

## FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO

### RYBREVANT® 350mg/7mL Amivantamab Concentrado para solución para perfusión

#### Vía Intravenosa

## COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de una sola dosis por 7mL contiene:

Amivantamab.....350mg

Excipientes csp

Para la lista completa de excipientes ver la sección *Lista de excipientes*.

## INDICACIONES Y USO

RYBREVANT® se indica para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico, con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés) cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino.

## POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### Selección de pacientes

Seleccionar a los pacientes con RYBREVANT® basado en la presencia de mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR en muestras de tumor o plasma [ver sección *Estudios clínicos*]. Si no se detecta ninguna mutación en una muestra de plasma, analice el tejido tumoral.

### Dosis recomendada

Las dosis recomendadas de RYBREVANT®, basado en el peso corporal basal, se proporcionan en la Tabla 1 y el esquema de dosificación proporcionada en la Tabla 2.

**Tabla 1: Dosis recomendada de RYBREVANT® basado en el peso corporal basal**

Peso corporal basal*	Dosis recomendada	Número de viales de RYBREVANT® 350 mg/7 mL
Menor a 80 kg	1050 mg	3
Mayor o igual a 80 kg	1400 mg	4

\* No se requieren ajustes de dosis para los cambios de peso corporal subsecuentes.

**Tabla 2: Esquema de dosificación de RYBREVANT®**

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 4	Semanalmente (Total de 4 dosis)
	Semana 1 – Dividir la perfusión el día 1 y día 2
	Semana 2 a 4 – Perfusión el día 1
Semana 5 en adelante	Cada dos semanas iniciando en la semana 5

Administrar los medicamentos previos antes de cada perfusión de RYBREVANT® según lo recomendado [ver sección *Posología y administración (Medicamentos previos recomendados)*]. Administrar RYBREVANT® diluido por vía intravenosa de acuerdo con las velocidades de perfusión de la Tabla 6, con la dosis inicial como una perfusión dividida en la semana 1, el día 1 y el día 2 [ver sección *Posología y administración (Preparación), (Administración)*]. Administrar RYBREVANT™ hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

### Medicamentos previos recomendados

Antes de la perfusión inicial de RYBREVANT® (Semana 1, Días 1 y 2), administrar los medicamentos previos, como se describe en la Tabla 3, para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión: [ver sección *Advertencias y precauciones (Reacciones relacionadas a la perfusión)*].

**Tabla 3: Medicamentos previos**

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Ventana de administración antes de la administración de RYBREVANT®
Antihistamínico*	Difenhidramina (25 a 50 mg) o equivalente	Intravenosa	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Antipirético*	Acetaminofén (650 a 1,000 mg)	Intravenosa	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Glucocorticoide <sup>1</sup>	Dexametasona (10 mg) o metilprednisolona (40 mg) o equivalente	Intravenosa	45 a 60 minutos

\* Requerido en todas las dosis.

<sup>1</sup> Requerido en la dosis inicial (Semana 1, Días 1 y 2); opcional para dosis subsecuentes.

Administrar tanto el antihistamínico como el antipirético antes de todas las perfusiones. La administración del glucocorticoide se requiere para las dosis de la Semana 1, Días 1 y 2 sólo cuando sea necesario para las perfusiones subsecuentes.

### Modificaciones de la posología y reacciones adversas

Las reducciones de la dosis de RYBREVANT® recomendadas para reacciones adversas (ver Tabla 5) se enumeran en la Tabla 4.

**Tabla 4: Reducciones de la dosis de RYBREVANT® por reacciones adversas**

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

Las modificaciones de la posología de RYBREVANT® recomendadas debido a reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 5.

**Tabla 5: Modificaciones de la posología de RYBREVANT® recomendadas debido a reacciones adversas**

Reacción adversa	Gravedad	Modificaciones de la posología
Reacciones relacionadas con la perfusión (IRR, por sus siglas en inglés) [ver sección Advertencias y precauciones (Reacciones relacionadas a la perfusión)]	Grado 1 a 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir la perfusión de RYBREVANT® si se sospecha de IRR y monitorear al paciente hasta que se resuelvan los síntomas de la reacción.</li> <li>Reanudar la perfusión al 50% de la velocidad de perfusión a la que se produjo la reacción.</li> <li>Si no hay síntomas adicionales después de 30 minutos, la velocidad de perfusión puede aumentarse de manera escalonada (ver Tabla 6).</li> <li>Incluir corticosteroides con medicamentos previos para las dosis subsecuentes (ver Tabla 3).</li> </ul>
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir la perfusión de RYBREVANT® y administrar medicamentos de soporte. Monitorear al paciente hasta que se resuelvan los síntomas de la reacción.</li> <li>Reanudar la perfusión al 50% de la velocidad de perfusión a la que se produjo la reacción.</li> <li>Si no hay síntomas adicionales después de 30 minutos, la velocidad de perfusión puede aumentar de manera escalonada (ver Tabla 6).</li> <li>Incluir corticosteroides con medicamentos previos para la dosis subsecuente (ver Tabla 3). Para Grado 3 recurrente, suspender permanentemente RYBREVANT®.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender permanentemente RYBREVANT®.</li> </ul>
Enfermedad de pulmón intersticial (ILD, por sus siglas en inglés)/neumonitis [ver sección Advertencias y precauciones (Enfermedad de pulmón intersticial/neumonitis)]	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Detener RYBREVANT® si se sospecha de ILD/neumonitis.</li> <li>Suspender permanentemente RYBREVANT® si se confirma ILD/neumonitis.</li> </ul>
Reacciones adversas	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar cuidados de soporte.</li> </ul>

Specialist: YBD

MAF revision: SRD

QC: ALR

HA approval date:

PE\_AMIV\_INJsol\_PI\_USPI Nov 2022\_V2.2+D\_es

dermatológicas (incluyendo dermatitis acneiforme, prurito, piel seca) [ver sección Advertencias y precauciones (Reacciones adversas dermatológicas)]		<ul style="list-style-type: none"> <li>Reevaluar después de 2 semanas; si el sarpullido no mejora, considerar la reducción de la dosis.</li> </ul>
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Detener RYBREVANT® e iniciar cuidados de soporte.</li> <li>Después de la recuperación a <math>\leq</math> Grado 2, reanudar RYBREVANT® a una dosis reducida.</li> <li>Si no hay una mejoría después de 2 semanas, suspender permanentemente el tratamiento.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender permanentemente RYBREVANT®.</li> </ul>
	Afecciones cutáneas severas con ampollas, ampollas o exfoliación (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica) (TEN, por sus siglas en inglés)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender permanentemente RYBREVANT®.</li> </ul>
Otras reacciones adversas [ver sección Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)]	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender RYBREVANT® hasta la recuperación a <math>\leq</math> Grado 1 o la basal.</li> <li>Reanudar a la misma dosis si se produce la recuperación en una semana.</li> <li>Reanudar a una dosis reducida si la recuperación se produce después de 1 semana, pero antes de 4 semanas.</li> <li>Suspender permanentemente si la recuperación no se produce en 4 semanas.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender RYBREVANT® hasta la recuperación a <math>\leq</math> Grado 1 o la basal.</li> <li>Reanudar a una dosis reducida si la recuperación se produce en 4 semanas.</li> <li>Suspender permanentemente si la recuperación no se produce en cuatro semanas.</li> <li>Suspender permanentemente para reacciones recurrentes de Grado 4.</li> </ul>

## Preparación

Diluir y preparar RYBREVANT® para perfusión intravenosa antes de la administración.

- Verificar que la solución de RYBREVANT® sea de incolora a color amarillo pálido. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar materia particulada y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No utilizar si se observa decoloración o partículas visibles.
- Determinar la dosis requerida (ya sea 1050 mg o 1400 mg) y el número de viales de RYBREVANT® necesarios basado en el peso basal del paciente [ver sección Posología y administración (Dosis recomendada)]. Cada vial de RYBREVANT® contiene 350 mg de amivantamab-vmjw.

Specialist: YBD

MAF revision: SRD

QC: ALR

HA approval date:

PE\_AMIV\_INJsol\_PI\_USPI Nov 2022\_V2.2+D\_es

- Extraer y después desechar un volumen de solución dextrosa al 5% o de solución de cloruro de sodio al 0.9% de una bolsa de perfusión de 250 mL igual al volumen de RYBREVANT® que se agregará (es decir, desechar 7 mL de diluyente de la bolsa de perfusión por cada vial de RYBREVANT®). Solamente utilizar bolsas de perfusión hechas de policloruro de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o mezcla de poliolefina (PP+PE).
- Extraer 7 mL de RYBREVANT® de cada vial y agregarlos a la bolsa de perfusión. El volumen final en la bolsa de perfusión debe ser de 250 mL. Desechar cualquier porción restante dejada en el vial.
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar.
- Las soluciones diluidas se deben administrar dentro de las primeras 10 horas (incluyendo el tiempo de perfusión) a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

## Administración

Administrar la solución diluida [*ver sección Posología y administración (Preparación)*] mediante una perfusión intravenosa utilizando un equipo de perfusión ajustado con un regulador de flujo y con un filtro de polietersulfona (PES) de baja unión a proteínas, en línea, estéril, no pirogénico (tamaño de poro de 0.2 micrómetros) preparado solamente con diluyente. Los equipos de administración deben estar hechos ya sea de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP, o PE.

No perfusionar RYBREVANT® simultáneamente en la misma línea intravenosa con otros agentes.

Administrar RYBREVANT® mediante una línea periférica en la Semana 1 y la Semana 2 dada la alta incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión durante el tratamiento inicial [*ver sección Advertencias y precauciones (Reacciones relacionadas a la perfusión)*]. RYBREVANT® se puede administrar mediante una línea central durante las semanas subsecuentes. Para la perfusión inicial, preparar RYBREVANT® tan cerca del tiempo de administración como sea posible para permitir la posibilidad de extender el tiempo de perfusión en caso de una reacción relacionada con la perfusión.

Administrar la perfusión de RYBREVANT® por vía intravenosa de acuerdo con las tasas de perfusión en la Tabla 6.

**Tabla 6: Velocidades de perfusión para la administración de RYBREVANT®**

Dosis de 1050 mg			
Semana	Dosis (por cada bolsa de 250 mL)	Velocidad de perfusión inicial	Velocidad de perfusión subsecuente †
<b>Semana 1 (perfusión de dosis dividida)</b>			
Semana 1 <i>Día 1</i>	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semana 1 <i>Día 2</i>	700 mg	50 mL/h	75 mL/h
<b>Semana 2</b>	1050 mg		85 mL/h
<b>Semana 3</b>	1050 mg		125 mL/h
<b>Semana 4</b>	1050 mg		125 mL/h
<b>Semanas subsecuentes*</b>	1050 mg		125 mL/h
Dosis 1400 mg			
Semana	Dosis (por cada bolsa de 250 mL)	Velocidad de perfusión inicial	Velocidad de perfusión subsecuente†
<b>Semana 1 (perfusión de dosis dividida)</b>			
Semana 1 <i>Día 1</i>	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semana 1 <i>Día 2</i>	1050 mg	35 mL/h	50 mL/h
<b>Semana 2</b>	1400 mg	65 mL/h	
<b>Semana 3</b>	1400 mg		85 mL/h
<b>Semana 4</b>	1400 mg		125 mL/h
<b>Semanas subsecuentes*</b>	1400 mg		125 mL/h

\* Iniciar en la Semana 5, los pacientes reciben administración cada 2 semanas.

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

## CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Reacciones relacionadas con la perfusión

RYBREVANT® puede causar reacciones relacionadas con la perfusión (IRR); los signos y síntomas de IRR incluyen disnea, rubor, fiebre, escalofríos, náuseas, malestar en el pecho, hipotensión y vómito.

Basado en la población de seguridad [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*], las IRR se presentan en 66% de los pacientes tratados con RYBREVANT®. Entre los pacientes que recibieron el tratamiento en la Semana 1 Día 1, 65% experimentaron una IRR, mientras que la incidencia de IRR fue de 3.4% con la perfusión en el Día 2, 0.4% con la perfusión en la Semana 2 y acumulativamente 1.1% con las perfusiones subsecuentes. De las IRR notificadas, 97% fueron de Grado 1-2, 2.2% fueron de Grado 3 y 0.4% fueron de Grado 4. La mediana del tiempo de inicio fue 1 hora (rango de 0.1 a 18 horas) después de comenzar la perfusión. La incidencia de las modificaciones de la perfusión debido a IRR fue de 62% y 1.3% de los pacientes que suspendieron

Specialist: YBD

MAF revision: SRD

QC: ALR

HA approval date:

PE\_AMIV\_INJsol\_PI\_USPI Nov 2022\_V2.2+D\_es

permanentemente RYBREVANT® debido a IRR.

Medicar previamente con antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides e perfusionar RYBREVANT® según lo recomendado [ver sección *Posología y administración (Medicamentos previos recomendados)*]. Administrar RYBREVANT® mediante una línea periférica en la Semana 1 y la Semana 2 [ver sección *Posología y administración (Administración)*].

Monitorear a los pacientes por cualquier signo y síntoma de reacciones por la perfusión durante la perfusión de RYBREVANT® en un entorno en el que estén disponibles medicamentos y equipo de reanimación cardiopulmonar. Interrumpir la perfusión si se sospecha de IRR. Reducir la velocidad de perfusión o suspender permanentemente RYBREVANT® basado en la gravedad [ver sección *Posología y administración (Modificaciones de la posología y reacciones adversas)*].

### **Enfermedad de pulmón intersticial/neumonitis**

RYBREVANT® puede causar enfermedad de pulmón intersticial (ILD)/neumonitis. Basado en la población de seguridad [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*], ILD/neumonitis se presentó en 3.3% de los pacientes tratados con RYBREVANT®, con 0.7% de los pacientes que experimentaron ILD/neumonitis Grado 3. Tres pacientes (1%) suspendieron RYBREVANT® debido a ILD/ neumonitis.

Monitorear a los pacientes en cuanto a nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas indicativos de ILD/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos, fiebre). Detener inmediatamente RYBREVANT® en pacientes con sospecha de ILD/neumonitis y suspender permanentemente si se confirma ILD/neumonitis [ver sección *Posología y administración (Modificaciones de la posología y reacciones adversas)*].

### **Reacciones adversas dermatológicas**

RYBREVANT® puede causar sarpullido (incluyendo dermatitis acneiforme), prurito y piel seca. Basado en la población de seguridad [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*], se presentó sarpullido en 74% de los pacientes tratados con RYBREVANT®, incluyendo sarpullido de Grado 3 en 3.3% de los pacientes. La mediana del tiempo de inicio del sarpullido fue de 14 días (rango: 1 a 276 días). El sarpullido condujo a la reducción de la dosis en 5% de los pacientes y se suspendió permanentemente RYBREVANT® debido a sarpullido en 0.7% de los pacientes [ver sección *las Reacciones Adversas (Experiencia en estudios clínicos)*].

Se presentó necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés) en un paciente (0.3%) tratado con RYBREVANT®.

Instruir a los pacientes que limiten su exposición al sol durante su tratamiento con RYBREVANT® y dos meses después. Aconsejar a los pacientes que usen ropa protectora y bloqueador solar UVA/UVB de amplio espectro. Se recomienda utilizar crema emoliente sin alcohol para la piel seca. Si se desarrollan reacciones en la piel, comenzar a utilizar corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales. Para las reacciones de Grado 3, agregar esteroides orales y considerar consulta dermatológica. Referir de inmediato a los pacientes con sarpullido grave, aspecto o distribución atípica o falta de mejoría dentro de las primeras 2 semanas con un dermatólogo. Detener, reducir la dosis o suspender permanentemente RYBREVANT® basado en la gravedad [ver sección *Posología y administración (Modificaciones de la posología y reacciones adversas)*].

Specialist: YBD

MAF revision: SRD

QC: ALR

HA approval date:

PE\_AMIV\_INJsol\_PI\_USPI Nov 2022\_V2.2+D\_es

## Toxicidad ocular

RYBREVANT® puede causar toxicidad ocular incluyendo queratitis, síntomas de ojos secos, enrojecimiento conjuntival, visión borrosa, incapacidad visual, picazón ocular y uveítis. Basado en la población de seguridad [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*], la queratitis se presentó en 0.7% y la uveítis en 0.3% de los pacientes tratados con RYBREVANT®. Todos los eventos fueron de Grado 1-2. Referir de inmediato a un oftalmólogo a los pacientes que se presenten con síntomas oculares. Detener, reducir la dosis o suspender permanentemente RYBREVANT® basado en la gravedad [ver sección *Posología y administración (Modificaciones de la posología y reacciones adversas)*].

## Toxicidad embriofetal

Basado en su mecanismo de acción y hallazgos en modelos animales, RYBREVANT® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de otras moléculas inhibitoras del EGFR a animales preñados dio lugar a un aumento en la incidencia de discapacidad del desarrollo embriofetal, embriofetalidad y aborto. Informar a las mujeres en edad reproductiva del posible riesgo para el feto. Informar a las pacientes de sexo femenino en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento y 3 meses después de la dosis final de RYBREVANT® [ver sección *Uso en poblaciones específicas (Embarazo, Mujeres y hombres en edad reproductiva)*].

## REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en otra parte de la ficha técnica:

- Reacción relacionada con la perfusión [ver sección *Advertencias y precauciones (Reacciones relacionadas a la perfusión)*].
- Enfermedad de pulmón intersticial/neumonitis [ver sección *Advertencias y precauciones (Enfermedad de pulmón intersticial/neumonitis)*].
- Reacciones adversas dermatológicas [ver sección *Advertencias y precauciones (Reacciones adversas dermatológicas)*].
- Toxicidad ocular [ver sección *Advertencias y precauciones (Toxicidad ocular)*].

## Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se han realizado bajo condiciones ampliamente diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad descrita en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a RYBREVANT® como único agente en el estudio CHRYSALIS en 302 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico que recibieron una dosis de 1050 mg (para pacientes <80 kg) o 1400 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, posteriormente cada 2 semanas. Entre los 302 pacientes que recibieron RYBREVANT®, 36% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y 12% estuvieron expuestos durante más de un año. En la población de seguridad,

Specialist: YBD

MAF revision: SRD

QC: ALR

HA approval date:

PE\_AMIV\_INJsol\_PI\_USPI Nov 2022\_V2.2+D\_es

las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron sarpullido, reacción relacionada con la perfusión, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, edema, tos, fatiga, estomatitis, estreñimiento, vómito y prurito. Las anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 más comunes ( $\geq 2\%$ ) fueron disminución de linfocitos, disminución de fosfato, disminución de albumina, aumento de glucosa, aumento de gamma-glutamyl transferasa, disminución de sodio, disminución de potasio y aumento de fosfatasa alcalina.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a RYBREVANT® en la dosis recomendada en 129 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, con mutaciones de inserción de exón 20 del EGFR, cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino. Entre los pacientes que recibieron RYBREVANT®, 44% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y 12% estuvieron expuestos durante más de un año.

La mediana de la edad fue 62 años (rango: 36 a 84 años); 61% eran mujeres; 55% eran asiáticos, 35% eran blancos y 2.3% eran negros; y 82% tenían un peso corporal basal <80 kg.

Las reacciones adversas graves se presentaron en 30% de los pacientes que recibieron RYBREVANT®. Las reacciones adversas graves en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron embolia pulmonar, neumonitis/ILD, disnea, dolor musculoesquelético, neumonía, y debilidad muscular. Las reacciones adversas fatales se presentaron en 2 pacientes (1.5%) debido a neumonía y 1 paciente (0.8%) debido a muerte súbita.

La suspensión permanente de RYBREVANT® debido a una reacción adversa se presentó en 11% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión permanente de RYBREVANT® en  $\geq 1\%$  de los pacientes fueron neumonía, IRR, neumonitis/ILD, disnea, efusión pleural y sarpullido.

Las interrupciones de la dosis de RYBREVANT® debido a una reacción adversa se presentaron en 78% de los pacientes. Las reacciones relacionadas con la perfusión (IRR) que requirieron interrupciones de la perfusión se presentaron en 59% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en  $\geq 5\%$  de los pacientes incluyeron disnea, náuseas, sarpullido, vómito, fatiga y diarrea.

Las reducciones de la dosis de RYBREVANT® debido a reacciones adversas se presentaron en 15% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de la dosis en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron sarpullido y paroniquia.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron sarpullido, IRR, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, fatiga, edema, estomatitis, tos, estreñimiento y vómito. Las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 más comunes ( $\geq 2\%$ ) fueron disminución de linfocitos, disminución de albumina, disminución de fosfato, disminución de potasio, aumento de glucosa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de gamma-glutamyl transferasa y disminución de sodio.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas en CHRYSALIS.

**Tabla 7: Reacciones adversas (> 10%) en pacientes con NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20, cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino y recibieron RYBREVANT® en CHRYSALIS**

Reacciones adversas	RYBREVANT® (N= 129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
<b>Trastornos de la piel o subcutáneos</b>		
Sarpullido <sup>a</sup>	84	3.9
Prurito	18	0
Piel seca	14	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>		
Reacción relacionada con la perfusión	64	3.1
Fatiga <sup>b</sup>	33	2.3
Edema <sup>c</sup>	27	0.8
Pirexia	13	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Paroniquia	50	3.1
Neumonía <sup>d</sup>	10	0.8
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>e</sup>	47	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>		
Disnea <sup>f</sup>	37	2.3
Tos <sup>g</sup>	25	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	36	0
Estomatitis <sup>h</sup>	26	0.8
Estreñimiento	23	0
Vómito	22	0
Diarrea	16	3.1
Dolor abdominal <sup>i</sup>	11	0.8
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hemorragia <sup>j</sup>	19	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		
Disminución del apetito	15	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Neuropatía periférica <sup>k</sup>	13	0
Mareos	12	0.8
Cefalea <sup>l</sup>	10	0.8

<sup>a</sup> Sarpullido: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, eccema, eccema asteatósico, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, sarpullido perineal, sarpullido, sarpullido eritematoso, sarpullido maculopapular, sarpullido vesicular, exfoliación cutánea, necrólisis epidérmica tóxica.

<sup>b</sup> Fatiga: astenia, fatiga.

<sup>c</sup> Edema: edema del párpado, edema facial, edema generalizado, edema labial, edema, edema periférico, edema periorbital, inflamación periférica.

<sup>d</sup> Neumonía: neumonía atípica, infección de las vías respiratorias inferiores, neumonía, aspiración por neumonía y sepsis pulmonar.

<sup>e</sup> Dolor musculoesquelético: artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de pecho no cardíaco, dolor en las extremidades, dolor de la columna.

<sup>f</sup> Disnea: disnea, disnea de esfuerzo.

<sup>g</sup> Tos: tos, tos productiva, síndrome de tos de las vías aéreas superiores.

Specialist: YBD

MAF revision: SRD

QC: ALR

HA approval date:

PE\_AMIV\_INJsol\_PI\_USPI Nov 2022\_V2.2+D\_es

- h Estomatitis: úlcera aftosa, queilitis, glositis, úlcera en la boca, inflamación de la mucosa, inflamación faríngea, estomatitis.
- i Dolor abdominal: malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y malestar epigástrico.
- j Hemorragia: epistaxis, sangrado gingival, hematuria, hemoptisis, hemorragia, hemorragia bucal, hemorragia de la mucosa.
- k Neuropatía periférica: hipoestesia, neuralgia, parestesia, neuropatía sensorial periférica.
- l Cefalea: cefalea, migraña.

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

La Tabla 8 resume las anomalías de laboratorio en CHRYSALIS.

**Tabla 8: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥ 20%) que empeoraron con respecto a la basal en pacientes con NSCLC metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino y que recibieron RYBREVANT® en CHRYSALIS**

Anomalías de laboratorio	RYBREVANT® <sup>+</sup> (N= 129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
<b>Química</b>		
Disminución de albumina	79	8
Aumento de glucosa	56	4
Disminución de fosfatasa alcalina	53	4.8
Aumento de creatinina	46	0
Aumento de alanina aminotransferasa	38	1.6
Disminución de fosfato	33	8
Aumento de aspartato aminotransferasa	33	0
Disminución de magnesio	27	0
Aumento de gamma- glutamil transferasa	27	4
Disminución de sodio	27	4
Disminución de potasio	26	6
<b>Hematología</b>		
Disminución de linfocitos	36	8

\* El denominador utilizado para calcular la tasa fue 126 con base en el número de pacientes con un valor basal y al menos un valor posterior al tratamiento.

## Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del análisis. Adicionalmente, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede estar influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la recolección de las muestras, los medicamentos simultáneos y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de amivantamab puede ser engañosa.

Specialist: YBD

MAF revision: SRD

QC: ALR

HA approval date:

PE\_AMIV\_INJsol\_PI\_USPI Nov 2022\_V2.2+D\_es

En CHRYSALIS, 3 de los 286 (1%) pacientes que fueron tratados con RYBREVANT® y evaluados en cuanto a la presencia de anticuerpos antifármaco (ADA) dieron positivo para anticuerpos anti-amivantamab-vmjw emergentes durante el tratamiento (uno a los 27 días, uno a los 59 días y uno a los 168 días después de la primera dosis) con títulos de 1:40 o menos. No existen datos suficientes para evaluar el efecto de ADA sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de RYBREVANT®.

## Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto. También puede comunicarlos directamente a la línea de atención al usuario: Teléfono: 0800 00873, infojanssen@janpe.jnj.com.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este producto biológico.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### Resumen de riesgos

Basado en el mecanismo de acción y los hallazgos en los modelos animales, RYBREVANT® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen datos disponibles sobre el uso de RYBREVANT® en mujeres embarazadas o datos de animales para evaluar el riesgo de RYBREVANT® en el embarazo. La interrupción o el agotamiento del EGFR en los modelos animales dio lugar a un deterioro del desarrollo embrionario, incluyendo efectos sobre el desarrollo placentario, pulmonar, cardíaco, cutáneo y neural. La ausencia de señales del EGFR o MET ha conducido a embriofetalidad, malformaciones y muerte postnatal en animales (*ver sección Datos*). Advertir a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo al feto.

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

#### Datos

##### *Datos en animales*

No se ha realizado ningún estudio en animales para evaluar los efectos de amivantamab-vmjw sobre la reproducción y el desarrollo fetal; sin embargo, basado en su mecanismo de acción, RYBREVANT® puede causar daño fetal o anomalías en el desarrollo. En ratones, el EGFR es críticamente importante en los procesos reproductivos y de desarrollo, incluyendo la implantación de blastocitos, el desarrollo placentario y la supervivencia embrionario/postnatal y el desarrollo. La reducción o eliminación de las señales del EGFR embrionario o materno pueden evitar la implantación, puede causar pérdida embrionario durante diversas etapas de gestación (mediante efectos en el desarrollo placentario) y puede causar anomalías en el desarrollo y muerte prematura en los fetos sobrevivientes. Se observaron resultados adversos del desarrollo en múltiples órganos en embriones/neonatos de ratones con señales del EGFR interrumpido. De manera similar, la eliminación de MET o su ligando

Specialist: YBD

MAF revision: SRD

QC: ALR

HA approval date:

PE\_AMIV\_INJsol\_PI\_USPI Nov 2022\_V2.2+D\_es

HGF fue letal para el embrión debido a defectos graves en el desarrollo placentario y los fetos mostraron defectos en el desarrollo muscular y en múltiples órganos. La IgG1 humana es conocida por atravesar la placenta; por lo tanto, amivantamab-vmjw tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo.

## Lactancia

### Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de amivantamab-vmjw en la leche materna o la producción de leche o sus efectos en los niños lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas graves de RYBREVANT® en lactantes, aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RYBREVANT® y durante 3 meses después de la dosis final.

## Mujeres y hombres en edad reproductiva

RYBREVANT® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [*ver sección Uso en poblaciones específicas (Embarazo)*].

### Pruebas de embarazo

Verificar el estatus de embarazo de las mujeres en edad reproductiva antes de iniciar RYBREVANT®.

### Métodos anticonceptivos

#### *Mujeres*

Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 3 meses después de la dosis final de RYBREVANT®.

## Uso pediátrico

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

## Uso geriátrico

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

## DESCRIPCIÓN

Amivantamab-vmjw es un anticuerpo biespecífico a base de inmunoglobulina G1 humana con bajo contenido de fucosa, dirigido contra los receptores EGF y MET, producido por la línea celular de los mamíferos (ovario de hámster chino [CHO]), que utiliza tecnología de ADN recombinante y que tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa.

La inyección RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) para perfusión intravenosa es una solución estéril, sin conservadores, de incolora a color amarillo pálido en viales de dosis única. El pH es 5.7.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

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

En los estudios *in vitro* e *in vivo*, amivantamab-vmjw fue capaz de interrumpir las funciones de señalización del EGFR y MET mediante el bloqueo de la unión del ligando y, en los modelos de mutación de inserción del exón 20, degradación del EGFR y MET. La presencia del EGFR y MET en la superficie de las células tumorales también permite centrarse en estas células para la destrucción por células efectoras inmunes, tales como células asesinas naturales y macrófagos, mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y mecanismos de trogocitosis, respectivamente.

### Farmacodinamia

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

### Farmacocinética

Las exposiciones a amivantamab-vmjw aumentaron proporcionalmente en un rango de dosis de 350 a 1750 mg (0.25 a 1.25 veces la dosis máxima recomendada aprobada). El estado estacionario de las concentraciones de amivantamab-vmjw se alcanzó a la novena perfusión. El índice de acumulación en el estado estacionario fue 2.4.

#### Distribución

La media ( $\pm$  DE) del volumen de distribución de amivantamab-vmjw es 5.13 ( $\pm$  1.78) L.

#### Eliminación

La media ( $\pm$  DE) de depuración de amivantamab-vmjw es 360 ( $\pm$  144) mL/día y la vida media terminal es 11.3 ( $\pm$  4.53) días.

#### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de amivantamab-vmjw basado en la edad (rango: 32-87 años), el sexo, la raza, la depuración de creatinina (CLcr 29 a 276 mL/min), o insuficiencia hepática leve [(bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST  $>$  ULN) o (ULN  $<$  bilirrubina total  $\leq$  1.5 veces ULN)]. La farmacocinética de amivantamab-vmjw no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr 15 a 29 mL/min) o pacientes con insuficiencia hepática de moderada (bilirrubina total 1.5 a 3 veces ULN) a grave (bilirrubina total  $>$  3 veces ULN).

### *Peso corporal*

El aumento en el peso corporal aumentó el volumen de distribución y depuración de amivantamab-vmjw. Las exposiciones a amivantamab-vmjw son 30-40% más bajas en pacientes que pesaron  $\geq 80$  kg en comparación con los pacientes con peso corporal  $< 80$  kg con la misma dosis. Las exposiciones de amivantamab-vmjw fueron comparables entre los pacientes que pesaron  $< 80$  kg y recibieron una dosis de 1050 mg y los pacientes que pesaron  $\geq 80$  kg y recibieron una dosis de 1400 mg.

## **TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

### **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

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

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

Se evaluó la eficacia de RYBREVANT® en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR en un estudio clínico multicéntrico, de etiqueta abierta, de cohortes múltiples (CHRYSALIS, NCT02609776). El estudio incluyó pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino. Los pacientes con metástasis cerebral no tratada y los pacientes con un historial de ILD que requieren tratamiento con esteroides prolongados u otros agentes de inmunosupresión dentro de los últimos 2 años no fueron elegibles para el estudio.

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

Los pacientes recibieron RYBREVANT® 1050 mg (para pacientes con peso corporal basal  $< 80$  kg) o 1400 mg (para pacientes con peso corporal basal  $\geq 80$  kg) una vez a la semana durante 4 semanas, después cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La medida del resultado de eficacia principal fue la tasa de respuesta general (ORR, por sus siglas en inglés) de acuerdo con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1), según lo evaluado por la Revisión Central Independiente Cegada (BICR, por sus siglas en inglés). Una medida del resultado de eficacia adicional fue la duración de la respuesta (DOR, por sus siglas en inglés) mediante la BICR.

La población de eficacia incluyó a 81 pacientes con NSCLC con mutación de inserción del exón 20 del EGFR y con enfermedad medible que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de platino. La mediana de la edad fue 62 (rango: 42 a 84) años, 59% fueron mujeres; 49% fueron asiáticos, 37% fueron blancos, 2.5% fueron negros; 74% tenían un peso corporal basal de <80 kg; 95% tenían adenocarcinoma; y 46% habían recibido inmunoterapia previa. La mediana del número de tratamientos previos fue 2 (rango: 1 a 7). En la basal, 67% tuvieron un estatus de desempeño del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) de 1; 53% nunca fumó; todos los pacientes tuvieron enfermedad metastásica; y 22% tuvieron metástasis cerebral tratada previamente.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 9.

**Tabla 9: Resultados de eficacia de CHRYSALIS**

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

Con base en las estimaciones de Kaplan-Meier.  
NE= No estimable, CI= intervalo de confianza.

## INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el inserto para el paciente aprobado por la FDA (información para el paciente).

### Reacciones relacionadas con la perfusión

Informar a los pacientes que RYBREVANT® puede causar reacciones relacionadas con la perfusión, la mayoría de las cuales pueden presentarse con la primera perfusión. Aconsejar a los pacientes que alerten al profesional de la salud inmediatamente de cualquier signo o síntoma de reacciones relacionadas con la perfusión [ver sección Advertencias y precauciones (Reacciones relacionadas a la perfusión)].

### Enfermedad de pulmón intersticial/neumonitis

Informar a los pacientes sobre los riesgos de enfermedad de pulmón intersticial (ILD)/neumonitis. Aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a un profesional de salud por nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas respiratorios [ver sección Advertencias y precauciones (Enfermedad de pulmón intersticial/neumonitis)].

Specialist: YBD

MAF revision: SRD

QC: ALR

HA approval date:

PE\_AMIV\_INJsol\_PI\_USPI Nov 2022\_V2.2+D\_es

### Reacciones adversas dermatológicas

Informar a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Aconsejar a los pacientes que limiten la exposición directa al sol, que utilicen bloqueador solar UVA/UVB de amplio espectro y que utilicen ropa protectora durante el tratamiento con RYBREVANT® [ver sección *Advertencias y precauciones (Reacciones adversas dermatológicas)*]. Aconsejar a los pacientes que apliquen crema emoliente sin alcohol para la piel seca.

### Toxicidad ocular

Informar a los pacientes sobre el riesgo de toxicidad ocular. Aconsejar a los pacientes que contacten a su oftalmólogo si desarrollan síntomas oculares y aconsejar la suspensión del uso de lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas [ver sección *Advertencias y precauciones (Toxicidad ocular)*].

### Paroniquia

Informar a los pacientes sobre el riesgo de paroniquia. Aconsejar a los pacientes que contacten al profesional de salud por signos o síntomas de paroniquia [ver sección *Advertencias y precauciones (Experiencia en estudios clínicos)*].

### Toxicidad embriofetal

Informar a las mujeres en edad reproductiva del posible riesgo al feto, que utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento con RYBREVANT® y durante 3 meses después de la dosis y que informen al profesional de salud de un embarazo conocido o sospechado [ver sección *Advertencias y precauciones (Toxicidad embriofetal), Uso en poblaciones específicas (Embarazo, Mujeres y hombres en edad reproductiva)*].

### Lactancia

Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RYBREVANT® y durante 3 meses después de la dosis final [ver sección *Uso en poblaciones específicas (Lactancia)*].

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **Lista de excipientes**

EDTA dihidrato de sal disódica, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratada, L-metionina, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección.

### **Tiempo de vida útil**

Observe la fecha de caducidad en el embalaje exterior. No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

### **Condiciones de almacenamiento**

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Conservar en refrigeración de 2°C a 8°C en el empaque original para proteger de la luz. No congelar.

### **Instrucciones para la eliminación**

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normas locales.

### **Naturaleza y Contenido del envase**

Caja de cartulina con 1 vial de vidrio tipo I incoloro con 7 mL.

### **FABRICADO POR**

Cilag AG - Suiza

### **TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO**

J&J PRODUCTOS MÉDICOS & FARMACÉUTICOS DEL PERÚ S.A.  
Av. Enrique Canaval y Moreyra N°. 480. Of. 1. Piso 13.  
Urb. Limatambo. San Isidro. Lima – Perú

### **LÍNEA DE ATENCIÓN AL USUARIO**

Infojanssen: Teléfono 0800 00873; [infojanssen@janpe.jnj.com](mailto:infojanssen@janpe.jnj.com)

### **VERSION DEL TEXTO DE REFERENCIA**

USPI 4 noviembre 2022