente RYBREVANT y lazertinib debido a EPI/neumonitis *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

RYBREVANT con carboplatino y pemetrexed

Según la población de seguridad agrupada *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*, se produjo EPI/neumonitis en el 2.1 % de los pacientes tratados con RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed; y el 1.8 % de los pacientes experimentó EPI/neumonitis de grado 3. El 2.1 % suspendió RYBREVANT debido a EPI/neumonitis.

RYBREVANT como agente único

En CHRYSALIS *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*, se produjo EPI/neumonitis en el 3.3 % de los pacientes tratados con RYBREVANT como agente único, y el 0.7 % de los pacientes experimentó EPI/neumonitis de grado 3. Tres pacientes (1 %) suspendieron RYBREVANT permanentemente debido a EPI/neumonitis.

Controle a los pacientes para detectar si tienen síntomas nuevos o que empeoran indicativos de EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre). Suspenda inmediatamente la administración de RYBREVANT en pacientes con sospecha de EPI/neumonitis y suspenda permanentemente si se confirma EPI/neumonitis *[consulte Posología y forma de administración (2.6)]*.

Inyección de **RYBREVANT®** (amivantamab-vmjw)

5.3 Eventos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante de RYBREVANT y lazertinib

RYBREVANT en combinación con lazertinib puede causar eventos tromboembólicos venosos (TEV) graves y mortales, como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. La mayoría de estos eventos se produjo durante los cuatro primeros meses de tratamiento *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

En MARIPOSA, *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*, se produjeron ETV en el 36 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con lazertinib, inclusive de grado 3 en el 10 % y grado 4 en el 0.5 % de los pacientes. Se produjeron TEV durante el estudio en el 1.2 % de los pacientes (n = 5) mientras recibían tratamiento anticoagulante. Hubo dos casos mortales de TEV (0.5 %); el 9 % de los pacientes presentó TEV que causó interrupciones de la dosis de RYBREVANT, el 1 % de los pacientes experimentó TEV que derivó en las reducciones de la dosis de RYBREVANT y el 3.1 % de los pacientes tuvo TEV que causó la interrupción permanente de RYBREVANT. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de TEV fue de 84 días (intervalo: 6 a 777). Administre anticoagulación profiláctica durante los cuatro primeros meses de tratamiento *[consulte Posología y forma de administración (2.4)]*. No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K. Vigile la aparición de signos y síntomas de TEV, y trátelos según corresponda desde el punto de vista médico.

Suspenda la administración de RYBREVANT y lazertinib en función de la gravedad *[consulte Posología y forma de administración (2.6)]*. Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, retome la administración de RYBREVANT y lazertinib a la misma dosis a criterio del profesional de atención médica *[consulte Posología y forma de administración (2.4)]*. En caso de recurrencia de TEV a pesar de la anticoagulación terapéutica, suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT. El tratamiento puede continuar con la misma dosis de lazertinib a criterio del profesional de atención médica *[consulte Posología y forma de administración (2.6)]*. Consulte la información de prescripción de lazertinib para obtener información sobre la modificación de la dosis recomendada de lazertinib.

5.4 Reacciones adversas dermatológicas

RYBREVANT puede causar sarpullido grave, incluso necrólisis epidérmica tóxica (NET), dermatitis acneiforme, prurito y piel seca.

RYBREVANT con lazertinib

En MARIPOSA, *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*, se produjo sarpullido en el 86 % de los pacientes tratados con RYBREVANT en combinación con lazertinib, inclusive de grado 3 en el 26 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del sarpullido fue de 14 días (intervalo: 1 a 556 días). En el 37 % de los pacientes se produjo sarpullido que derivó en interrupciones de la dosis de RYBREVANT, en el 23 % de los pacientes se produjo sarpullido que causó la reducción de la dosis de RYBREVANT y en el 5 % de los pacientes, sarpullido que provocó la interrupción permanente del tratamiento con RYBREVANT.

RYBREVANT con carboplatino y pemetrexed

Según la población de seguridad agrupada *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*, se produjo sarpullido en el 82 % de los pacientes tratados con RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed, incluidas reacciones adversas de grado 3 (15 %). En el 14 % de los pacientes se produjo sarpullido que derivó en la reducción de la dosis, y el 2.5 % suspendió permanentemente RYBREVANT y el 3.1 % suspendió pemetrexed.

RYBREVANT como agente único

En CHRYSALIS *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*, se produjo sarpullido en el 74 % de los pacientes tratados con RYBREVANT como agente único, incluido sarpullido de grado 3 en el 3.3 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del sarpullido fue de 14 días (intervalo: 1 a 276 días). En el 5 % de los pacientes, la administración de RYBREVANT se suspendió permanentemente debido a sarpullido en el 0.7 % de los pacientes *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

Se produjo necrólisis epidérmica tóxica (TEN) en un paciente (0.3 %) tratado con RYBREVANT como agente único.

Indique a los pacientes que limiten la exposición al sol durante el tratamiento y por 2 meses después del tratamiento con RYBREVANT. Aconseje a los pacientes que usen ropa protectora y que utilicen pantalla solar con protección UVA/UVB. Se recomienda la crema emoliente sin alcohol (p. ej., sin isopropanol, sin etanol) para pieles secas.

Al iniciar el tratamiento con RYBREVANT, administre crema emoliente sin alcohol (por ejemplo, sin isopropanol, sin etanol) para reducir el riesgo de reacciones dermatológicas adversas. Considere medidas profilácticas (por ejemplo, uso de antibióticos orales) para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Si se desarrollan reacciones cutáneas, comience con corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos u orales. Para reacciones de grado 3, agregue esteroides orales y considere la posibilidad de una consulta dermatológica. Derive inmediatamente a un dermatólogo a los pacientes que presenten sarpullido grave, apariencia o distribución atípica o falta de mejoría en 2 semanas. Interrumpa, reduzca la dosis o suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT según la gravedad *[consulte Posología y forma de administración (2.6)]*.

5.5 Toxicidad ocular

RYBREVANT puede causar toxicidad ocular que incluye queratitis, blefaritis, síntomas de ojo seco, enrojecimiento conjuntival, visión borrosa, discapacidad visual, picazón ocular, prurito ocular y uveítis.

RYBREVANT con lazertinib
En MARIPOSA, *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*, se produjo toxicidad ocular en el 16 % de los pacientes tratados con RYBREVANT en combinación con lazertinib, inclusive toxicidad ocular de grado 3 o 4 en el 0.7 % de los pacientes. Interrumpa, reduzca la dosis o suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT y continúe con lazertinib según la gravedad *[consulte Posología y forma de administración (2.4)]*.

RYBREVANT con carboplatino y pemetrexed
Según la población de seguridad agrupada *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*, se produjo toxicidad ocular en el 16 % de los pacientes tratados con RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed. Todos los eventos fueron de grado 1 o 2.

RYBREVANT como agente único
En CHRYSALIS *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*, se produjo queratitis en el 0.7 % y uveítis en el 0.3 % de los pacientes tratados con RYBREVANT. Todos los eventos fueron de grado 1-2.

Derive inmediatamente a un oftalmólogo a los pacientes con empeoramiento de los síntomas oculares o nuevos síntomas. Interrumpa, reduzca la dosis o suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT según la gravedad *[consulte Posología y forma de administración (2.6)]*.

5.6 Toxicidad embriofetal
Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y hallazgos de los modelos animales, RYBREVANT puede causar daños en el feto si se suministra a una mujer embarazada. La administración de otras moléculas inhibidoras de EGFR a animales gestantes ha causado una mayor incidencia de deterioro del desarrollo embriofetal, embrioletalidad y aborto. Avise a las mujeres en edad fértil sobre el potencial riesgo para el feto. Indique a las pacientes con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de RYBREVANT *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)]*.

6 REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas también se analizan en otras partes del prospecto:

- Reacciones relacionadas con la infusión *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*
- Eventos tromboembólicos venosos *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*
- Reacciones adversas dermatológicas *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Toxicidad ocular *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*

6.1 Experiencia en ensayos clínicos
Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

RYBREVANT en combinación con lazertinib
Los datos descritos en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a RYBREVANT en combinación con lazertinib en el estudio MARIPOSA, que se llevó a cabo en 421 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico no tratado previamente cuyos tumores tienen deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*. Los pacientes recibieron RYBREVANT por vía intravenosa a 1,050 mg (para pacientes <80 kg) o 1,400 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 2 semanas de allí en adelante a partir de la semana 5 en combinación con lazertinib, 240 mg por vía oral una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los 421 pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con lazertinib, el 73 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 59 % estuvo expuesto durante más de un año. Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, reacción relacionada con la infusión, edema, dolor musculoesquelético, estomatitis, TEV, parestesia, fatiga, diarrea, estreñimiento, COVID-19, piel seca, hemorragia, disminución del apetito, prurito, náuseas y toxicidad ocular. Las anormalidades de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (≥2 %) fueron disminución de albúmina, aumento de la ALT, disminución de sodio, disminución de la hemoglobina, aumento de la AST, aumento de GGT y aumento de magnesio.

RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed
La población de seguridad agrupada descrita en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES también refleja la exposición a RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed en 281 pacientes en dos estudios:

- MARIPOSA-2 *[consulte Estudios clínicos (14.2)]* en 130 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico previamente tratado con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con osimertinib.
- PAPILLON *[consulte Estudios clínicos (14.3)]* en 151 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico no tratado previamente con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR.

Los pacientes que recibieron RYBREVANT por vía intravenosa a 1,400 mg (para pacientes <80 kg) o 1,750 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 3 semanas con una dosis de 1,750 mg (para pacientes <80 kg) o 2,100 mg (para pacientes ≥80 kg) a partir de la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en combinación con carboplatino en el área bajo la curva AUC 5 una vez cada 3 semanas, durante un máximo de 12 semanas, y pemetrexed 500 mg/m2 una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los 281 pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed, el 65 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 24 % estuvo expuesto durante más de un año. En la población de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, reacción relacionada con la infusión, fatiga, náuseas, estomatitis, estreñimiento, edema, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, vómitos y COVID-19. Las anormalidades de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (≥2 %) fueron disminución de neutrófilos, disminución de leucocitos, disminución de plaquetas, disminución de la hemoglobina, disminución de potasio, disminución de sodio, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamil transferasa y disminución de la albúmina.

RYBREVANT como agente único
Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES también reflejan la exposición a RYBREVANT como agente único en el estudio CHRYSALIS *[consulte Estudios clínicos (14.4)]* en 302 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico. Los pacientes recibieron RYBREVANT a 1,050 mg (para el peso corporal inicial del paciente de <80 kg) o 1,400 mg (para el peso corporal inicial del paciente de ≥80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y luego cada 2 semanas hasta el progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los 302 pacientes que recibieron RYBREVANT como agente único, el 36 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 12 % estuvo expuesto durante más de un año. En la población de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron sarpullido, reacción relacionada con la infusión, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, edema, tos, fatiga, estomatitis, estreñimiento, vómitos y prurito. Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 a 4 más frecuentes (≥2 %) fueron aumento de la gamma glutamil transferasa, disminución del sodio, disminución del potasio y aumento de la fosfatasa alcalina.

<u>Tratamiento de primera línea del CPCNP con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R</u>
Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a RYBREVANT en combinación con lazertinib en 421 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico no tratado previamente cuyos tumores tienen deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en el estudio MARIPOSA *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*. Los pacientes recibieron RYBREVANT por vía intravenosa a 1,050 mg (para pacientes <80 kg) o 1,400 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 2 semanas de allí en adelante a partir de la semana 5 en combinación con lazertinib, 240 mg por vía oral una vez al día. Entre los 421 pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con lazertinib, el 73 % estuvo expuesto durante ≥6 meses y el 59 % estuvo expuesto durante más de un año.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con lazertinib fue de 64 años (rango: 25 a 88); el 64 % era mujer; el 59 % era asiático; el 38 % era blanco; el 1.7 % era indio americano o nativo de Alaska; el 0.7 % era negro o afroamericano; el 1 % era de raza desconocida u otras razas; y el 13 % era hispano o latino; el 67 % tenía un estado funcional (EF) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1, el 33 % tenía un EF del ECOG de 0, el 60 % tenía deleciones del exón 19 del EGFR y el 40 % tenía mutaciones de sustitución del exón 21 L858R del EGFR.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 49 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con lazertinib. Las reacciones adversas graves que se produjeron en ≥2 % de los pacientes incluyeron TEV (11 %), neumonía (4 %), sarpullido y EPI/neumonitis (2.9 % cada una), COVID-19 (2.4 %), derrame pleural y reacción relacionada con la infusión (2.1 % cada una). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 7 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con lazertinib debido a muerte no especificada (1.2 %); sepsis e insuficiencia respiratoria (1 % cada una); neumonía, infarto de miocardio y muerte súbita (0.7 % cada una); infarto cerebral, embolia pulmonar (EP) e infección por COVID-19 (0.5 % cada una); y EPI/neumonitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y paro cardiorrespiratorio (0.2 % cada una).

La interrupción permanente de RYBREVANT debido a una reacción adversa ocurrió en el 34 % de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción definitiva en ≥1 % de los pacientes incluyeron sarpullido, reacciones relacionadas con la infusión, toxicidad de las uñas, TEV, EPI/neumonitis, neumonía, edema, hipoalbuminemia, fatiga, parestesia y disnea.

Las interrupciones de RYBREVANT debido a una reacción adversa ocurrieron en el 88 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en ≥5 % de los pacientes fueron reacciones relacionadas con la infusión, sarpullido, toxicidad de las uñas, COVID-19, TEV, aumento de ALT, edema e hipoalbuminemia.

Las reducciones de la dosis de RYBREVANT debido a una reacción adversa ocurrieron en el 46 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducción de dosis en el ≥5 % de los pacientes incluyeron sarpullido y toxicidad en las uñas.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, reacción relacionada con la infusión, dolor musculoesquelético, estomatitis, edema, TEV, parestesia, fatiga, diarrea, estreñimiento, COVID-19, hemorragia, piel seca, disminución del apetito, prurito y náuseas. Las anormalidades de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (≥2 %) fueron disminución de albúmina,

disminución de sodio, aumento de la ALT, disminución de potasio, disminución de la hemoglobina, aumento de la AST, aumento de GGT y aumento de magnesio.

En la Tabla 10, se resumen las reacciones adversas (≥10 %) en MARIPOSA.

Tabla 10: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes con CPCNP con deleción del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en MARIPOSA

	RYBREVANT en combinación con lazertinib (N=421)		Osimertinib (N=428)	
Reacción adversa	**Todos los grados (%)**	**Grado 3 o 4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3 o 4 (%)**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido*	86	26	48	1.2
Toxicidad de las uñas*	71	11	34	0.7
Piel seca*	25	1	18	0.2
Prurito	24	0.5	17	0.2
Lesión, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento				
Reacciones relacionadas con la infusión+	63	6	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	47	2.1	39	1.9
Trastornos gastrointestinales				
Estomatitis*	43	2.4	27	0.5
Diarrea*	31	2.6	45	0.9
Estreñimiento	29	0	13	0
Náuseas	21	1.2	14	0.2
Vómitos	12	0.5	5	0
Dolor abdominal*	11	0	10	0
Hemorroides	10	0.2	2.1	0.2
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Edema*	43	2.6	8	0
Fatiga*	32	3.8	20	1.9
Pirexia	12	0	9	0
Trastornos vasculares				
Tromboembolismo venoso*	36	11	8	2.8
Hemorragia*	25	1	13	1.2
Trastornos del sistema nervioso				
Parestesia*	35	1.7	10	0.2
Mareos*	14	0	10	0
Dolor de cabeza*	13	0.2	13	0
Infecciones e infestaciones				
COVID-19	26	1.7	24	1.4
Conjuntivitis	11	0.2	1.6	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Falta de apetito	24	1	18	1.4
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos*	19	0	23	0
Disnea*	14	1.7	17	3.5
Trastornos oculares				
Toxicidad ocular*	16	0.7	7	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	10	0	11	0

* Términos agrupados
\+ Aplicable solo para RYBREVANT

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con lazertinib incluyeron EPI/neumonitis (3.1 %).

En la Tabla 11, se resumen las anomalías de laboratorio en MARIPOSA.

Inyección de **RYBREVANT®** (amivantamab-vmjw)

Tabla 11: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥20 %) que empeoraron respecto al inicio en pacientes con CPCNP con deleción del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en MARIPOSA+

	RYBREVANT en combinación con lazertinib (N=421)		Osimertinib (N=428)	
Anomalía de análisis de laboratorio	**Todos los grados (%)**	**Grado 3 o 4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3 o 4 (%)**
Composición química				
Disminución de la albúmina	89	8	22	0.2
Aumento de ALT	65	7	29	2.6
Aumento de AST	52	3.8	36	1.9
Aumento de la fosfatasa alcalina	45	0.5	15	0.5
Disminución del calcio (corregido)	41	1.4	27	0.7
Aumento de GGT	39	2.6	24	1.9
Disminución del sodio	38	7	35	5
Disminución del potasio	30	5	15	1.2
Aumento de la creatinina	26	0.7	35	0.7
Disminución del magnesio	25	0.7	10	0.2
Disminución del magnesio	12	2.6	20	4.8
Hematología				
Disminución del recuento de plaquetas	52	0.7	57	1.4
Disminución de la hemoglobina	47	3.8	56	1.9
Disminución de glóbulos blancos	38	1	66	0.7
Disminución de neutrófilos	15	1.4	33	1.4

+ El denominador utilizado para calcular la tasa es el número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento para el análisis de laboratorio específico.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) tratado previamente con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed que se evaluó en MARIPOSA-2 *[consulte Estudios clínicos (14.2)]*. Los pacientes elegibles tuvieron CPCNP localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con osimertinib. Los pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas o previamente tratadas y estables podían inscribirse. Los pacientes que recibieron RYBREVANT por vía intravenosa a 1,400 mg (para pacientes <80 kg) o 1,750 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 3 semanas con una dosis de 1,750 mg (para pacientes <80 kg) o 2,100 mg (para pacientes ≥80 kg) a partir de la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en combinación con carboplatino en el área bajo la curva AUC 5 una vez cada 3 semanas, durante un máximo de 12 semanas, y pemetrexed 500 mg/m^2 una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los pacientes que recibieron RYBREVANT (n=130), el 52 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 7 % estuvo expuesto durante más de un año. La duración media del tratamiento fue de 6.3 meses (intervalo: 0 a 14.7 meses).

La media de edad fue de 62 años (rango: 36 a 84 años); el 62 % era mujer; el 48 % era asiático; el 46 % era blanco; el 2.3 % era negro o afroamericano; el 1.5 % era de raza no declarada; el 1.5 % era de raza desconocida; el 0.8 % era nativo de Alaska; el 7 % era hispano o latino; y el 87 % tenía un peso corporal inicial <80 kg.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 32 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed. Las reacciones adversas graves en >2 % de los pacientes incluyeron disnea (3.1 %), trombocitopenia (3.1 %), sepsis (2.3 %) y embolia pulmonar (2.3 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2.3 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed; estas incluyeron insuficiencia respiratoria, sepsis y fibrilación ventricular (0.8 % cada una).

La interrupción permanente de RYBREVANT debido a una reacción adversa ocurrió en el 11 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de RYBREVANT en ≥5 % de los pacientes fueron reacciones relacionadas con la infusión.

Las interrupciones de RYBREVANT debido a una reacción adversa ocurrieron en el 60 % de los pacientes. Las reacciones relacionadas con la infusión (IRR) que requirieron interrupciones de la infusión se produjeron en el 52 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de dosis en el ≥5 % de los pacientes incluyeron reacción relacionada con la infusión, sarpullido y fatiga.

Las reducciones de dosis de RYBREVANT debido a una reacción adversa ocurrieron en el 17 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducción de dosis en el ≥2 % de los pacientes incluyeron sarpullido.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron sarpullido, reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, toxicidad en las uñas, náuseas, estreñimiento, edema, estomatitis, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, vómitos y COVID-19.

En la Tabla 12, se resumen las reacciones adversas en MARIPOSA-2.

Tabla 12: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes con CPCNP previamente tratados con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R tratados con RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed en MARIPOSA-2

Reacción adversa	RYBREVANT + carboplatino + pemetrexed (N=130)		Carboplatino + pemetrexed (N=243)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido*	72	11	12	0
Toxicidad de las uñas*	45	2.3	0.4	0
Prurito	15	0	7	0
Piel seca*	15	0	2.5	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Reacción relacionada con la infusión	59	5.4	0.4	0
Fatiga*	51	3.8	35	3.7
Edema*	36	1.5	11	0.4
Pirexia	12	0	10	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	45	0.8	37	0.8
Estreñimiento	39	0.8	30	0
Estomatitis*	35	2.3	11	0
Vómitos	25	0.8	17	0.4
Diarrea*	15	1.5	7	0.8
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Falta de apetito	31	0	21	1.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	30	3.1	19	0.8
Infecciones e infestaciones				
COVID-19	21	1.5	10	0
Trastornos oculares				
Toxicidad ocular*	17	0	3.7	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	14	0.8	4.9	0
Tromboembolismo venoso* (ETV)	10	2.3	4.5	2.9
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos*	14	0	16	0.4
Disnea*	13	1.5	8	1.2

* Término agrupado

Inyección de **RYBREVANT®** (amivantamab-vmjw)

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed incluyeron las siguientes: dolor abdominal, hemorroides, mareos, alteraciones visuales, tricomegalia, queratitis y enfermedad pulmonar intersticial.

En la Tabla 13, se resumen las anomalías de laboratorio en MARIPOSA-2.

Tabla 13: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥20 %) que empeoraron respecto al inicio en pacientes con CPCNP con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R tratados con RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexeden en MARIPOSA-2

Anomalía de análisis de laboratorio	RYBREVANT + carboplatino + pemetrexed (N=130)		Carboplatino + pemetrexed (N=243)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
Disminución de glóbulos blancos	91	42	85	19
Disminución de neutrófilos	74	49	64	25
Disminución de plaquetas	74	17	58	9
Disminución de la hemoglobina	71	12	77	9
Disminución de linfocitos	69	28	58	18
Composición química				
Disminución de la albúmina	73	3.8	26	0.4
Disminución del sodio	49	11	30	6
Aumento del aspartato aminotransferasa	47	0.8	52	0.9
Aumento de la fosfatasa alcalina	42	0	29	0.4
Aumento de la alanina aminotransferasa	39	3.9	56	6
Disminución del magnesio	38	0.8	17	0.4
Disminución del potasio	37	11	12	3.4
Aumento de gamma-glutamil transferasa	30	3.1	41	1.3
Disminución del calcio (corregido)	25	0	11	0.9

Tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con mutaciones de inserción del exón 20.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed a la dosis recomendada en el ensayo PAPILLON *[consulte Estudios clínicos (14.3)]* en 151 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 de EGFR. Entre los pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed, la mediana de exposición fue de 9.7 meses (rango: 0.0 a 26.9 meses). En los pacientes que recibieron carboplatino y pemetrexed solos, la mediana de exposición fue de 6.7 meses (rango de 0.0 a 25.3).

La mediana de edad fue de 61 años (rango: 27 a 86 años); el 56 % era mujer; el 64 % era asiático; el 32 % era blanco; el 1.3 % era negro o afroamericano, no se informó de la raza en el 1.3 % de los pacientes; el 89 % no era hispano ni latino; el 86 % tenía un peso corporal inicial <80 kg.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 30 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed. Las reacciones adversas graves en ≥2 % de los pacientes incluyeron sarpullido, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), embolia pulmonar, vómitos y COVID-19. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 pacientes (4.6 %) por neumonía, accidente cerebrovascular, paro cardiorrespiratorio, COVID-19, sepsis y muerte no especificada.

La interrupción permanente de RYBREVANT debido a una reacción adversa ocurrió en el 11 % de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente de RYBREVANT en el ≥1 % de los pacientes fueron sarpullido y EPI.

Las interrupciones de RYBREVANT debido a una reacción adversa ocurrieron en el 64 % de los pacientes. Las reacciones relacionadas con la infusión (IRR) que

requirieron interrupciones de la infusión se produjeron en el 38 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de dosis en el ≥5 % de los pacientes incluyeron sarpullido y toxicidad de las uñas.

Las reducciones de la dosis de RYBREVANT debido a una reacción adversa ocurrieron en el 36 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducción de dosis en el ≥5 % de los pacientes incluyeron sarpullido y toxicidad de las uñas.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron sarpullido, toxicidad de las uñas, estomatitis, reacción relacionada con la infusión, fatiga, edema, estreñimiento, disminución del apetito, náuseas, COVID-19, diarrea y vómitos. Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 a 4 más frecuentes (≥2 %) fueron disminución de albúmina, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamil transferasa, disminución de sodio, disminución de potasio, disminución de magnesio y disminuciones de los glóbulos blancos, la hemoglobina, los neutrófilos, las plaquetas y los linfocitos.

En la Tabla 14, se resumen las reacciones adversas en PAPILLON.

Tabla 14: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 que recibieron RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed en PAPILLON

Reacción adversa[1]	RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed (n=151)		Carboplatino y pemetrexed (n=155)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido[2]	90	19	19	0
Toxicidad de las uñas[2]	62	7	3	0
Piel seca[2]	17	0	6	0
Trastornos gastrointestinales				
Estomatitis[2]	43	4	11	0
Estreñimiento	40	0	30	0.7
Náuseas	36	0.7	42	0
Vómitos	21	3.3	19	0.7
Diarrea	21	3	13	1.3
Hemorroides	12	1	1.3	0
Dolor abdominal[2]	11	0.7	8	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Reacción relacionada con la infusión	42	1.3	1.3	0
Fatiga[2]	42	6	45	3.9
Edema[2]	40	1.3	19	0
Pirexia[2]	17	0	6	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Falta de apetito	36	2.6	28	1.3
Infecciones e infestaciones				
COVID-19	24	2	14	0.6
Neumonía[2]	13	5	6	1.9
Trastornos vasculares				
Hemorragia[2]	18	0.7	11	1.9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos[2]	17	0	16	0
Disnea[2]	11	1.3	16	3.2
Investigaciones				
Pérdida de peso	14	0.7	8	0
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos[2]	11	0	12	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	11	0	13	0

[1] Las reacciones adversas se clasificaron utilizando CTCAE versión 5.0
[2] Término agrupado

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en el <10 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed incluyeron embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, úlcera cutánea, conjuntivitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/pneumonitis.

En la Tabla 15, se resumen las anomalías de análisis de laboratorio en PAPILLON.

Tabla 15: Anomalías de análisis de laboratorio seleccionadas (≥20 %) que empeoraron desde los valores iniciales en pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR que recibieron RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed en PAPILLON

Anomalía de análisis de laboratorio[1]	RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed[2]		Carboplatino en combinación con pemetrexed[3]	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
Disminución de glóbulos blancos	89	17	76	10
Disminución de hemoglobina	79	11	85	13
Disminución de neutrófilos	76	36	61	23
Disminución de plaquetas	70	10	54	12
Disminución de linfocitos	61	11	49	13
Composición química				
Disminución de la albúmina	87	7	34	1
Aumento del aspartato aminotransferasa	60	1	61	1
Aumento de la alanina aminotransferasa	57	4	54	1
Disminución del sodio	55	7	39	4
Aumento de la fosfatasa alcalina	51	1	28	0
Disminución del potasio	44	11	17	1
Disminución del magnesio	39	2	30	1
Aumento de gamma-glutamil transferasa	38	4	43	4
Disminución del calcio (corregido)	27	1	18	1

[1] Las reacciones adversas se clasificaron utilizando CTCAE versión 5.0.
[2] El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 113 a 150 en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.
[3] El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 119 a 154 en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

Tratamiento previo del CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a RYBREVANT en la dosis recomendada en 129 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR en el ensayo CHRYSALIS *[consulte Estudios clínicos (14.4)]*, cuya enfermedad había progresado durante la quimioterapia a base de platino o posteriormente. Entre los pacientes que recibieron RYBREVANT, el 44 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 12 % estuvo expuesto durante más de un año.

La media de edad fue de 62 años (rango: 36 a 84 años); el 61 % era mujer; el 55 % era asiático; el 35 % era blanco y el 2.3 % era negro; y el 82 % tenía un peso corporal basal <80 kg.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 30 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT. Las reacciones adversas graves en el ≥2 % de los pacientes incluyeron embolia pulmonar, neumonitis/EPI, disnea, dolor musculoesquelético, neumonía y debilidad muscular. Se produjeron reacciones adversas mortales en 2 pacientes (1.5 %) por neumonía y 1 paciente (0.8 %) debido a muerte súbita.

La interrupción permanente de RYBREVANT debido a una reacción adversa ocurrió en el 11 % de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente de RYBREVANT en el ≥1 % de los pacientes fueron neumonía, IRR, neumonitis/EPI, disnea, derrame pleural y sarpullido.

Las interrupciones de RYBREVANT debido a una reacción adversa ocurrieron en el 78 % de los pacientes. Las reacciones relacionadas con la infusión (IRR) que requirieron interrupciones de la infusión se produjeron en el 59 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en el ≥5 % de los pacientes incluyeron disnea, náuseas, sarpullido, vómitos, fatiga y diarrea.

Las reducciones de dosis de RYBREVANT debido a una reacción adversa ocurrieron en el 15 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducción de dosis en el ≥2 % de los pacientes incluyeron sarpullido y paroniquia.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron sarpullido, IRR, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, fatiga, edema, estomatitis,

tos, estreñimiento y vómitos. Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 a 4 más frecuentes (≥2 %) fueron disminución de linfocitos, disminución de albúmina, disminución de fosfato, disminución de potasio, aumento de glucosa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de gamma-glutamil transferasa y disminución de sodio.

En la Tabla 16, se resumen las reacciones adversas en CHRYSALIS.

Tabla 16: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes con CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20 cuya enfermedad ha progresado durante la quimioterapia a base de platino o posteriormente y que recibieron RYBREVANT en CHRYSALIS

Reacciones adversas	RYBREVANT[1] (N=129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Sarpullido*	84	3.9
Prurito	18	0
Piel seca	14	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Reacción relacionada con la infusión	64	3.1
Fatiga*	33	2.3
Edema*	27	0.8
Pirexia	13	0
Infecciones e infestaciones		
Paroniquia	50	3.1
Neumonía*	10	0.8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético*	47	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Disnea*	37	2.3
Tos*	25	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	36	0
Estomatitis*	26	0.8
Estreñimiento	23	0
Vómitos	22	0
Diarrea	16	3.1
Dolor abdominal*	11	0.8
Trastornos vasculares		
Hemorragia*	19	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Falta de apetito	15	0
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica*	13	0
Mareos	12	0.8
Dolor de cabeza*	10	0.8

* Término agrupado
[1] Las reacciones adversas se clasificaron utilizando CTCAE versión 4.03

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

En la Tabla 17, se resumen las anomalías de análisis de laboratorio en CHRYSALIS.

Tabla 17: Anomalías de análisis de laboratorio seleccionadas (≥20 %) que empeoraron desde el inicio en pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha progresado durante la quimioterapia a base de platino o posteriormente y que recibieron RYBREVANT en CHRYSALIS

Anomalía de análisis de laboratorio	RYBREVANT[+] (N=129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Composición química		
Disminución de la albúmina	79	8
Aumento de glucosa	56	4
Aumento de la fosfatasa alcalina	53	4.8
Aumento de la creatinina	46	0
Aumento de la alanina aminotransferasa	38	1.6
Disminución del fosfato	33	8
Aumento del aspartato aminotransferasa	33	0
Disminución del magnesio	27	0
Aumento de gamma-glutamil transferasa	27	4
Disminución del sodio	27	4
Disminución del potasio	26	6

Inyección de **RYBREVANT®** (amivantamab-vmjw)

Tabla 17: Anomalías de análisis de laboratorio seleccionadas (≥20 %) que empeoraron desde el inicio en pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha progresado durante la quimioterapia a base de platino o posteriormente y que recibieron RYBREVANT en CHRYSALIS (continuación)

Anomalía de análisis de laboratorio	RYBREVANT[+] (N=129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hematología		
Disminución de linfocitos	36	8

[+] El denominador utilizado para calcular la tasa fue 126 en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas asociadas al uso de RYBREVANT en estudios clínicos o informes posteriores a la comercialización. Debido a que algunas de estas reacciones se informaron de forma voluntaria de parte de una población de tamaño no especificado, no siempre es posible calcular con certeza la frecuencia de estas reacciones ni establecer una relación causal a la exposición del fármaco.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones relacionadas con la infusión, incluida anafilaxia y reacciones anafilácticas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y hallazgos en los modelos animales, RYBREVANT puede causar daños en el feto si se suministra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de RYBREVANT en mujeres embarazadas o datos en animales para evaluar el riesgo de RYBREVANT durante el embarazo. La interrupción o el agotamiento de EGFR en modelos animales dio como resultado un deterioro del desarrollo embriofetal, incluidos los efectos sobre el desarrollo placentario, pulmonar, cardíaco, cutáneo y neural. La ausencia de señalización EGFR o MET ha causado embrioletalidad, malformaciones y muerte posnatal en animales *(consulte Datos)*. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos identificados clínicamente es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos de amivantamab-vmjw sobre la reproducción y el desarrollo fetal; sin embargo, según su mecanismo de acción, RYBREVANT puede causar daño fetal o anomalías del desarrollo. En ratones, el EGFR es de vital importancia en los procesos reproductivos y de desarrollo, incluida la implantación de blastocistos, el desarrollo y supervivencia placentario y embriofetal/postnatal. La reducción o eliminación de la señalización del EGFR embriofetal o materna puede prevenir la implantación, puede causar pérdida embriofetal durante varias etapas de la gestación (a través de efectos sobre el desarrollo placentario) y puede causar anomalías en el desarrollo y muerte temprana en los fetos supervivientes. Se observaron resultados de desarrollo adversos en múltiples órganos en embriones/nonatos de ratones con señalización EGFR alterada. De manera similar, la eliminación de MET o su ligando HGF fue letal para el embrión debido a defectos graves en el desarrollo placentario, y los fetos mostraron defectos en el desarrollo muscular en múltiples órganos. Se sabe que la IgG1 humana cruza la barrera placentaria. Por lo tanto, es posible que amivantamab-vmjw se transmita de la madre al feto en desarrollo.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay datos sobre la presencia de amivantamab-vmjw en la leche materna, su efecto sobre la producción de leche materna o sus efectos sobre el lactante. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves con RYBREVANT en lactantes, se debe desaconsejar la lactancia durante el tratamiento con RYBREVANT y durante 3 meses después de recibir la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

RYBREVANT puede causar daños en el feto si se suministra a una mujer embarazada *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Prueba de embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres en edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con RYBREVANT.

Anticoncepción

Mujeres

Indique a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de RYBREVANT.

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

- De los 421 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratados con RYBREVANT en combinación con lazertinib en el estudio MARIPOSA, el 45 % tenía ≥65 años y el 12 % tenía ≥75 años de edad.
- De los 130 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratados con RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed en el estudio MARIPOSA-2, el 40 % tenía ≥65 años y el 10 % tenía ≥75 años de edad.
- De los 151 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratados con RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed en el estudio PAPILLON, el 37 % tenía ≥65 años y el 8 % tenía ≥75 años de edad.
- De los 302 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratados con RYBREVANT como agente único en el estudio CHRYSALIS, el 39 % tenía ≥65 años y el 11 % tenía ≥75 años de edad.

No se observaron diferencias clínicamente importantes en la seguridad o eficacia entre los pacientes de ≥65 años y los pacientes más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

Amivantamab-vmjw es un anticuerpo biespecífico basado en inmunoglobulina G1 humana con bajo contenido de fucosa dirigido contra los receptores EGF y MET, producido por la línea celular de mamífero (ovario de hámster chino [CHO]) utilizando tecnología de ADN recombinante que tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa. La inyección de RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) para infusión intravenosa es una solución estéril sin conservantes de apariencia incolora o con un tono amarillento pálido en viales de uso único. Su pH es de 5.7.

Cada vial de RYBREVANT contiene 350 mg (50 mg/ml) de amivantamab-vmjw, sal disódica del ácido etilendinitrilotetraacético (EDTA) dihidratada (0.14 mg), L-histidina (2.3 mg), monohidrato de clorhidrato de L-histidina (8.6 mg), L-metionina (7 mg), polisorbato 80 (4.2 mg), sacarosa (595 mg) y agua para preparaciones inyectables, USP.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

En estudios in vitro e in vivo, amivantamab-vmjw pudo interrumpir las funciones de señalización de EGFR y MET en los modelos de mutación de deleciones del exón 19, sustituciones del exón 21 L858R e inserciones del exón 20 a través del bloqueo de la unión del ligando o la degradación de EGFR y MET. La presencia de EGFR y MET en la superficie de las células tumorales también permite dirigir estas células para su destrucción por las células efectoras inmunes, como las células asesinas naturales y los macrófagos, a través de mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y trogocitosis, respectivamente. El tratamiento con amivantamab en combinación con lazertinib aumentó la actividad antitumoral in vivo en comparación con cualquiera de los agentes por separado en un modelo de xenoinjerto de ratón de CPCNP humano con una mutación EGFR L858R.

12.2 Farmacodinámica

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

12.3 Farmacocinética

La exposición a amivantamab-vmjw aumentó proporcionalmente en un intervalo de dosis de 350 a 1,750 mg (0.33 a 1.7 veces la dosis más baja aprobada recomendada) cuando RYBREVANT se administró como agente único. Las concentraciones en estado estable de RYBREVANT se alcanzaron en la semana 13 tanto para el régimen posológico de 3 semanas como para el de 2 semanas y la acumulación sistémica fue 1.9 veces mayor.

Distribución

El volumen de distribución medio (% CV) de amivantamab-vmjw es de 5 l (24 %).

Eliminación

El aclaramiento lineal (AL) medio (%CV) es de 0.26 l/día (30 %) y la semivida terminal media es de 14 días (33 %).

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de amivantamab-vmjw según la edad (rango: 21-88 años), peso corporal (31 a 140 kg), sexo, raza (blanca, asiática o negra o afroamericana) y etnia (hispana/latina o no hispana/latina), insuficiencia renal leve o moderada (eGFR 30 a 89 ml/min) o insuficiencia hepática leve [(bilirrubina total ≤ULN y AST > ULN) o (ULN < bilirrubina total ≤1.5 veces ULN)]. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal grave (eGFR de 15 a 29 ml/min), la insuficiencia renal terminal (eGFR <15 ml/min) o la insuficiencia hepática moderada a grave (bilirrubina total >1.5 veces de ULN y AST) sobre la farmacocinética de amivantamab-vmjw.

Peso corporal

Los aumentos de peso corporal elevaron el volumen de distribución y la eliminación de amivantamab-vmjw. Las exposiciones a amivantamab-vmjw son un 30 a 40 % más bajas en pacientes que pesaron ≥80 kg en comparación con pacientes con peso corporal de <80 kg a la misma dosis. Las exposiciones de amivantamab-vmjw fueron comparables entre los pacientes que pesaron <80 kg y recibieron dosis de 1,050 mg y los pacientes que pesaron ≥80 kg y recibieron dosis de 1,400 mg.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármacos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco (ADA) en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los de amivantamab-vmjw o productos de amivantamab.

Durante el tratamiento en los estudios CHRYSALIS, CHRYSALIS-2, PAPILLON, MARIPOSA y MARIPOSA-2 (hasta 39 meses), 4 de los 1,862 (0.2 %) pacientes que recibieron RYBREVANT como agente único o en combinación desarrollaron un anticuerpo anti-amivantamab-vmjw emergente del tratamiento. Dada la baja incidencia de anticuerpos antifármaco, se desconoce el efecto de estos anticuerpos sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de RYBREVANT.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Tratamiento de primera línea del CPCNP con deleción del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R: MARIPOSA

La eficacia de RYBREVANT, en combinación con lazertinib, se evaluó en MARIPOSA [NCT04487080], un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado y activo. Los pacientes elegibles debían tener CPCNP localmente avanzado o metastásico no tratado con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R de EGFR identificadas mediante pruebas locales, no susceptibles de tratamiento curativo. Los pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas o previamente tratadas y estables podían inscribirse.

Los pacientes fueron aleatorizados (2:2:1) para recibir RYBREVANT en combinación con lazertinib (N=429), osimertinib en monoterapia (N=429) o lazertinib en monoterapia (un régimen no aprobado para el CPCNP) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La evaluación de la eficacia para el tratamiento del CPCNP metastásico no tratado se basó en la comparación entre:

- Los pacientes recibieron RYBREVANT por vía intravenosa a 1,050 mg (para pacientes <80 kg) o 1,400 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 2 semanas de allí en adelante a partir de la semana 5 en combinación con lazertinib, 240 mg por vía oral una vez al día.
- Osimertinib administrado en una dosis de 80 mg por vía oral una vez al día.

La aleatorización se estratificó por tipo de mutación del EGFR (deleción del exón 19 o mutación de sustitución del exón 21 L858R), raza asiática (sí o no) y antecedentes de metástasis cerebral (sí o no). Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 8 semanas durante 30 meses, y después cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad.

La principal medida de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS), evaluada mediante una revisión central independiente y ciega (BICR). Las medidas de resultados de eficacia adicionales incluyeron la supervivencia general (OS), la tasa de respuesta general (ORR) y la duración de la respuesta (DOR).

Un total de 858 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente entre los dos grupos del estudio, 429 al grupo de RYBREVANT en combinación con lazertinib y 429 al grupo de osimertinib. La mediana de edad fue de 63 años (rango: 25-88) años; 61 % era mujer; 58 % era asiático; 38 % era blanco; 1.6 % era indio americano o nativo de Alaska; 0.8 % era negro o afroamericano; 0.2 % era nativo de Hawái u otras islas del Pacífico; 0.6 % era de raza desconocida o múltiples razas; y 12 % era hispano o latino. El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue 0 (34 %) o 1 (66 %); el 69 % nunca había fumado; el 41 % tenía metástasis cerebrales previas; y el 89 % tenía cáncer en estadio IV en el momento del diagnóstico inicial. El 60 % de los pacientes tenía tumores que albergaban deleciones del exón 19 y el 40 % restante tenía mutaciones de sustitución del exón 21 L858R.

Entre los 858 pacientes con deleción del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R que fueron aleatorizados entre el grupo de RYBREVANT más lazertinib frente al grupo de osimertinib, las muestras de tejido disponibles de 544 (63 %) pacientes tuvieron resultados evaluables cuando se analizaron retrospectivamente mediante la prueba cobas EGFR Mutation Test v2. De los 544 pacientes con resultados evaluables, 527 (97 %) fueron positivos para la deleción del exón 19 del EGFR o las mutaciones de sustitución L858R, mientras que 17 (3 %) fueron negativos. Las muestras de plasma disponibles de los pacientes se analizaron retrospectivamente mediante una prueba aprobada por la FDA para confirmar el estado del biomarcador.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP mediante la evaluación BICR de RYBREVANT en combinación con lazertinib en comparación con osimertinib.

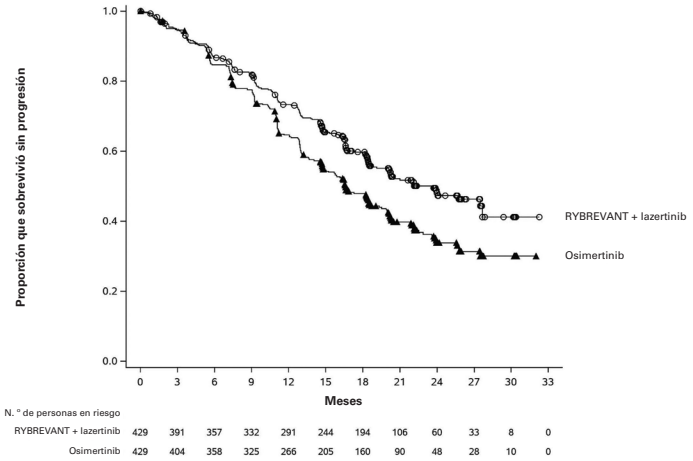
Los resultados de eficacia de RYBREVANT en combinación con lazertinib se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18: Resultados de eficacia en MARIPOSA mediante evaluación de BICR

	RYBREVANT en combinación con lazertinib (N=429)	**Osimertinib (N=429)**
Supervivencia sin evolución (PFS)		
Cantidad de eventos (%)	192 (45)	252 (59)
Mediana, meses (IC del 95 %)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)
HR[1,2] (IC del 95 %); valor p[1,3]	0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002	
Tasa de respuesta general (ORR)[4]		
ORR, % (IC del 95 %)	78 (74, 82)	73 (69, 78)
Respuesta completa, %	5.4	3.5
Respuesta parcial, %	73	70
Duración de la respuesta (DOR)[5]		
Mediana (IC del 95 %), meses	25.8 (20.1, NE)	16.7 (14.8, 18.5)
Pacientes con DOR ≥6 meses[6], %	86	85
Pacientes con DOR ≥12 months[6], %	68	57

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable
[1] Estratificado por tipo de mutación (deleción del exón 19 o exón 21 L858R), metástasis cerebrales previas (sí o no) y raza asiática (sí o no).
[2] Regresión estratificada de riesgos proporcionales de Cox.
[3] Prueba de rangos logarítmicos estratificada.
[4] Respuestas confirmadas basadas en la población ITT.
[5] En personas que respondieron confirmadas.
[6] Basado en las tasas observadas.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con CPCNP no tratados previamente mediante evaluación BICR



Si bien los resultados de OS eran inmaduros en el análisis actual, con el 55 % de las muertes preespecificadas para el análisis final informadas, no se observó ninguna tendencia hacia un deterioro.

De todos los pacientes aleatorizados (n=858), 367 (43 %) tenían lesiones intracraneales basales evaluadas mediante BICR utilizando RECIST modificado. En la Tabla 19, se resumen los resultados de los análisis preespecificados de la ORR intracraneal y la DOR por BICR en el subconjunto de pacientes con lesiones intracraneales al inicio del estudio para el grupo de RYBREVANT en combinación con lazertinib y el grupo de osimertinib.

Tabla 19: Análisis exploratorio de ORR y DOR intracraneal mediante evaluación BICR en sujetos con lesiones intracraneales al inicio del estudio

	RYBREVANT en combinación con lazertinib (N=180)	**Osimertinib (N=187)**
Evaluación de la respuesta del tumor intracraneal		
ORR intracraneal[1], % (IC del 95 %)	68 (60, 75)	69 (62, 76)
Respuesta completa, %	55	52
DOR intracraneal[2]		
Cantidad de encuestados	122	129
Pacientes con DOR ≥12 months[3], %	66	59
Pacientes con DOR ≥18 months[3], %	35	23

IC = intervalo de confianza
[1] Respuestas confirmadas
[2] En personas que respondieron confirmadas
[3] Basado en las tasas observadas

14.2 Pacientes con CPCNP tratados previamente con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R: MARIPOSA-2

La eficacia de RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed se evaluó en MARIPOSA-2 (NCT04988295), un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico. Los pacientes elegibles tuvieron CPCNP localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento con osimertinib o posteriormente. Los pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas o previamente tratadas y estables podían inscribirse. Los pacientes fueron aleatorizados (1:2:2) para recibir RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed (RYBREVANT-CP, N=131), carboplatino y pemetrexed (CP, N=263), o RYBREVANT como parte de otro régimen combinado. La evaluación de la eficacia para el tratamiento del CPCNP metastásico se basó en la comparación entre:

- RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed.
  Se administró RYBREVANT por vía intravenosa a 1,400 mg (para pacientes <80 kg) o 1,750 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 3 semanas con una dosis de 1,750 mg (para pacientes <80 kg) o 2,100 mg (para pacientes ≥80 kg) a partir de la semana 7 hasta el progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Quimioterapia basada en platino con carboplatino y pemetrexed.

En ambos grupos, 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, durante un máximo de 12 semanas, y el pemetrexed se administró por vía intravenosa a 500 mg/m^2 una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La aleatorización se estratificó por línea de tratamiento con osimertinib (primera o segunda línea), metástasis cerebrales previas (sí o no) y raza asiática (sí o no). Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante los primeros 12 meses y cada 12 semanas a partir de entonces.

La principal medida de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS), evaluada mediante una revisión central independiente y ciega (BICR). La supervivencia global (OS) y la tasa de respuesta global (ORR) evaluadas por BICR fueron medidas de resultado secundarias clave.

Se aleatorizó un total de 394 pacientes entre los dos grupos, 131 al grupo de RYBREVANT-CP y 263 al grupo de CP. La mediana de edad fue de 62 años (rango: 31 a 85) años, con un 38 % de pacientes ≥65 años de edad; el 60 % era mujer; y el 48 % era asiático y el 46 % era blanco; el 1 % era indio americano o nativo de Alaska; el 1 % era negro o afroamericano; el 0.5 % era de razas múltiples y el 2.8 % era de raza no declarada o raza desconocida; el 8 % era hispano o latino. El estado funcional inicial del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue 0 (40 %) o 1 (60 %); el 65 % nunca había fumado; el 45 % tenía metástasis cerebrales previas; y el 99.7 % tenía cáncer en estadio IV en el momento de la inscripción en el estudio.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS mediante BICR para RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed en comparación con carboplatino y pemetrexed.

En la Tabla 20, se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 20: Resultados de eficacia en MARIPOSA-2

	RYBREVANT + carboplatin+ pemetrexed (N=131)	**carboplatin+ pemetrexed (N=263)**
Supervivencia libre de progresión (PFS)[1]		
Cantidad de eventos	74 (56 %)	171 (65 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	6.3 (5.6, 8.4)	4.2 (4.0, 4.4)
HR (IC del 95 %)[2,3]; valor p[2,4]	0.48 (0.36, 0.64); p<0.0001	
Tasa de respuesta general[1,5]		
ORR, % (IC del 95 %)	53 % (44, 62)	29 % (23, 35)
Valor p[2,6]	p<0.0001	
Respuesta completa	0.8 %	0 %
Respuesta parcial	52 %	29 %
Duración de la respuesta[1,5] (DOR)		
Mediana (IC del 95 %), meses	6,9 (5,5, NE)	5.6 (4.2, 9.6)

IC = intervalo de confianza

NE = no estimable

[1] Revisión central independiente cegada por RECIST v1.1

[2] Estratificación por línea de tratamiento con osimertinib (primera o segunda línea), metástasis cerebrales previas (sí o no) y raza asiática (sí o no).

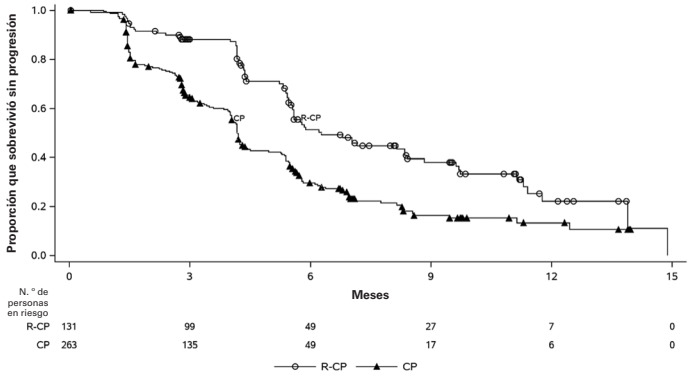
[3] Regresión estratificada de riesgos proporcionales de Cox.

[4] Prueba de rangos logarítmicos estratificada.

[5] Respuestas confirmadas.

[6] Análisis de regresión logística estratificada.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de PFS en pacientes con CPCNP tratados previamente mediante evaluación BICR: MARIPOSA-2



En el segundo análisis provisional especificado previamente de la OS, con el 85 % de las muertes necesarias para el análisis final, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la OS. La OS mediana fue de 17.7 meses (IC del 95 %: 16.0, 22.4) en el grupo de ACP y 15.3 meses (IC del 95 %: 13.7, 16.8) en el grupo de CP, con una proporción de riesgo de 0.73 (IC del 95 %: 0.54, 0.99).

Los pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas o previamente tratadas y estables fueron elegibles para la aleatorización en MARIPOSA-2. Al inicio del tratamiento se realizó una evaluación basal de la enfermedad, incluida una resonancia magnética (RM) cerebral. Todos los pacientes se sometieron a resonancias magnéticas cerebrales seriadas durante el ensayo.

Se realizaron análisis secundarios especificados previamente de la ORR intracraneal mediante BICR en el subconjunto de 91 (23 %) pacientes con enfermedad intracraneal de base. Los datos solo estaban disponibles para las respuestas completas intracraneales y no para las respuestas parciales intracraneales. La ORR intracraneal fue del 20 % (IC del 95 %: 8, 39) en los 30 pacientes con enfermedad intracraneal basal en el grupo de ACP y 7 % (IC del 95 %: 1.8, 16) en los 61 pacientes con enfermedad intracraneal basal en el grupo de CP.

14.3 Tratamiento de primera línea del CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20: PAPILLON

La eficacia de RYBREVANT se evaluó en PAPILLON (NCT04538664), en un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto. Los pacientes elegibles debían tener CPCNP localmente avanzado o metastásico no tratado previamente con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, enfermedad medible según RECIST v1.1, estado funcional (EF) ≤1 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y función adecuada de órganos y médula ósea. Los pacientes con metástasis cerebrales en el momento de la selección eran elegibles para participar una vez que hubieran recibido tratamiento definitivo, estuvieran clínicamente estables, asintomáticos y sin tratamiento con corticosteroides durante al menos 2 semanas antes de la aleatorización. Se excluyeron del estudio clínico los pacientes con antecedentes médicos de enfermedad pulmonar intersticial o EPI activa.

Se aleatorizó a un total de 308 pacientes 1:1 para recibir RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed (n=153) o carboplatino y pemetrexed (n=155). Los pacientes recibieron RYBREVANT por vía intravenosa a 1,400 mg (para pacientes <80 kg) o 1,750 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 3 semanas con una dosis de 1,750 mg (para pacientes <80 kg) o 2,100 mg (para pacientes ≥80 kg) a partir de la semana 7 hasta el progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El carboplatino se administró por vía intravenosa en el área bajo la curva concentración-tiempo de 5 mg/ml por minuto (AUC 5) una vez cada 3 semanas, durante un máximo de 12 semanas. Pemetrexed se administró por vía intravenosa en 500 mg/m^2 una vez cada 3 semanas hasta el progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Los pacientes fueron estratificados según el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 o 1) y metástasis cerebrales previas (sí o no).

La medida de resultado de eficacia primaria fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR). Las medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron la tasa de respuesta general (ORR), la duración de la respuesta (DOR) y la supervivencia general (OS). Se permitió el cruce a RYBREVANT como agente único en pacientes que habían confirmado el progreso de la enfermedad con carboplatino y pemetrexed.

La mediana de edad fue de 62 años (rango: 27 a 92) años, con un 40 % de los pacientes ≥65 años de edad; el 58 % era mujer; el 61 % era asiático y el 36 % era blanco; el 0.7 % era negro o afroamericano y no se informó de la raza en el 2.3 % de los pacientes; el 93 % no era hispano ni latino. El estado funcional inicial del ECOG era 0 (35 %) o 1 (65 %); el 58 % nunca fue fumador; el 23 % tenía antecedentes de metástasis cerebral y el 84 % tenía cáncer en estadio IV en el momento del diagnóstico inicial.

PAPILLON demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión para los pacientes asignados aleatoriamente a RYBREVANT en combinación con carboplatino y pemetrexed en comparación con carboplatino y pemetrexed.

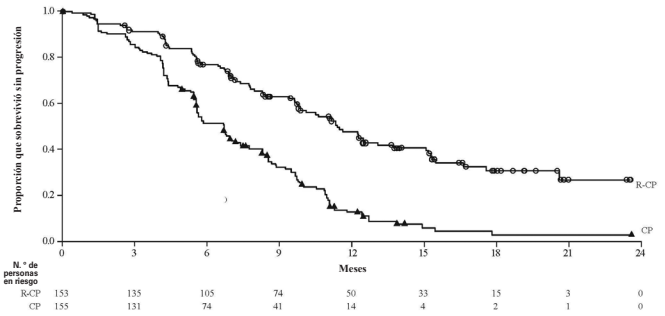
Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 21 y la Figura 3.

Tabla 21: Resultados de eficacia en PAPILLON

	RYBREVANT + carboplatino+ pemetrexed (N=153)	**carboplatino+ pemetrexed (N=155)**
Supervivencia libre de progresión (PFS)		
Cantidad de eventos (%)	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 %)	0.40 (0.30, 0.53)	
Valor p	p<0,0001	
Tasa de respuesta general (ORR)[1]		
ORR, % (IC del 95 %)	67 (59, 75)	36 (29, 44)
Respuesta completa, %	4	1
Respuesta parcial, %	63	36
Duración de respuesta (DdR)[2]		
Mediana (IC del 95 %), meses	10.1 (8.5, 13.9)	5.6 (4.4, 6.9)

IC = intervalo de confianza
[1] Respuestas confirmadas.
[2] En personas que respondieron confirmadas.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de PFS en pacientes con CPCNP no tratados previamente mediante evaluación BICR: Estudio Papillon



Si bien los resultados de OS eran inmaduros en el análisis actual, con el 44 % de las muertes especificadas previamente para el análisis final informado, no se observó ninguna tendencia hacia un deterioro. Setenta y cinco (48 %) de los pacientes tratados pasaron del grupo de carboplatino y pemetrexed después de la confirmación del progreso de la enfermedad para recibir RYBREVANT como agente único.

14.4 CPCNP tratado previamente con mutaciones de inserción del exón 20: CHRYSALIS

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

En la población de eficacia, el estado de mutación de inserción del exón 20 del EGFR se determinó mediante pruebas locales prospectivas utilizando muestras de tejido (94 %) o plasma (6 %). De los 81 pacientes con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR identificadas mediante pruebas locales, las muestras de plasma de 78/81 pacientes (96 %) fueron evaluadas retrospectivamente utilizando Guardant360® CDx, identificando 62/78 muestras (79 %) con una mutación de inserción del exón 20 del EGFR; 16/78 (21 %) muestras no tenían identificada una mutación de inserción del exón 20 del EGFR.

Los pacientes recibieron RYBREVANT a 1,050 mg (para el peso corporal inicial del paciente de <80 kg) o 1,400 mg (para el peso corporal inicial del paciente de ≥80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y luego cada 2 semanas hasta el progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La principal medida de resultado de eficacia fue la tasa de respuesta global (ORR) de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) según la evaluación de Blinded Independent Central Review (BICR). Una medida de resultado de eficacia adicional fue la duración de la respuesta (DOR) por BICR.

La población de eficacia incluyó 81 pacientes con CPCNP con mutación de inserción del exón 20 de EGFR con enfermedad medible que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de platino. La mediana de edad fue de 62 años (rango: 42 a 84) años, el 59 % era mujer; el 49 % era asiático; el 37 % era blanco; el 2.5 % era negro; el 74 % tenía un peso corporal inicial <80 kg; el 95 % tenía adenocarcinoma; y el 46 % había recibido inmunoterapia previa. La mediana de la cantidad de líneas de tratamiento previo fue de 2 (intervalo: 1 a 7). Al inicio del estudio, el 67 % tenía un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1; el 53 % nunca había fumado; todos los pacientes tenían enfermedad metastásica; y el 22 % había sido tratado previamente por metástasis cerebrales.

En la Tabla 22, se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 22: Resultados de eficacia para CHRYSALIS

	Tratamiento previo con quimioterapia a base de platino (N=81)
Tasa de respuesta general (IC del 95 %)	40 % (29 %, 51 %)
Respuesta completa (RC)	3.7 %
Respuesta parcial (RP)	36 %
Duración de la respuesta (DOR)	
Mediana, meses (IC del 95 %), meses	11.1 (6.9, NE)
Pacientes con DOR ≥6 meses	63 %

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

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

La inyección de RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) es una solución estéril sin conservantes de apariencia incolora o con un tono amarillento pálido para infusión intravenosa. Cada vial de uso único contiene 350 mg/7 ml (50 mg/ml) de RYBREVANT. Cada vial se embala individualmente en una sola caja. (NDC 57894-501-01).

Almacenamiento y manipulación

Guarde en un refrigerador entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) en la caja original para protegerlo de la luz. No congelar.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Reacciones relacionadas con la infusión

Informe a los pacientes que RYBREVANT puede causar reacciones relacionadas con la infusión, incluida la anafilaxia la mayoría de las cuales pueden ocurrir con la primera infusión. Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de inmediato en caso de tener signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Enfermedad pulmonar instersticial/neumonitis

Informe a los pacientes sobre los riesgos de tener enfermedad pulmonar instersticial (EPI)/neumonitis. Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de inmediato en caso de tener síntomas respiratorios nuevos o que empeoran *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

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

Cuando se administre RYBREVANT en combinación con lazertinib, informe a los pacientes sobre los riesgos de eventos tromboembólicos venosos (TEV) graves y potencialmente mortales, como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Advierta a los pacientes que se recomienda usar anticoagulación profiláctica durante los cuatro primeros meses de tratamiento. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de tener signos y síntomas de tromboembolismo venoso *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

Reacciones adversas dermatológicas

Informe a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Aconseje a los pacientes que se apliquen crema emoliente sin alcohol (por ejemplo, sin isopropanol, sin etanol) para reducir el riesgo de reacciones cutáneas. Considere medidas profilácticas (por ejemplo, uso de antibióticos orales) para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Aconseje a los pacientes que limiten la exposición directa al sol durante el tratamiento y 2 meses después de este, que utilicen un protector solar de amplio espectro con protección UVA/UVB y que lleven ropa protectora durante el tratamiento con RYBREVANT *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*.

Toxicidad ocular

Informe a los pacientes sobre el riesgo de tener toxicidad ocular. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su oftalmólogo si desarrollan síntomas oculares y recomiende la suspensión de las lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*.

Paronquia/Toxicidad de las uñas

Informe a los pacientes sobre el riesgo de tener paroniquia. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica para detectar signos o síntomas de paroniquia *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

Toxicidad embriofetal

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo potencial para el feto, que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con RYBREVANT y durante 3 meses después de la dosis final, y que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado *[consulte Advertencias y precauciones (5.6), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)]*.

Inyección de **RYBREVANT®** (amivantamab-vmjw)

Lactancia

Se debe informar a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con RYBREVANT y durante 3 meses después de la dosis final *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)]*.

Producto de Irlanda

Fabricado por:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, EE. UU.
Número de licencia de los EE. UU. 1864

Para información de patentes: www.janssenpatents.com
© Johnson & Johnson and its affiliates 2021-2024

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
RYBREVANT®
(amivantamab-vmjw)
inyección para uso intravenoso

¿Qué es RYBREVANT?

RYBREVANT es un medicamento de venta con receta que se utiliza para tratar a adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico) o que no puede extirparse mediante cirugía, y que presenta ciertas anomalías en el gen o genes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR):

- en combinación con lazertinib como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)
- en combinación con carboplatino y pemetrexed como tratamiento de segunda línea para el CPCNP en pacientes cuya enfermedad ha empeorado en o después del tratamiento con un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR
- en combinación con carboplatin y pemetrexed como tratamiento de primera línea para el CPCNP
- solo para el tratamiento del CPCNP cuya enfermedad ha empeorado durante o después de la quimioterapia a base de platino.

Su proveedor de atención médica realizará una prueba para asegurarse de que RYBREVANT sea adecuado para usted.
Se desconoce si RYBREVANT es seguro y eficaz para niños.

Antes de recibir RYBREVANT, comuníquele a su proveedor de atención médica todas sus enfermedades, incluso si usted:

- tiene antecedentes de problemas pulmonares o respiratorios.
- está embarazada o planea quedar embarazada. RYBREVANT puede dañar al feto.
  Mujeres con capacidad reproductiva:
  - Su proveedor de atención médica debe hacerle una prueba de embarazo antes de que comience el tratamiento con RYBREVANT.
  - Debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses después de su última dosis de RYBREVANT.
  - Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con RYBREVANT.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. Se desconoce si RYBREVANT pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y durante 3 meses después de su última dosis de RYBREVANT.

Informe al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibiré RYBREVANT?

- El proveedor de atención médica le administrará RYBREVANT mediante una infusión intravenosa en una vena.
- Su proveedor de atención médica decidirá el tiempo que debe transcurrir entre una dosis y otra así como también cuántos tratamientos recibirá.
- Su proveedor de atención médica le dará medicamentos antes de cada dosis de RYBREVANT para ayudar a reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión.
- RYBREVANT puede administrarse en combinación con los medicamentos carboplatino y permetrexed. Si tiene alguna pregunta sobre estos medicamentos, consulte a su proveedor de atención médica.
- Si su tratamiento con RYBREVANT se administra en combinación con el medicamento lazertinib, debe tomar su dosis de lazertinib por vía oral en cualquier momento antes de su infusión de RYBREVANT.
- Si falta a alguna cita, comuníquese con su proveedor de atención médica lo antes posible para reprogramarla.

¿Qué debo evitar mientras recibo RYBREVANT?

RYBREVANT puede provocar reacciones cutáneas. Debe limitar su tiempo de exposición al sol durante el tratamiento y por 2 meses después de su tratamiento con RYBREVANT. Use ropa protectora y use protector solar durante el tratamiento con RYBREVANT.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RYBREVANT?

RYBREVANT puede causar efectos secundarios graves, entre ellos, los siguientes:

- **Reacciones relacionadas con la infusión.** Las reacciones relacionadas con la infusión son frecuentes, pero pueden ser severas o graves, y pueden incluir una reacción alérgica potencialmente mortal (anafilaxia). Comuníquele a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas durante su infusión de RYBREVANT:
  - disnea, dificultad para respirar o sibilancias
  - malestar en el pecho
  - hinchazón de los ojos, los labios o la lengua
  - fiebre
  - escalofríos
  - entumecimiento en la lengua, los labios, las mejillas o las encías
  - rubefacción
  - erupción cutánea, ronchas o picazón
  - náuseas o vómitos
  - cólicos estomacales
  - aturdimiento, mareos o desmayo
  - dolor de cabeza
- **Problemas pulmonares.** RYBREVANT puede causar problemas pulmonares que pueden provocar la muerte. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene síntomas pulmonares nuevos o que empeoran, como dificultad para respirar, tos o fiebre.
- **Problemas de coágulos de sangre.** Los coágulos de sangre son un efecto secundario grave, pero frecuente de RYBREVANT, cuando se administra junto con otro medicamento llamado lazertinib, puede causar coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) o los pulmones (embolia pulmonar) que pueden provocar la muerte. Su proveedor de atención médica le recetará medicamentos para prevenir la formación de coágulos durante los 4 primeros meses de tratamiento. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si presenta cualquier signo o síntoma de coágulos de sangre, como hinchazón, dolor o sensibilidad en la pierna, dolor repentino e inexplicable en el pecho o dificultad para respirar.
- **Problemas de la piel.** RYBREVANT puede causar erupciones graves, como ampollas, descamación, dolor y llagas en la piel, enrojecimiento, protuberancias elevadas similares al acné, picazón y piel seca. Puede utilizar crema hidratante sin alcohol (por ejemplo, sin isopropanol ni etanol) para reducir el riesgo de problemas en la piel. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguna reacción cutánea. Su proveedor de atención médica puede tratarlo con un medicamento o enviarlo a ver a un especialista en piel (dermatólogo) si tiene reacciones cutáneas durante el tratamiento con RYBREVANT. Consulte "¿Qué debo evitar mientras recibo RYBREVANT?"
- **Problemas oculares.** RYBREVANT puede causar problemas en los ojos. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene síntomas de problemas oculares que pueden incluir:
  - dolor de ojos
  - inflamación de los párpados
  - ojos secos
  - enrojecimiento de los ojos
  - visión borrosa
  - cambios en la visión
  - picazón en los ojos
  - lagrimeo excesivo
  - sensibilidad a la luz

  Es posible que su proveedor de atención médica lo envíe a ver a un especialista en ojos (oftalmólogo) si tiene problemas oculares nuevos o que empeoran durante el tratamiento con RYBREVANT. No debe utilizar lentes de contacto hasta que un proveedor de atención médica compruebe sus síntomas oculares.

Los efectos secundarios más frecuentes de RYBREVANT cuando se administra en combinación con lazertinib incluyen lo siguiente:

- sarpullido
- piel infectada alrededor de la uña
- dolor muscular y de las articulaciones
- llagas en la boca
- inflamación de manos, tobillos, pies, cara o todo el cuerpo
- sensación inusual en la piel (como hormigueo o sensación de hormigueo)
- sentirse muy cansado
- diarrea
- estreñimiento
- COVID-19
- piel seca
- hemorragia
- falta de apetito
- picazón en la piel
- náuseas
- cambios en determinados análisis de sangre

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RYBREVANT? (continuación)

Los efectos secundarios más frecuentes de RYBREVANT cuando se administra en combinación con carboplatino y pemetrexed incluyen lo siguiente:

- sarpullido
- piel infectada alrededor de la uña
- sentirse muy cansado
- náuseas
- llagas en la boca
- estreñimiento
- inflamación de manos, tobillos, pies, cara o todo el cuerpo
- falta de apetito
- dolor muscular y de las articulaciones
- vómitos
- COVID-19
- cambios en determinados análisis de sangre

Los efectos secundarios más frecuentes de RYBREVANT cuando se administra solo incluyen los siguientes:

- sarpullido
- piel infectada alrededor de la uña
- dolor muscular y de las articulaciones
- dificultad para respirar
- náuseas
- sentirse muy cansado
- inflamación de manos, tobillos, pies, cara o todo el cuerpo
- llagas en la boca
- tos
- estreñimiento
- vómitos
- cambios en determinados análisis de sangre

Su proveedor de atención médica puede interrumpir temporalmente, disminuir su dosis o suspender por completo el tratamiento con RYBREVANT si usted tiene efectos secundarios graves.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de RYBREVANT.

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general acerca del uso seguro y efectivo de RYBREVANT

En ocasiones, los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los que figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. Puede solicitarle a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre RYBREVANT redactada especialmente para profesionales de atención médica.

¿Cuáles son los componentes de RYBREVANT?

Componente activo: amivantamab-vmjw

Componentes inactivos: Sal disódica del ácido etilendinitrilotetraacético (EDTA) dihidratada, L-histidina, monohidrato de clorhidrato de L-histidina, L-metionina, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección.

Producto de Irlanda
Fabricado por: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, EE. UU. Número de licencia de los EE. UU. 1864
Para información de patentes: www.janssenpatents.com
© Johnson & Johnson and its affiliates 2021-2024
Para obtener más información, llame al 1-800-526-7736 o visite www.RYBREVANT.com.

La Información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: 02/2025

cp-243050v8