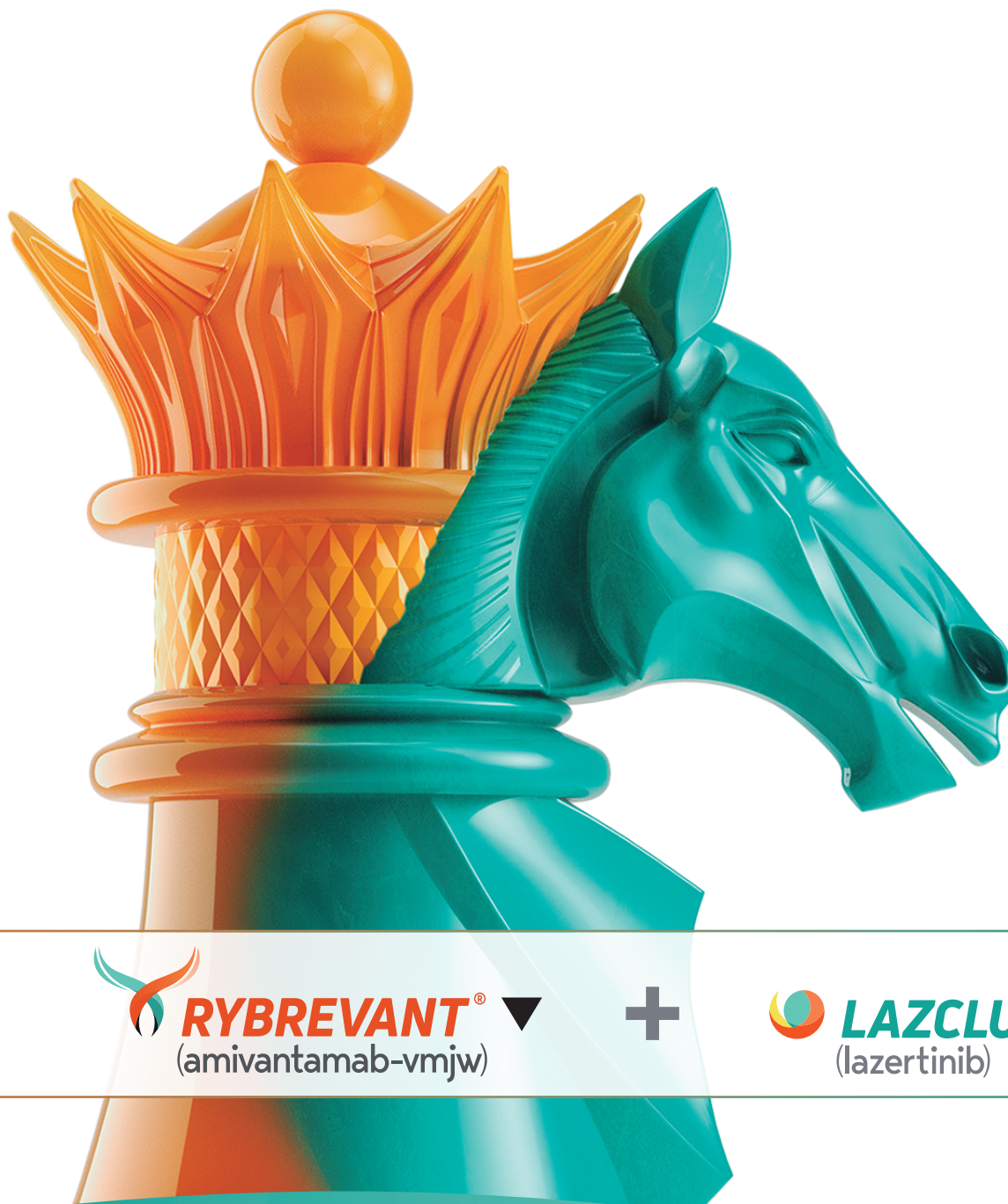


# **GUÍA DE MANEJO:** **ADMINISTRACIÓN SC**



 **RYBREVA**<sup>®</sup> ▼  
(amivantamab-vmjw)

+

 **LAZCLUZE**<sup>™</sup> ▼  
(lazertinib)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

La combinación de amivantamab con lazertinib está indicada para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.<sup>1,2</sup>

CPNM: Cáncer de Pulmón No Microcítico; EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); SC: Subcutáneo.

# POSOLOGÍA<sup>1,2</sup>



Figura creada a partir de Tabla 1 de Ficha técnica de RYBREVANT® y Ficha técnica de LAZCLUZE™. Tabla original disponible en anexos

Quando se administran en combinación el mismo día, se recomienda administrar **RYBREVANT®** en cualquier momento después de **LAZCLUZE™**.<sup>1,2</sup>

No se requieren ajustes de la dosis en caso de variaciones de peso corporal posteriores.<sup>1</sup>  
La administración de dosis se debe interrumpir en caso de reacciones adversas de grado 3 o 4 hasta que la reacción adversa se resuelva hasta un nivel ≤ grado 1 o el momento de referencia. Si la interrupción es de 7 días o menos, reinicie la administración con la dosis inicial. Si la interrupción es superior a 7 días, se recomienda reiniciar con una dosis reducida tal como se presenta en la tabla de ajuste de dosis. Para más información de posología y ajustes de dosis, consulte la sección 4.2 de la Ficha Técnica de RYBREVANT® y/o la sección 4.2 de la Ficha Técnica de LAZCLUZE™. SC: Subcutáneo.

# AJUSTE DE DOSIS:<sup>1,2</sup>

	DOSIS*	DOSIS TRAS 1ª INTERRUPCIÓN POR REACCIÓN ADVERSA	DOSIS TRAS 2ª INTERRUPCIÓN POR REACCIÓN ADVERSA	3ª INTERRUPCIÓN POR REACCIÓN ADVERSA
<b>LAZCLUZE™</b>	240 mg una vez al día	160 mg una vez al día	80 mg una vez al día	Discontinuar permanentemente LAZCLUZE™
<b>RYBREVANT® &lt; 80 kg</b>	1.600 mg	1.050 mg	700 mg	Discontinuar permanentemente RYBREVANT®
<b>RYBREVANT® ≥ 80 kg</b>	2.240 mg	1.600 mg	1.050 mg	Discontinuar permanentemente RYBREVANT®

Figura creada a partir de Tabla 2 de Ficha técnica de RYBREVANT® y Tabla 1 de Ficha técnica de LAZCLUZE™. Tabla original disponible en anexos

\*Dosis a la que se produjo la reacción adversa.  
La administración de dosis se debe interrumpir en caso de reacciones adversas de grado 3 o 4 hasta que la reacción adversa se resuelva hasta un nivel ≤ grado 1 o el momento de referencia. Si la interrupción es de 7 días o menos, reinicie la administración con la dosis inicial. Si la interrupción es superior a 7 días, se recomienda reiniciar con una dosis reducida tal como se presenta en las tablas de ajuste de dosis.

# MEDICACIÓN PROFILÁCTICA

## El día de inicio

### Régimen profiláctico para las reacciones relacionadas con la administración

Dexametasona 20 mg o equivalente oral 60 minutos antes o intravenoso 45-60 minutos antes<sup>1</sup>

## Desde el inicio del tratamiento

### Régimen profiláctico para VTE

Anticoagulantes orales de acción directa o HBPM<sup>1,3</sup>

### Régimen profiláctico dermatológico

Semanas 1-12	Doxiciclina o minociclina oral 100 mg 2 veces al día <sup>1,4</sup>
Semanas 13+ (durante 9 meses)	Clindamicina 1% tópica en loción sobre el cuero cabelludo diariamente <sup>1,4</sup>
Semanas 1+	Clorhexidina 4% en las uñas de las manos y de los pies diariamente <sup>1,4</sup>
Semanas 1+	Crema hidratante diaria no comedogénica sin alcohol <sup>1,4</sup>

Tabla creada a partir de datos de Ficha Técnica de RYBREVANT® y datos de Cho BC, et al. J Thorac Oncol.2025.<sup>4</sup>

# CONSEJOS DERMATOLÓGICOS<sup>1,5</sup>



**Limitar la exposición al sol** durante el tratamiento con **RYBREVANT®** y hasta 2 meses después protegiéndose con ropa y crema solar de amplio espectro<sup>1,5</sup>



**Ducharse con agua tibia** e hidrate el cuerpo<sup>5</sup>



**Proteger las uñas** minimizando la fricción, usando guantes al limpiarlas y aplicando emolientes<sup>5</sup>

HBPM: Heparinas de Bajo Peso Molecular; VTE: Tromboembolismo venoso (por sus siglas en inglés).

# MANEJO DE REACCIONES RELACIONADAS CON LA ADMINISTRACIÓN



Aparición de los síntomas tras la primera administración: pueden comenzar **en las 2,1 horas siguientes (rango: 0,0-176,5 horas)\*** de la primera dosis de **RYBREVANT®**

## Síntomas de las ARR<sup>1,2</sup>



Fiebre



Disnea



Sofocos



Escalofríos



Molestias torácicas



Dolor de estómago (náusea)



Ante el primer signo de una ARR, **INTERRUMPIR** la **INYECCIÓN** de **RYBREVANT®** y administrar medicamentos de apoyo según se indique<sup>1,2</sup>

### Gravedad

### Modificación de la dosis

**Grado 1 – 3**  
(leve a grave)

- Tras la recuperación de los síntomas, reanudar las inyecciones subcutáneas de **RYBREVANT®**
- Administrar medicamentos concomitantes, incluyendo dexametasona 20 mg o equivalente, en la siguiente dosis

**Grado 3 recurrente o 4**  
(potencialmente mortal)

⊗ Suspender permanentemente **RYBREVANT®**

# MANEJO DE REACCIONES RELACIONADAS CON LOS VTEs

## Síntomas de los VTEs<sup>1,2</sup>



Dolor agudo en el pecho o en la pierna



Respiración rápida o dificultad para respirar



Hinchazón de los brazos o las piernas

Las guías SEOM recomiendan la tromboprolifaxis farmacológica con HBPM en todos los pacientes con cáncer activo en ausencia de contraindicaciones<sup>6</sup>

## Para eventos de VTE asociados con inestabilidad clínica<sup>1,2\*</sup>

Presentación del paciente



Eventos VTE



Suspender



Suspender

Cuando esté clínicamente estable



Continuar con la misma dosis



Continuar con la misma dosis

Evento VTE posterior a pesar de anticoagulación apropiada



Suspender



Continuar con la misma dosis

\*Mediana de tiempo hasta la aparición.<sup>1</sup>  
ARR: Reacción adversa relacionada con la administración (por sus siglas en inglés).

\*Por ejemplo, insuficiencia respiratoria o disfunción cardíaca.<sup>1</sup>  
HBPM: Heparinas de Bajo Peso Molecular; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; VTE: Tromboembolismo venoso (por sus siglas en inglés).

# IDENTIFICAR EVENTOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS

Anime a sus pacientes a que revisen su piel y uñas con regularidad; la detección temprana puede conducir a mejores resultados<sup>1,7</sup>



Los eventos dermatológicos suelen aparecer en **los primeros 4 meses** de tratamiento<sup>4</sup>

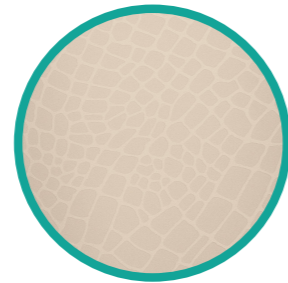
## Piel seca<sup>8</sup>

### Presentación

- Piel seca, escamosa, pálida y áspera
- Pérdida de elasticidad
- Textura áspera
- Arrugas

### Ubicaciones frecuentes

- Principalmente en extremidades, manos y pies, pero puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo



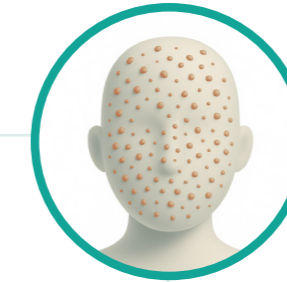
## Paroniquia<sup>5</sup>

### Presentación

- Inflamación eritematosa
- Hinchazón
- Sensibilidad en la piel
- Puede simular uñas encarnadas

### Ubicaciones frecuentes

- Piel alrededor de las uñas de las manos o de los pies
- Especialmente en los pulgares y los dedos gordos de los pies



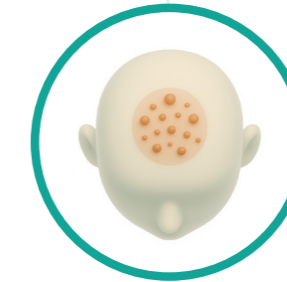
## Erupción cutánea acneiforme<sup>5</sup>

### Presentación

- Pápulas foliculares
- Pústulas
- Pruritos, pinchazos, dolor

### Ubicaciones frecuentes

- Cuero cabelludo
- Frente, nariz, mejillas
- Pecho, parte superior de la espalda
- Síntomas asociados: pruritos, pinchazos, dolor



## Síndrome mano-pie<sup>5</sup>

### Presentación

- Enrojecimiento
- Hinchazón
- Descamación
- Sensibilidad en la piel

### Ubicaciones frecuentes

- Especialmente en manos y pies

# MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS



## GRADO 1:<sup>1,2</sup>



Iniciar tratamiento de apoyo



Administrar corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales



Reevaluar tras 2 semanas

## GRADO 2:<sup>1,2</sup>



Iniciar tratamiento de apoyo



Administrar corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales



Si no mejora en 2 semanas:  
- reducir dosis **RYBREVANT**<sup>®</sup>  
- mantener dosis **LAZCLUZE**<sup>™</sup>



Reevaluar cada 2 semanas y, si no mejora, reducir dosis **LAZCLUZE**<sup>™</sup> hasta reacción  $\leq$  grado 1



Si reacciones adversas grado 2 mal toleradas:  
- Antibióticos sistémicos y esteroides orales  
- Consultar dermatólogo

## GRADO 3:<sup>1,2</sup>



Iniciar tratamiento de apoyo



Administrar corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales



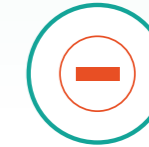
Antibióticos sistémicos, esteroides orales y consultar dermatólogo



Suspenda **LAZCLUZE**<sup>™</sup> y **RYBREVANT**<sup>®</sup>



Cuando afección grado  $\leq$  2, reanudar ambos medicamentos a misma o menor dosis, comenzando por **RYBREVANT**<sup>®</sup>



Si no mejora en 2 semanas, suspender definitivamente **RYBREVANT**<sup>®</sup> y **LAZCLUZE**<sup>™</sup>

## GRADO 4:<sup>1,2</sup>



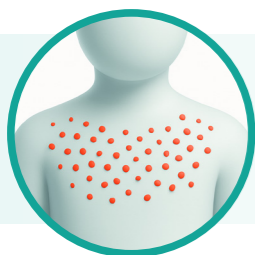
Suspenda definitivamente **LAZCLUZE**<sup>™</sup> y **RYBREVANT**<sup>®</sup>



Suspenda **LAZCLUZE**<sup>™</sup> hasta que afección grado  $\leq$  2 o basal



Si afección grado  $\leq$  2, reanudar **LAZCLUZE**<sup>™</sup> a misma dosis



**Derive a un dermatólogo si:**

La erupción es grave, tiene un aspecto o distribución atípicos, o no mejora en 2 semanas<sup>1</sup>

Referencias. 1. Ficha técnica de RYBREVANT<sup>®</sup> 2. Ficha técnica de LAZCLUZE<sup>™</sup> 3. Leighl NB, *et al.* Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. *J Clin Oncol.* 2024. 42:3593–3605. 4. Cho BC, *et al.* Enhanced versus standard dermatologic management with amivantamab-lazertinib in EGFR-mutated advanced NSCLC: the COCOON global randomized controlled trial. *J Thorac Oncol.* 2025. 5. Lacouture ME, *et al.* Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021;32:1157–1170. 6. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). II Consenso SEOM sobre la Enfermedad Tromboembólica en pacientes con Cáncer. Esmon Publicidad, S.A. ISBN: 978-84-941074-8-1. 7. Sauder M, *et al.* Canadian Skin Management in Oncology (CaSMO) Algorithm for Patients With Oncology Treatment-Related Skin Toxicities. *Skin Therapy Letters.* 2021. 8. Augustin M, *et al.* Diagnosis and treatment of xerosis cutis - a position paper. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17 Suppl 7:3-33

CP-549342 - Diciembre 2025 - Janssen-Cilag S.A.

Ficha técnica disponible en el bolsillo del material.

Consulte la ficha técnica de LAZCLUZE<sup>™</sup> para conocer las modificaciones de dosis para el manejo de los eventos adversos dermatológicos cuando se utilice en combinación con RYBREVANT<sup>®</sup>.<sup>1,2</sup>

Johnson & Johnson

# **GUÍA DE MANEJO:** **ADMINISTRACIÓN IV**



 **RYBREVA**<sup>®</sup> ▼  
(amivantamab-vmjw)

+

 **LAZCLUZE**<sup>™</sup> ▼  
(lazertinib)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

La combinación de amivantamab con lazertinib está indicada para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.<sup>1,2</sup>

CPNM: Cáncer de Pulmón No Microcítico; EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); IV: Intravenoso.

Johnson & Johnson

# POSOLOGÍA<sup>1,2</sup>

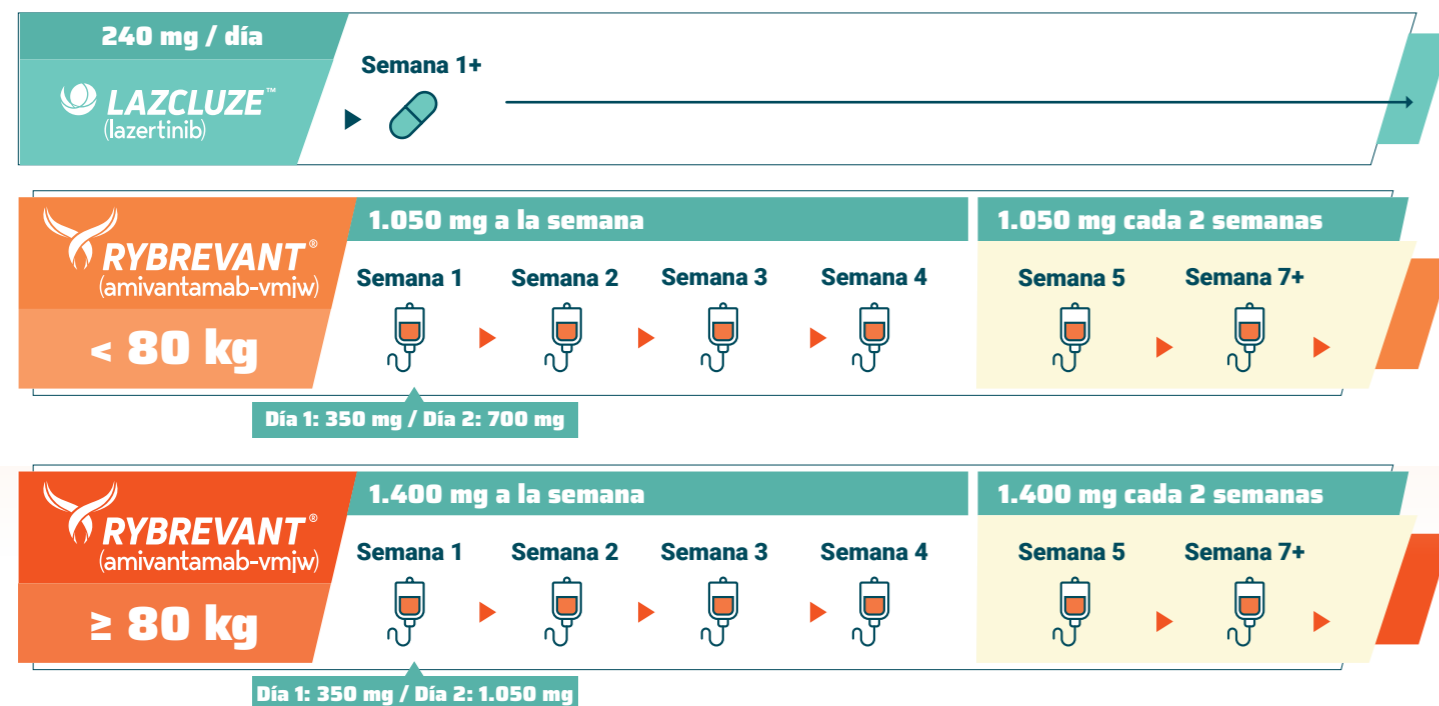


Figura creada a partir de Tabla 2 de Ficha técnica de RYBREVANT® y Ficha técnica de LAZCLUZE™. Tabla original disponible en anexos

Quando se administran en combinación el mismo día, se recomienda administrar **RYBREVANT®** en cualquier momento después de **LAZCLUZE™**<sup>1,2</sup>

\*La pauta de administración de RYBREVANT® en combinación con LAZCLUZE™ tiene lugar cada 2 semanas.<sup>1</sup> No se requieren ajustes de la dosis en caso de variaciones de peso corporal posteriores.<sup>1</sup> La administración de dosis se debe interrumpir en caso de reacciones adversas de grado 3 o 4 hasta que la reacción adversa se resuelva hasta un nivel ≤ grado 1 o el momento de referencia. Si la interrupción es de 7 días o menos, reinicie la administración con la dosis inicial. Si la interrupción es superior a 7 días, se recomienda reiniciar con una dosis reducida tal como se presenta en la tabla de ajuste de dosis. Para más información de posología y ajustes de dosis, consulte la sección 4.2 de la Ficha Técnica de RYBREVANT® y/o la sección 4.2 de la Ficha Técnica de LAZCLUZE™. IV: Intravenoso.

# AJUSTE DE DOSIS:<sup>1,2</sup>

	DOSIS*	DOSIS TRAS 1ª INTERRUPCIÓN POR REACCIÓN ADVERSA	DOSIS TRAS 2ª INTERRUPCIÓN POR REACCIÓN ADVERSA	3ª INTERRUPCIÓN POR REACCIÓN ADVERSA
<b>LAZCLUZE™</b>	240 mg una vez al día	160 mg una vez al día	80 mg una vez al día	Discontinuar permanentemente <b>LAZCLUZE™</b>
<b>RYBREVANT® &lt; 80 kg</b>	1.050 mg	700 mg	350 mg	Discontinuar permanentemente <b>RYBREVANT®</b>
<b>RYBREVANT® ≥ 80 kg</b>	1.400 mg	1.050 mg	700 mg	Discontinuar permanentemente <b>RYBREVANT®</b>

Figura creada a partir de Tabla 3 de Ficha técnica de RYBREVANT® y Tabla 1 de Ficha técnica de LAZCLUZE™. Tabla original disponible en anexos

\*Dosis a la que se produjo la reacción adversa. La administración de dosis se debe interrumpir en caso de reacciones adversas de grado 3 o 4 hasta que la reacción adversa se resuelva hasta un nivel ≤ grado 1 o el momento de referencia. Si la interrupción es de 7 días o menos, reinicie la administración con la dosis inicial. Si la interrupción es superior a 7 días, se recomienda reiniciar con una dosis reducida tal como se presenta en las tablas de ajuste de dosis.

# MEDICACIÓN PROFILÁCTICA

Entre 2 días y 30 min antes

## Régimen profiláctico para las reacciones relacionadas con la administración

Dexametasona 8 mg oral 2 veces al día desde 2 días antes, el día antes y 30 minutos antes de la primera infusión (adicional a la premedicación referida en la FT)<sup>3</sup>

## Desde el inicio del tratamiento

### Régimen profiláctico para VTE

Anticoagulantes orales de acción directa o HBPM<sup>4</sup>

### Régimen profiláctico dermatológico

Semanas 1-12	<b>Doxiciclina o minociclina</b> oral 100 mg 2 veces al día <sup>1,5</sup>
Semanas 13+ (durante 9 meses)	<b>Clindamicina 1%</b> tópica en loción sobre el cuero cabelludo diariamente <sup>1,5</sup>
Semanas 1+	<b>Clorhexidina 4%</b> en las uñas de las manos y de los pies diariamente <sup>1,5</sup>
Semanas 1+	Crema <b>hidratante</b> diaria <b>no comedogénica</b> sin alcohol <sup>1,5</sup>

Tabla creada a partir de datos de Ficha Técnica de RYBREVANT® y datos de Cho BC, et al. J Thorac Oncol.2025.<sup>5</sup>

# CONSEJOS DERMATOLÓGICOS<sup>1,6</sup>



**Limitar la exposición al sol** durante el tratamiento con **RYBREVANT®** y hasta 2 meses después protegiéndose con ropa y crema solar de amplio espectro<sup>1,6</sup>



**Ducharse con agua tibia** e hidrate el cuerpo<sup>6</sup>



**Proteger las uñas** minimizando la fricción, usando guantes al limpiarlas y aplicando emolientes<sup>6</sup>

# MANEJO DE REACCIONES RELACIONADAS CON LA PERFUSIÓN



Aparición de los síntomas tras la primera administración: pueden comenzar **en los primeros 60 minutos (rango: 0-7 horas)\*** de la primera dosis de **RYBREVANT®**

## Síntomas de las IRRs<sup>1,2</sup>



Náusea



Vómito



Disnea



Sofocos



Molestias torácicas



Escalofríos



Ante el primer signo de una IRR, **INTERRUMPIR la PERFUSIÓN de RYBREVANT® y administrar medicamentos de apoyo según se indique<sup>1,2</sup>**

### Gravedad

### Modificación de la dosis

**Grado 1 – 3**  
(leve a grave)

- Primero, reanudar la infusión al 50% de la velocidad previa tras la recuperación
- Luego, aumentar la velocidad si los síntomas no reaparecen
- Posteriormente, administrar medicamentos concomitantes (incluida dexametasona 20 mg o equivalente) con la siguiente dosis

**Grado 3 recurrente o 4**  
(potencialmente mortal)

⊗ Suspender permanentemente **RYBREVANT®**

# MANEJO DE REACCIONES RELACIONADAS CON LOS VTEs

## Síntomas de los VTEs<sup>1,2</sup>



Dolor agudo en el pecho o en la pierna



Respiración rápida o dificultad para respirar



Hinchazón de los brazos o las piernas

## Para eventos de VTE asociados con inestabilidad clínica<sup>1,2\*</sup>

Presentación del paciente



Eventos VTE



**Suspender**



**Suspender**

Cuando esté clínicamente estable



**Continuar con la misma dosis**



**Continuar con la misma dosis**

Evento VTE posterior a pesar de anticoagulación apropiada



**Suspender**



**Continuar con la misma dosis**

\*Mediana de tiempo hasta la aparición.<sup>1</sup>  
IRR: Reacción adversa relacionada con la perfusión (por sus siglas en inglés).

\*Por ejemplo, insuficiencia respiratoria o disfunción cardíaca.<sup>1</sup>  
VTE: Tromboembolismo venoso (por sus siglas en inglés).

# IDENTIFICAR EVENTOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS

Anime a sus pacientes a que revisen su piel y uñas con regularidad; la detección temprana puede conducir a mejores resultados<sup>1,7</sup>



Los eventos dermatológicos suelen aparecer en **los primeros 4 meses** de tratamiento<sup>5</sup>

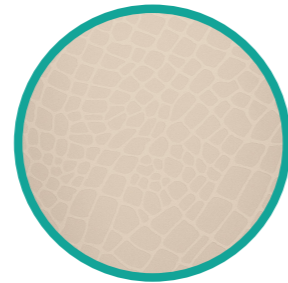
## Piel seca<sup>8</sup>

### Presentación

- Piel seca, escamosa, pálida y áspera
- Pérdida de elasticidad
- Textura áspera
- Arrugas

### Ubicaciones frecuentes

- Principalmente en extremidades, manos y pies, pero puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo



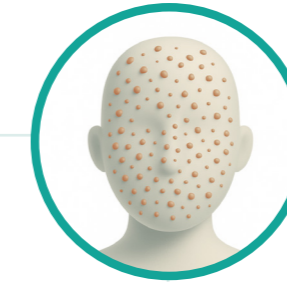
## Paroniquia<sup>6</sup>

### Presentación

- Inflamación eritematosa
- Hinchazón
- Sensibilidad en la piel
- Puede simular uñas encarnadas

### Ubicaciones frecuentes

- Piel alrededor de las uñas de las manos o de los pies
- Especialmente en los pulgares y los dedos gordos de los pies



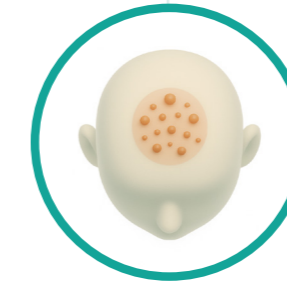
## Erupción cutánea acneiforme<sup>6</sup>

### Presentación

- Pápulas foliculares
- Pústulas
- Pruritos, pinchazos, dolor

### Ubicaciones frecuentes

- Cuero cabelludo
- Frente, nariz, mejillas
- Pecho, parte superior de la espalda
- Síntomas asociados: pruritos, pinchazos, dolor



## Síndrome mano-pie<sup>6</sup>

### Presentación

- Enrojecimiento
- Hinchazón
- Descamación
- Sensibilidad en la piel

### Ubicaciones frecuentes

- Especialmente en manos y pies

# MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS



## GRADO 1 O 2:<sup>1,2</sup>



Iniciar tratamiento de apoyo



Para reacciones cutáneas: corticoides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales



Si reacciones grado 2 mal toleradas: antibióticos sistémicos y esteroides orales



Si no mejora en 2 semanas, reducir dosis si erupción persistente grado 2

## GRADO 3:<sup>1,2</sup>



Iniciar tratamiento de apoyo



Administrar corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales



Suspender **RYBREVANT**® hasta que mejore la reacción adversa

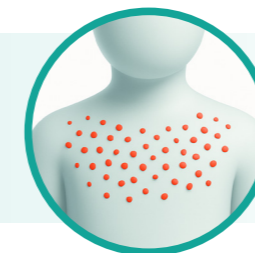


Si reacción grado  $\leq 2$ , reanudar **RYBREVANT**® a menor dosis

## GRADO 4 (INCLUIDAS LAS AFECCIONES CUTÁNEAS AMPOLLOSAS Y LA NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA):<sup>1</sup>



Interrumpa definitivamente **RYBREVANT**®



**Derive a un dermatólogo si:**

La erupción es grave, tiene un aspecto o distribución atípicos, o no mejora en 2 semanas<sup>1</sup>

**Table 1: Recommended dosage of Rybrevant subcutaneous formulation**

<b>Body weight at baseline*</b>	<b>Recommended dose</b>	<b>Dosing schedule</b>
Less than 80 kg	1600 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Weekly (total of 4 doses) from Weeks 1 to 4</li><li>• Every 2 weeks starting at Week 5 onwards</li></ul>
Greater than or equal to 80 kg	2240 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Weekly (total of 4 doses) from Weeks 1 to 4</li><li>• Every 2 weeks starting at Week 5 onwards</li></ul>

\* Dose adjustments not required for subsequent body weight changes.

**Table 2: Recommended dose modifications for adverse reactions**

<b>Dose*</b>	<b>Dose after 1<sup>st</sup> interruption for adverse reaction</b>	<b>Dose after 2<sup>nd</sup> interruption for adverse reaction</b>	<b>Dose after 3<sup>rd</sup> interruption for adverse reaction</b>
1600 mg	1050 mg	700 mg	Discontinue Rybrevant subcutaneous formulation
2240 mg	1600 mg	1050 mg	

\* Dose at which the adverse reaction occurred

<b>Tabla 1: Reducciones de dosis recomendadas de Lazcluze para el manejo de las reacciones adversas</b>	
<b>Reducción de dosis</b>	<b>Dosis recomendada</b>
Dosis inicial	240 mg una vez al día
1ª reducción la dosis	160 mg una vez al día
2ª reducción la dosis	80 mg una vez al día
3ª reducción la dosis	Suspender el tratamiento con Lazcluze

**Table 2: Recommended dosage of Rybrevant every 2 weeks**

<b>Body weight at baseline<sup>a</sup></b>	<b>Rybrevant dose</b>	<b>Schedule</b>	<b>Number of 350 mg/7 mL Rybrevant vials</b>
Less than 80 kg	1050 mg	Weekly (total of 4 doses) from weeks 1 to 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Week 1 - split infusion on Day 1 and Day 2</li> <li>• Weeks 2 to 4 - infusion on Day 1</li> </ul>	3
		Every 2 weeks starting at Week 5 onwards	
Greater than or equal to 80 kg	1400 mg	Weekly (total of 4 doses) from Weeks 1 to 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Week 1 - split infusion on Day 1 and Day 2</li> <li>• Weeks 2 to 4 - infusion on Day 1</li> </ul>	4
		Every 2 weeks starting at Week 5 onwards	

<sup>a</sup> Dose adjustments not required for subsequent body weight changes.

**Table 3: Recommended dose modifications for adverse reactions**

<b>Dose at which the adverse reaction occurred</b>	<b>Dose after 1<sup>st</sup> interruption for adverse reaction</b>	<b>Dose after 2<sup>nd</sup> interruption for adverse reaction</b>	<b>Dose after 3<sup>rd</sup> interruption for adverse reaction</b>
1050 mg	700 mg	350 mg	Discontinue Rybrevant
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar los sospechosos de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlos. 1. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Rybrevant 1600 mg solución inyectable. Rybrevant 2240 mg solución inyectable. 2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Rybrevant 1600 mg solución inyectable. 2240 mg solución inyectable contiene 160 mg de amivantamab. Un vial de 10 ml de solución inyectable contiene 1 600 mg de amivantamab. Rybrevant 2240 mg solución inyectable. Un ml de solución inyectable contiene 160 mg de amivantamab. Un vial de 14 ml de solución inyectable contiene 2 240 mg de amivantamab. Amivantamab es un anticuerpo biespecífico totalmente humano basado en la inmunoglobulina G1 (IgG1) y dirigido contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y de la transición epitelial mesenquimal (MET), producido por una línea celular de mamífero (ovario de hámster chino [Chinese Hamster Ovary, CHO]) mediante tecnología de ADN recombinante. **Excipiente con efecto conocido.** Un ml de solución inyectable 0,6 mg de polisorbato 80. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. 3. **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. La solución es de incolora a color amarillo pálido. 4. **DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Rybrevant formulación subcutánea está indicada en combinación con lazertinib para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (PNM) avanzado con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución de L858R en el exón 21, como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con PNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR, tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platinado. 4.2. **Psicología y forma de administración.** El tratamiento con Rybrevant formulación subcutánea debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer. Antes de iniciar el tratamiento con Rybrevant formulación subcutánea, se deben determinar el estado de las mutaciones del EGFR en muestras de tejido tumoral o plásmo mediante un método de diagnóstico validado. Si no se detecta ninguna mutación en una muestra de plásmo, se debe analizar tejido tumoral, siempre que se disponga de una cantidad suficiente de tejido con una calidad adecuada, debido al potencial de resultados falsos negativos de los análisis de plásmo. Una vez determinado el estado de las mutaciones del EGFR, no es necesario repetir los pruebas (ver sección 5.1). La formulación subcutánea de Rybrevant debe ser administrada por un profesional sanitario con acceso a soporte médico apropiado para manejar las reacciones relacionadas con la administración si se producen. **Psicología.** Se debe administrar medicación previa para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la administración con Rybrevant formulación subcutánea (ver más adelante «Modificación de la dosis» y «Medicamentos concomitantes recomendados»). Las dosis recomendadas de Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib en monoterapia en función del peso corporal en el momento de referencia se indican en la Tabla 1.

Peso corporal en el momento de referencia*	Dosis recomendada	Calendario
Menos de 80 kg	1 600 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semanal (total de 4 dosis) desde la semana 1 a la semana 4</li> <li>• Cada 2 semanas desde la semana 5 en adelante</li> </ul>
Mayor o igual a 80 kg	2 240 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semanal (total de 4 dosis) desde la semana 1 a la semana 4</li> <li>• Cada 2 semanas desde la semana 5 en adelante</li> </ul>

\* No se requieren ajustes de la dosis en caso de variaciones de peso corporal posteriores.

Cuando se administra en combinación con lazertinib, se recomienda administrar Rybrevant formulación subcutánea en cualquier momento después de lazertinib si se administra el mismo día. Consulte la sección 4.2 de la ficha técnica de lazertinib para obtener información sobre la dosis recomendada de lazertinib. **Duración del tratamiento.** Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rybrevant formulación subcutánea hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. **Dosis olvidadas.** Si se olvida una dosis de Rybrevant formulación subcutánea entre la semana 1 y la semana 4, esta se debe administrar en el plazo de 24 horas. Si se olvida una dosis de Rybrevant formulación subcutánea desde la semana 5 en adelante, esta se debe administrar en el plazo de 7 días. De no hacerse así, la dosis olvidada no se debe administrar y la dosis siguiente se debe administrar conforme a la pauta posológica normal. **Modificación de la dosis.** La administración de dosis se debe interrumpir en caso de reacciones adversas de grado 3 o 4 hasta que la reacción adversa se resuelva hasta un nivel  $\leq$  grado 1 o el momento de referencia. Si la interrupción es de 7 días o menos, reinicie la administración con la dosis inicial. Si la interrupción es superior a 7 días, se recomienda reiniciar con una dosis reducida tal como se presenta en la Tabla 2. Véase también en la Tabla 2 las modificaciones de dosis específicas para determinadas reacciones adversas. Si se utiliza en combinación con lazertinib, consulte la sección 4.2 de la ficha técnica de lazertinib para obtener información sobre las modificaciones de dosis.

Tabla 2. Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas

Dosis*	Dosis tras la 1ª interrupción por reacción adversa	Dosis tras la 2ª interrupción por reacción adversa	Dosis tras la 3ª interrupción por reacción adversa
1 600 mg	1 050 mg	700 mg	Discontinuar de forma permanente Rybrevant formulación subcutánea
2 240 mg	1 600 mg	1 050 mg	

\* Dosis a la que se produjo la reacción adversa

**Reacciones relacionadas con la administración.** Se debe administrar medicación previa para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la administración con Rybrevant formulación subcutánea (ver «Medicamentos concomitantes recomendados»). Se deben interrumpir las inyecciones del primer signo de reacciones relacionadas con la administración. Se deben administrar medicamentos de apoyo adicionales (p. ej., glucocorticoides, antiinflamatorios, antipruríticos y antieméticos adicionales) según está clínicamente indicado (ver sección 4.4). • Grado 1-3 (leve-grave): tras la recuperación de los síntomas, reanudar las inyecciones de Rybrevant formulación subcutánea. Se deben administrar los medicamentos concomitantes en la siguiente dosis incluida dexametasona (20 mg) o equivalente (ver Tabla 3). • Grado 3 recurrente o grado 4 (potencialmente mortal): Suspender permanentemente Rybrevant. **Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante con lazertinib.** Al inicio del tratamiento, se deben administrar anticoagulantes profilácticos para prevenir acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib. De acuerdo con los guías clínicas, los pacientes deben recibir una dosis profiláctica de un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) o de una heparina de bajo peso molecular (HBPM). No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K. En los casos de acontecimientos TEV asociados a inestabilidad clínica (p. ej., insuficiencia respiratoria o cardíaca), se debe suspender temporalmente la administración de ambas fármacos hasta que el paciente esté clínicamente estable. A partir de entonces, ambos medicamentos se pueden reanudar o la misma dosis. En caso de reactiva a pesar de una anticoagulación adecuada, se suspende el tratamiento con Rybrevant. El tratamiento puede continuar con lazertinib o la misma dosis (ver sección 4.4). **Enfermedad pulmonar intersticial.** Se debe reiniciar la profilaxis con antibióticos orales y tópicos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones en la piel y los uñas en los pacientes que reciben Rybrevant. Se recomienda también el uso de crema hidratante no comedogénica (preferiblemente a base de ceramidas u otras formulaciones que aporten una hidratación duradera de la piel y no incluyan agentes secatos) en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y solución de clorhidrato para lavarse las manos y los pies después del día 1 y continuarlo durante todo el tratamiento. Se recomienda tener prescripciones disponibles para antibióticos tópicos y/o orales y corticosteroides durante el momento de la administración inicial para minimizar cualquier retraso en el tratamiento reactivo en caso de que aparezca una erupción a pesar del tratamiento profiláctico. Si se producen reacciones cutáneas, se deben administrar tratamientos sistémicos, corticoides tópicos y antibióticos tópicos y/o orales. En caso de acontecimientos de grado 3 o 4 de grado 2 mal tolerados, también se deben administrar antibióticos sistémicos y esteroides orales. Los pacientes que presentan una erupción grave de aspecto o distribución atípicas o que no mejoran en el plazo de 2 semanas deben ser derivados rápidamente a un dermatólogo. Se debe reducir, interrumpir o suspender permanentemente la dosis de Rybrevant, en función de la gravedad (ver sección 4.2). Se han notificado casos de necrosis epidérmica tóxica (NET). El tratamiento con este medicamento se debe interrumpir si se confirma necrosis epidérmica tóxica (NET). **Trastornos tromboticos.** Se produjeron trastornos oculares, incluido queratitis, en pacientes tratados con Rybrevant amivantamab (ver sección 4.8). Los pacientes que presenten un empeoramiento de los síntomas oculares deben ser derivados rápidamente a un oftalmólogo y deben suspender el uso de lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas. Para las modificaciones de la dosis en los trastornos oculares de grado 3 o 4, ver sección 4.2. **Contenido de sodio.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «evento de sodio» (ver sección 4.6). **Contenido en polisorbato.** Este medicamento contiene 0,6 mg de polisorbato 80 en cada ml, lo que equivale a 6 mg por vial de 10 ml, o 8,4 mg por vial de 14 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. 4.5. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas. Al tratarse de un anticuerpo monoclonal IgG1, es poco probable que las vías principales de eliminación de amivantamab (intoxico sean la excreción renal o el metabolismo hepático mediado por enzimas). Por ello, no se espera que las variaciones en las enzimas que metabolizan los fármacos afecten a la eliminación de amivantamab. Debido a la alta afinidad con un epitopo único en el EGFR y MET, no se prevé que amivantamab afecte los enzimas que metabolizan los fármacos. **Vacunación.** No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas en pacientes que usan amivantamab. No se deben administrar vacunas vivas o virus atenuados mientras los pacientes estén siendo administrados. 4.6. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con amivantamab y durante los 3 meses siguientes a su finalización. **Embarazo.** No existen datos en humanos para evaluar el riesgo del uso de amivantamab durante el embarazo. No se han realizado estudios de reproducción en animales para informar sobre el riesgo asociado al fármaco. La administración de moléculas inhibidoras de EGFR y MET en animales preñados dio lugar a un aumento de la incidencia de alteraciones del desarrollo embrional, de la letalidad para el embrión y de abortos. Por lo tanto, basándose en su mecanismo de acción y en los hallazgos en modelos animales, amivantamab podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Amivantamab no se debe administrar durante el embarazo o menos que se considere que el beneficio del tratamiento de la mujer supera los posibles riesgos para el feto. Si la paciente se queda embarazada mientras se le administra este medicamento, debe ser informada del posible riesgo para el feto (ver sección 5.3). **Lactancia.** Se desconoce si amivantamab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna en los primeros días después del parto, y que su concentración disminuye hasta niveles bajos poco después. Durante este breve periodo justo después del parto, no se puede excluir el riesgo en el lactante, aunque es probable que las IgG se degraden en el tubo gastrointestinal del lactante y no se absorban. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con amivantamab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad.** No hay datos relativos al efecto de amivantamab sobre la fertilidad humana. No se han evaluado los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en estudios realizados en animales. 4.7. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Rybrevant puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por favor, ver la sección 4.8 (p. ej., mareo, fatiga, alteración visual). Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento, incluidos las reacciones adversas relacionadas con la visión, que afectan a su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que el efecto desaparezca. 4.8. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Rybrevant como monoterapia. En el conjunto de datos de Rybrevant formulación intravenosa como monoterapia (N = 380), las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron erupción cutánea (76 %), reacciones relacionadas con la perfusión (67 %), toxicidad ungueal (47 %), hipobunemia (31 %), edema (26 %), fatiga (26 %), estomatitis (24 %), náuseas (23 %), estreñimiento (23 %). Las reacciones adversas graves incluyeron EPI (1,3 %), RRP (1,1 %) y erupción cutánea (1,1 %). El tres por ciento de los pacientes interrumpieron definitivamente la administración de Rybrevant debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron RRP (1,1 %), EPI (0,5 %) y toxicidad ungueal (0,5 %). **Tabla de reacciones adversas.** La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron Rybrevant en monoterapia. Los datos reflejan la exposición a Rybrevant formulación intravenosa en 380 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de quimioterapia basada en platino. Los pacientes recibieron amivantamab 1 050 mg (para pacientes  $<$  80 kg) o 1 400 mg (para pacientes  $\geq$  80 kg). La media de la exposición a amivantamab fue de 4,1 meses (intervalo: entre 0,0 y 39,7 meses). A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq$  1/10), frecuentes ( $\geq$  1/100 o  $<$  1/100), poco frecuentes ( $\geq$  1/1 000 o  $<$  1/1 000), raras ( $\geq$  1/10 000 o  $<$  1/10 000), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Pauta posológica de la medicación preventiva

Medicación preventiva	Dosis	Vía de administración	Intervalo de administración recomendado antes de la administración de Rybrevant formulación subcutánea
Antihistamínico	Difenhidramina (de 25 a 50 mg) o equivalente	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Antipirético*	Paracetamol/Acetaminofeno (de 650 a 1 000 mg) o equivalente	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Glucocorticoide <sup>†</sup>	Dexametasona (20 mg) o equivalente	Intravenosa	De 45 a 60 minutos
		Oral	Como mínimo 60 minutos
Glucocorticoide <sup>†</sup>	Dexametasona (10 mg) o equivalente	Intravenosa	De 45 a 60 minutos
		Oral	De 60 a 90 minutos

\* Requerido en todos los dosis. <sup>†</sup> Requerido en la dosis inicial (día 1 de la semana 1) o en la siguiente dosis posterior en caso de reacción relacionada con la administración. <sup>‡</sup> Opcional para los días posteriores.

**Poblaciones especiales. Población pediátrica.** No existe un uso relevante de amivantamab en la población pediátrica por el tratamiento del PNM. **Personas de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). **Insuficiencia renal.** No se han realizado estudios formales de amivantamab en pacientes con insuficiencia renal. Sobre la base de los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que amivantamab no se ha estudiado en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Si se inicia el tratamiento, se debe supervisar a los pacientes para detectar reacciones adversas que requieren modificaciones de la dosis según las recomendaciones anteriores. **Insuficiencia hepática.** No se han realizado estudios formales de

amivantamab en pacientes con insuficiencia hepática. Sobre la base de los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, ya que amivantamab no se ha estudiado en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Si se inicia el tratamiento, se debe supervisar a los pacientes para detectar reacciones adversas que requieran modificaciones de la dosis según las recomendaciones anteriores. **Forma de administración.** Rybrevant solución inyectable es para uso subcutáneo únicamente. La formulación subcutánea de Rybrevant no está destinada a la administración intravenosa y solo se debe administrar mediante inyección subcutánea utilizando los dosis especificadas. Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **inyectar el volumen de Rybrevant formulación subcutánea requerido en el tejido subcutáneo del abdomen durante aproximadamente 5 minutos.** No administrar en ninguna otra parte del cuerpo, ya que no se dispone de datos. Detener o ralentizar la velocidad de administración si el paciente experimenta dolor. Si el dolor no se alivia deteniendo o ralentizando la velocidad de administración, elegir otro lugar de inyección en el lado opuesto del abdomen para administrar el resto de la dosis. Si se administra con un equipo de perfusión subcutánea, comprobar que se administra toda la dosis a través de este. Se puede utilizar una dosis de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para administrar el medicamento restante por la vía. No inyectar en zonas, cicatrices o zonas en las que la piel está enrojecida, sensible, dolorida, enrojecida o no intacta, ni 5 cm alrededor de la zona periumbilical. Los lugares de inyección se deben alternar en reacciones adversas. 4.3. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al (o los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. 4.4. **Advertencias y precauciones especiales de empleo. Trazabilidad.** (Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **Reacciones relacionadas con la administración.** Se produjeron reacciones relacionadas con la administración en pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea (ver sección 4.8). Antes de la inyección inicial (día 1 de la semana 1), se deben administrar antiinflamatorios, antipruríticos y glucocorticoides para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la administración. Para las dosis posteriores, se deben administrar antiinflamatorios y antipruréticos. Los pacientes deben ser tratados en un entorno con el soporte médico adecuado para tratar las reacciones relacionadas con la administración. Las inyecciones se deben interrumpir al primer signo de reacción relacionada con la administración de cualquier gravedad, y los medicamentos posteriores a la inyección se deben administrar según las indicaciones clínicas. Tras la resolución de los síntomas, la inyección se debe reanudar. En el caso de reacciones relacionadas con la administración de grado 3 recurrentes o de grado 4, Rybrevant se debe suspender permanentemente (ver sección 4.2). **Enfermedad pulmonar intersticial.** Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI (p. ej., neumonitis) en pacientes tratados con amivantamab, incluidos acontecimientos mortales (ver sección 4.8). Se debe supervisar a los pacientes para detectar síntomas indicativos de EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre). Si se desarrollan síntomas, el tratamiento con Rybrevant se debe interrumpir hasta que se investiguen estos síntomas. La sospecha de EPI o reacciones adversas similares a la EPI se debe evaluar y se debe iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario. Rybrevant se debe suspender permanentemente en pacientes con EPI confirmado o reacciones adversas similares a la EPI (ver sección 4.2). **Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante con lazertinib.** En pacientes tratados con amivantamab en combinación con lazertinib, se han notificado acontecimientos TEV como trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) (ver sección 4.8). Se observaron acontecimientos mortales con la formulación intravenosa de amivantamab. De conformidad con los guías clínicas, los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) o una heparina de bajo peso molecular (HBPM). No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K. Se deben vigilar los signos y síntomas de los acontecimientos TEV. Los pacientes con acontecimientos TEV deben recibir tratamiento con anticoagulantes conforme a las indicaciones clínicas. Si se producen acontecimientos TEV asociados a inestabilidad clínica, el tratamiento se suspenderá hasta que el paciente se encuentre clínicamente estable. Posteriormente, se puede reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis. En caso de reactiva a pesar de un tratamiento adecuado con anticoagulantes, se debe suspender el tratamiento con Rybrevant. Se puede continuar el tratamiento con lazertinib a la misma dosis (ver sección 4.2). **Reacciones en la piel y en las uñas.** En pacientes tratados con amivantamab se han producido erupciones cutáneas (incluida la dermatitis acneiforme), prurito, sequedad de la piel y uñas de la piel (ver sección 4.8). Se debe instruir a los pacientes para que limiten la exposición al sol durante el tratamiento con Rybrevant y durante los dos meses siguientes. Se aconseja la utilización de ropa protectora y de protectores solares de amplio espectro UVA/UVB. Se recomienda el uso de un método profiláctico para prevenir las erupciones cutáneas. Esto incluye la profilaxis del inicio del tratamiento, con un antibiótico oral (p. ej., doxiciclina o minociclina, 100 mg dos veces al día) o partir del día 1 durante los primeros 12 semanas de tratamiento y una vez finalizado el tratamiento antibiótico oral, loción antibiótica tópica en el cuero cabelludo (p. ej., clindamicina al 1 %) durante los siguientes 9 meses de tratamiento. Se recomienda el uso de crema hidratante no comedogénica (preferiblemente a base de ceramidas u otras formulaciones que aporten una hidratación duradera de la piel y no incluyan agentes secatos) en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y solución de clorhidrato para lavarse las manos y los pies después del día 1 y continuarlo durante todo el tratamiento. Se recomienda tener prescripciones disponibles para antibióticos tópicos y/o orales y corticosteroides durante el momento de la administración inicial para minimizar cualquier retraso en el tratamiento reactivo en caso de que aparezca una erupción a pesar del tratamiento profiláctico. Si se producen reacciones cutáneas, se deben administrar tratamientos sistémicos, corticoides tópicos y antibióticos tópicos y/o orales. En caso de acontecimientos de grado 3 o 4 de grado 2 mal tolerados, también se deben administrar antibióticos sistémicos y esteroides orales. Los pacientes que presentan una erupción grave de aspecto o distribución atípicas o que no mejoran en el plazo de 2 semanas deben ser derivados rápidamente a un dermatólogo. Se debe reducir, interrumpir o suspender permanentemente la dosis de Rybrevant, en función de la gravedad (ver sección 4.2). Se han notificado casos de necrosis epidérmica tóxica (NET). El tratamiento con este medicamento se debe interrumpir si se confirma necrosis epidérmica tóxica (NET). **Trastornos oculares.** Se produjeron trastornos oculares, incluido queratitis, en pacientes tratados con Rybrevant amivantamab (ver sección 4.8). Los pacientes que presenten un empeoramiento de los síntomas oculares deben ser derivados rápidamente a un oftalmólogo y deben suspender el uso de lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas. Para las modificaciones de la dosis en los trastornos oculares de grado 3 o 4, ver sección 4.2. **Contenido de sodio.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «evento de sodio» (ver sección 4.6). **Contenido en polisorbato.** Este medicamento contiene 0,6 mg de polisorbato 80 en cada ml, lo que equivale a 6 mg por vial de 10 ml, o 8,4 mg por vial de 14 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. 4.5. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas. Al tratarse de un anticuerpo monoclonal IgG1, es poco probable que las vías principales de eliminación de amivantamab (intoxico sean la excreción renal o el metabolismo hepático mediado por enzimas). Por ello, no se espera que las variaciones en las enzimas que metabolizan los fármacos afecten a la eliminación de amivantamab. Debido a la alta afinidad con un epitopo único en el EGFR y MET, no se prevé que amivantamab afecte los enzimas que metabolizan los fármacos. **Vacunación.** No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas en pacientes que usan amivantamab. No se deben administrar vacunas vivas o virus atenuados mientras los pacientes estén siendo administrados. 4.6. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con amivantamab y durante los 3 meses siguientes a su finalización. **Embarazo.** No existen datos en humanos para evaluar el riesgo del uso de amivantamab durante el embarazo. No se han realizado estudios de reproducción en animales para informar sobre el riesgo asociado al fármaco. La administración de moléculas inhibidoras de EGFR y MET en animales preñados dio lugar a un aumento de la incidencia de alteraciones del desarrollo embrional, de la letalidad para el embrión y de abortos. Por lo tanto, basándose en su mecanismo de acción y en los hallazgos en modelos animales, amivantamab podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Amivantamab no se debe administrar durante el embarazo o menos que se considere que el beneficio del tratamiento de la mujer supera los posibles riesgos para el feto. Si la paciente se queda embarazada mientras se le administra este medicamento, debe ser informada del posible riesgo para el feto (ver sección 5.3). **Lactancia.** Se desconoce si amivantamab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna en los primeros días después del parto, y que su concentración disminuye hasta niveles bajos poco después. Durante este breve periodo justo después del parto, no se puede excluir el riesgo en el lactante, aunque es probable que las IgG se degraden en el tubo gastrointestinal del lactante y no se absorban. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con amivantamab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad.** No hay datos relativos al efecto de amivantamab sobre la fertilidad humana. No se han evaluado los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en estudios realizados en animales. 4.7. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Rybrevant puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por favor, ver la sección 4.8 (p. ej., mareo, fatiga, alteración visual). Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento, incluidos las reacciones adversas relacionadas con la visión, que afectan a su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que el efecto desaparezca. 4.8. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Rybrevant como monoterapia. En el conjunto de datos de Rybrevant formulación intravenosa como monoterapia (N = 380), las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron erupción cutánea (76 %), reacciones relacionadas con la perfusión (67 %), toxicidad ungueal (47 %), hipobunemia (31 %), edema (26 %), fatiga (26 %), estomatitis (24 %), náuseas (23 %), estreñimiento (23 %). Las reacciones adversas graves incluyeron EPI (1,3 %), RRP (1,1 %) y erupción cutánea (1,1 %). El tres por ciento de los pacientes interrumpieron definitivamente la administración de Rybrevant debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron RRP (1,1 %), EPI (0,5 %) y toxicidad ungueal (0,5 %). **Tabla de reacciones adversas.** La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron Rybrevant en monoterapia. Los datos reflejan la exposición a Rybrevant formulación intravenosa en 380 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de quimioterapia basada en platino. Los pacientes recibieron amivantamab 1 050 mg (para pacientes  $<$  80 kg) o 1 400 mg (para pacientes  $\geq$  80 kg). La media de la exposición a amivantamab fue de 4,1 meses (intervalo: entre 0,0 y 39,7 meses). A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq$  1/10), frecuentes ( $\geq$  1/100 o  $<$  1/100), poco frecuentes ( $\geq$  1/1 000 o  $<$  1/1 000), raras ( $\geq$  1/10 000 o  $<$  1/10 000), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con Rybrevant en monoterapia (N = 380)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipobunemia*	Muy frecuentes	31	2 <sup>†</sup>
	Apetito disminuido		16	0,5 <sup>†</sup>
	Hipocalcemia		10	0,3 <sup>†</sup>
	Hipopotasemia	Frecuente	9	2
	Hipomagnesemia		8	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Estomatitis*	Muy frecuentes	43	2,0
	Estreñimiento		26	0
	Diarrea		26	1,7
	Náuseas		24	0,8
	Vómitos		15	0,5
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Dolor abdominal*		10	0,1
	Hemorroides	Frecuentes	8	0,1
	Trastornos hepato biliares			
	Hepatotoxicidad*	Muy frecuentes	43	7

Trastornos del sistema nervioso				
Mareo*	Muy frecuentes	13		0,3 <sup>†</sup>
<b>Trastornos oculares</b>				
Alteración visual*	Frecuentes	3		0
Crecimiento de las pestañas*		1		0
Otros trastornos oculares*		6		0
Queratitis	Poco frecuentes	0,5		0
Uveítis		0,3		0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuentes	3		0,5 <sup>†</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	Muy frecuentes	26		2 <sup>†</sup>
Estomatitis*		11		0,5 <sup>†</sup>
Náuseas		23		0,5 <sup>†</sup>
Estreñimiento		23		0
Vómitos		12		0,5 <sup>†</sup>
Dolor abdominal*	Frecuentes	9		0,8 <sup>†</sup>
Hemorroides		3,7		0
<b>Trastornos hepato biliares</b>				
Albúmina aminotransferasa elevada	Muy frecuentes	15		2
Aspartato aminotransferasa elevada		13		1
Fosfatasa alcalina en sangre elevada		12		0,5 <sup>†</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción*	Muy frecuentes	76		3 <sup>†</sup>
Toxicidad ungueal*		47		2 <sup>†</sup>
Piel seca*		19		0
Prurito		18		0
Ulcera de la piel	Poco frecuentes	0,8		0
Necrosis epidérmica tóxica		0,3		0,3 <sup>†</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Mialgia	Muy frecuentes	11		0,3 <sup>†</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Edema*	Muy frecuentes	26		0,8 <sup>†</sup>
Fatiga*		26		0,8 <sup>†</sup>
Pirretia		11		0
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				
Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes	67		2

\* Términos agrupados. <sup>†</sup> Eventos solo de grado 3

Rybrevant en combinación con lazertinib. En general, el perfil de seguridad de Rybrevant formulación subcutánea fue coherente con el perfil de seguridad establecido para Rybrevant formulación intravenosa, con una menor incidencia de reacciones relacionadas con la administración y acontecimientos TEV observados con la formulación subcutánea en comparación con la formulación intravenosa. En el conjunto de datos de Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) en combinación con lazertinib (N = 752), las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados ( $\geq$  20 % de los pacientes) fueron erupción cutánea (87 %), toxicidad ungueal (67 %), hipobunemia (49 %), hepatotoxicidad (43 %), estomatitis (43 %), edema (42 %), fatiga (35 %), parosismo (29 %), estreñimiento (26 %), diarrea (26 %), piel seca (25 %), apetito disminuido (24 %), náuseas (24 %) y prurito (23 %). Se observaron diferencias clínicamente relevantes entre las formulaciones intravenosa y subcutánea, administradas en combinación con lazertinib en lo relativo a las reacciones relacionadas con la administración (el 43 % para la formulación intravenosa en comparación con un 14 % para la formulación subcutánea) y los acontecimientos TEV (un 37 % para la formulación intravenosa en comparación con un 11 % para la formulación subcutánea). Se notificaron reacciones adversas graves en el 14 % de los pacientes que recibieron Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib, incluidos EPI (4,2 %), hepatotoxicidad (2,1 %) y fatiga (1,5 %). El 7 % de los pacientes interrumpieron definitivamente Rybrevant formulación subcutánea debido a reacciones adversas. En los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib, las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados ( $\geq$  1 % de los pacientes) que condujeron a la interrupción definitiva de Rybrevant formulación subcutánea fueron erupción cutánea (1,5 %) y erupción cutánea (1,5 %). **Tabla de reacciones adversas.** En la tabla 5 se resumen las reacciones adversas relacionadas con Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) cuando se administra en combinación con lazertinib. Los datos de seguridad que se muestran a continuación reflejan la exposición a Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) en combinación con lazertinib en 752 pacientes con PNM localmente avanzado o metastásico, incluidos 421 pacientes del estudio MARIPOSA, 125 pacientes de las cohortes 1 y 6 del estudio PALOMA-2, y 206 pacientes del grupo de formulación subcutánea del estudio PALOMA-3. Los pacientes recibieron Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea*	Muy frecuentes	87	23
Toxicidad ungueal*		67	8
Piel seca*		25	0,7
Prurito	Frecuentes	23	0,3
Úlcera de la piel		3,9	0,5
Síndrome de estímulos polimorfológicos		3,9	0,1
Urticaria		1,6	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia	Muy frecuentes	15	0,5
Espasmos musculares		13	0,4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema*	Muy frecuentes	42	2,7
Fatiga*		35	3,5
Pirexia		11	0
Reacciones en el lugar de inyección*1,4	Frecuentes	8	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacciones relacionadas con la perfusión/administración			
Amivontamb intravenoso <sup>4</sup>	Muy frecuentes	63	6
Amivontamb subcutáneo <sup>4</sup>	Muy frecuentes	14	0,3

\* Términos agrupados. <sup>1</sup> Solo aplicable a lizerinib. <sup>2</sup> Frecuencia basada únicamente en el estudio con amivontamb intravenoso (MARIPOSA N = 421). <sup>3</sup> Frecuencia basada únicamente en el estudio con amivontamb subcutáneo (PALOMA-2, cohortes 1 y 6 [N = 125] y PALOMA-3, grupo de formulación subcutánea [N = 206]). <sup>4</sup> Las reacciones en el lugar de inyección son signos y síntomas locales asociados al modo de administración subcutáneo. <sup>5</sup> Las reacciones relacionadas con la perfusión son signos y síntomas sistémicos asociados a la perfusión de amivontamb intravenoso. <sup>6</sup> Las reacciones relacionadas con la administración son signos y síntomas sistémicos asociados con la administración de amivontamb subcutáneo.

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. Reacciones relacionadas con la administración.** Las reacciones relacionadas con la administración ocurrieron en un total del 14 % de los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lizerinib. En el estudio PALOMA-3, se notificaron reacciones adversas relacionadas con la administración en el 13 % de los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lizerinib en comparación con el 66 % notificado para pacientes tratados con Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lizerinib. Los signos y síntomas más frecuentes de reacciones relacionadas con la administración incluyen: disnea, náuseas, fiebre, escalofríos, náuseas y molestias torácicas. La mediana de tiempo hasta la aparición de las primeras reacciones relacionadas con la administración fue de 2,1 horas (intervalo: de 0,0 a 176,5 horas). La mayoría de las reacciones relacionadas con la administración (98 %) fueron de grado 1 o de grado 2. **Reacciones en el lugar de inyección.** Las reacciones en el lugar de inyección ocurrieron en el 8 % de los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lizerinib. Todos las reacciones en el lugar de inyección fueron de grado 1 o 2. El síntoma más frecuente de las reacciones en el lugar de inyección fue el enrojecimiento. **Enfermedad pulmonar intersticial.** Se ha notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI con el uso de amivontamb, así como con otros inhibidores del EGFR. Se notificó EPI en el 3,6 % de los pacientes tratados con Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) en combinación con lizerinib, incluidos 2 (0,3 %) pacientes con una reacción mortal. Los pacientes con antecedentes médicos de EPI, incluyendo EPI inducida por fármacos o neumonitis por radiación, se excluyeron de los estudios PALOMA-2 y PALOMA-3. **Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) con uso concomitante de lizerinib.** Se notificaron acontecimientos TEV, incluido el tromboembolismo profundo (TEP) y embolismo pulmonar (EP) en el 11 % de los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lizerinib en los estudios PALOMA-2 y PALOMA-3. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con acontecimientos de grado 3 en 3 (0,9 %) pacientes. Además, 269 (81 %) de estos 331 pacientes que recibieron Rybrevant formulación subcutánea recibieron tratamiento profiláctico con un anticoagulante oral de acción directa o heparina de bajo peso molecular en los primeros cuatro meses de tratamiento del estudio. En el estudio PALOMA-3, la incidencia de reacciones TEV fue del 9 % para los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lizerinib, en comparación con el 13 % en pacientes tratados con Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lizerinib, con tasas similares de uso de anticoagulantes profilácticos en ambos grupos de tratamiento (el 80 % en el grupo de formulación subcutánea en comparación con el 81 % en el grupo de formulación intravenosa). En los pacientes que no recibieron anticoagulantes profilácticos, la incidencia total de TEV fue del 17 % para los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lizerinib, todos ellos del grado 1-2, en el 4,8 % de estos pacientes se notificaron reacciones TEV graves, en comparación con una incidencia total del 23 % para los pacientes tratados con Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lizerinib, en quienes se notificaron reacciones TEV de grado 3 en el 10 % de los casos y reacciones TEV graves en el 8 % de los pacientes. **Reacciones en la piel y en los ojos.** En pacientes tratados con Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) en combinación con lizerinib se han producido erupciones cutáneas (incluido dermatitis acneliforme), prurito y piel seca. Se produjo erupción cutánea en el 87 % de los pacientes, que motivó la discontinuación del tratamiento en aproximadamente el 0,7 % de los pacientes. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con episodios de grado 3 y de grado 4 en el 23 % y el 0,1 % de los pacientes, respectivamente. Se llevó a cabo un estudio de fase 2 en pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lizerinib para evaluar el uso de un tratamiento profiláctico con un antibiótico oral, un antibiótico tópico aplicado en el cuero cabelludo, una crema hidratante en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y un antiséptico en las manos y los pies (ver secciones 4.2 y 4.4). Se demostró una reducción de la incidencia de reacciones adversas dermatológicas de grado  $\geq 2$  durante las primeras 12 semanas de tratamiento, en comparación con las medidas dermatológicas habituales empleadas en la práctica clínica (38,6 % frente al 76,5 %,  $p < 0,00001$ ). Además, se observó una reducción de las reacciones adversas de grado  $\geq 2$  que afectaban al cuero cabelludo en las primeras 12 semanas de tratamiento (8,6 % frente al 29,4 %), así como una menor incidencia de reducciones de la dosis (7,1 % frente al 19,1 %), interrupciones (15,7 % frente al 33,8 %) y discontinuaciones del tratamiento (1,4 % frente al 4,4 %) debido a las reacciones adversas dermatológicas. **Trastornos oculares.** Se produjeron trastornos oculares, incluido queratitis (1,7 %) en pacientes tratados con Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea). Otras reacciones adversas notificadas fueron crecimiento de las pestañas, alteración visual y otros trastornos oculares. **Poblaciones especiales. Personas de edad avanzada.** Hay pocos datos clínicos sobre el uso de amivontamb en pacientes de 75 años o mayores (ver sección 5.1). No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad entre los pacientes que tenían  $\geq 65$  años y los pacientes  $< 65$  años de edad. **Notificación de los casos de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar los sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificam.es>. 4.9. Sobredosis. No existe información acerca de sobredosis con Rybrevant formulación subcutánea y no se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Rybrevant, se debe vigilar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de acontecimientos adversos y se deben establecer inmediatamente las medidas generales de apoyo adecuadas hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto. 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, código ATC: L01YX18. Rybrevant formulación subcutánea contiene hialuronidasa humana recombinante (HuPH20). La HuPH20 actúa a nivel y de forma transitoria degradando el hialuronano (HA), un glicosaminoglicano producido naturalmente por el organismo) en la matriz extracelular del espacio subcutáneo escindiendo el enlace entre los dos glucidos (N-acetilglucosamina y ácido glucurónico), que constituyen el HA. **Mecanismo de acción.** Amivontamb es un anticuerpo bajo en fuerza, tratamiento humano, bispecifico dirigido frente a EGFR y MET basado en una IgG1 con actividad inmunológica que se dirige a las tumores con mutaciones activadoras del EGFR, como las deleciones del exón 19, la mutación de sustitución en L858R en el exón 21 y las inserciones en el exón 20. Amivontamb se une a las dominios extracelulares de EGFR y MET. Amivontamb interrumpe las vías de señalización del EGFR y MET mediante el bloqueo de la unión del ligando y el aumento de la degradación del EGFR y MET, impidiendo así el crecimiento y la progresión tumoral. La presencia de EGFR y MET en la superficie de las células tumorales también permite dirigirse a estas células para que sean destruidas por células inmunitarias, como los linfocitos citotóxicos naturales y los macrófagos, a través de los mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CDC4) y de inmunotoxicidad, respectivamente. **Efectos farmacodinámicos.** Después de la primera dosis completa de Rybrevant formulación subcutánea, las concentraciones séricas medias de EGFR y MET disminuyeron sustancialmente y se mantuvieron reducidas durante el tratamiento en todos los casos estudiados. **Alúmina.** Rybrevant formulación subcutánea disminuyó la concentración de albúmina sérica, un efecto farmacodinámico de la inhibición de MET, normalmente durante las primeras 4 semanas (ver sección 4.8). Posteriormente, la concentración de albúmina se estabilizó durante el resto del tratamiento con amivontamb. **Experiencia clínica de Rybrevant formulación subcutánea.** La eficacia de Rybrevant formulación subcutánea en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR se basa en un estudio de fase 3 que comparó a amivontamb intravenoso inferior en el estudio de inferioridad PALOMA-3 (ver sección 5.2). El estudio demostró una eficacia no inferior de amivontamb subcutáneo intravenoso administrado en combinación con lizerinib en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR cuya enfermedad había progresado durante el tratamiento con osimertinib o monoterapia con platino y después de este. **Experiencia clínica de Rybrevant formulación intravenosa.** CPNM no tratado previamente con deleciones del exón 19, EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 (MARIPOSA). NCS003 (MARIPOSA) es un estudio aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico de fase III para evaluar la eficacia y la seguridad de Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lizerinib comparado con osimertinib en monoterapia en el tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR no susceptible de tratamiento curativo. Los resultados de los pacientes debidos tener una de las dos mutaciones del EGFR frecuentes (mutación de deleción en el exón 19 o mutación de sustitución L858R en el exón 21), detectados en un análisis local. Los resultados de tejido tumoral (94 %) y/o plasma (10 %) de todos los pacientes se analizaron a nivel local para determinar el efecto de la mutación de deleción en el exón 19 y/o la mutación de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 65 % y secuenciación de nueva generación (NGS) en el 35 % de los pacientes. Se detectó en total 1 074 mutaciones (2:2:1) para recibir Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lizerinib, monoterapia con osimertinib o monoterapia con lizerinib hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se administró Rybrevant formulación intravenosa por vía intravenosa en dosis de 1 050 mg (para pacientes  $< 80$  kg) o 1 400 mg (para pacientes  $\geq 80$  kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y cada 2 semanas a partir de la semana 5. Se administró lizerinib en dosis de 240 mg una vez al día por vía oral. Se administró osimertinib en dosis de 80 mg una vez al día por vía oral. La aleatorización se estratificó por tipo de mutación del EGFR (deleción en el exón 19 o L858R en el exón 21), raza (asiática o no asiática), y antecedentes de metástasis cerebrales (sí o no). Las características demográficas y de enfermedad al inicio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 63 (intervalo: 25-88) años; el 45 % de los pacientes tenían  $\geq 65$  años; el 62 % eran mujeres; el 59 % eran de raza blanca y el 38 % eran de raza blanca. El estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (EOCG) era 0 (34 %) o 1 (66 %); el 69 % de los pacientes no había fumado nunca; el 41 % de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebrales; y el 90 % de los pacientes tenía cáncer en estadio IV en el diagnóstico inicial. Con respecto al estado de mutación del EGFR, el 60 % eran mutaciones por deleción en el exón 19 y el 40 % eran mutaciones de sustitución L858R en el exón 21. Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lizerinib demostró una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión (SLP) mediante la evaluación RCI-E. El análisis final de SG demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG de Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lizerinib en comparación con osimertinib (ver tabla 6 y figura 2).

Tabla 6. Resultados de eficacia en el estudio MARIPOSA

	Rybrevant formulación intravenosa + lizerinib (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP)<sup>a</sup></b>		
Número de acontecimientos	192 (45 %)	252 (59 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
HR (IC del 95 %), valor de p	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
<b>Supervivencia global (SG)<sup>b</sup></b>		
Número de acontecimientos	173 (40 %)	217 (51 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
HR (IC del 95 %), valor de p	0,75 (0,61; 0,92); p = 0,048	
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO)<sup>a,b</sup></b>		
TRO % (IC del 95 %)	80 % (76 %; 84 %)	77 % (72 %; 81 %)
<b>Duración de la respuesta (DR)<sup>a,b</sup></b>		
Mediana, meses (IC del 95 %)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

RCI-E = revisión central independiente enmascarada; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable. La fecha de corte de datos de los resultados de SLP fue el 11 de agosto de 2023 con una mediana de seguimiento de 22,0 meses. La fecha de corte de datos de los resultados de DR y TRO fue el 13 de mayo de 2024 con una mediana de seguimiento de 31,3 meses. Los resultados de SG son del corte de datos de 04 diciembre de 2024 con una mediana de seguimiento de 37,8 meses. <sup>a</sup> RCI-E de RECIST v1.1. <sup>b</sup> En base a respondedores confirmados.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con CPNM sin tratamiento previo según la evaluación RCI-E

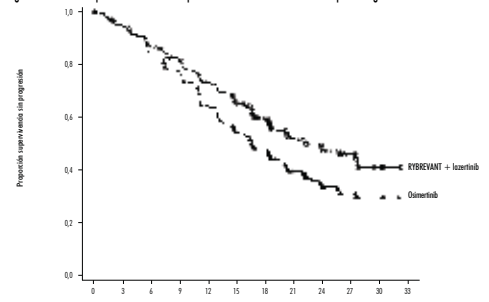
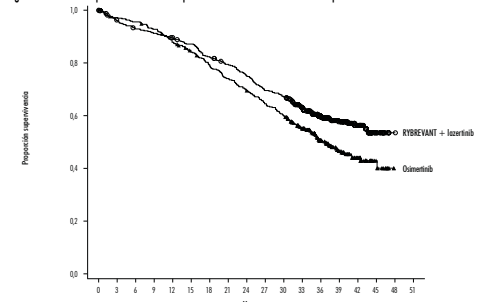


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con CPNM sin tratamiento previo



La TRO intracerebral y la DR por RCI-E fueron variables prespecificadas en MARIPOSA. En el subconjunto de pacientes con lesiones intracerebrales al inicio, la combinación de Rybrevant formulación intravenosa y lizerinib demostró una TRO intracerebral similar al control. Por protocolo, todos los pacientes del estudio MARIPOSA se sometieron a RM cerebrales en serie para evaluar la respuesta intracerebral y su duración. Los resultados se resumen en la tabla 7.

	Rybrevant formulación intravenosa + lizerinib (N = 180)	Osimertinib (N = 186)
<b>Evaluación de la respuesta de los tumores intracerebrales</b>		
TRO intracerebral (IC del 95 %)	78 % (71 %, 84 %)	77 % (71 %, 83 %)
Respuesta completa	64 %	59 %
<b>DR intracerebral</b>		
Número de pacientes respondedores	140	144
Mediana, meses (IC del 95 %)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable. Los resultados de TRO y DR intracerebral son de un corte de datos del 04 de diciembre de 2024 con una mediana de seguimiento de 37,8 meses.

**Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones de inserción en el exón 20 tratado previamente (CHRYSALIS).** CHRYSALIS es un estudio multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes realizado para evaluar la eficacia y la eficacia de Rybrevant formulación intravenosa en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico. Se evaluó la eficacia en 114 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que presentaban mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR, cuya enfermedad había progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino, y que tenían una mediana de seguimiento de 12,5 meses. Se analizaron localmente mutaciones de tejido tumoral (93 %) y/o plasma (10 %) de todos los pacientes para determinar el efecto de la mutación de inserción en el exón 20 del EGFR, utilizando una técnica de secuenciación de nueva generación (NGS) en el 46 % de los pacientes; o una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 41 % de los pacientes; en el 4 % de los pacientes no se especificaron los métodos de detección. Pacientes con metástasis cerebrales no tratados o con historia de EPI necesitando tratamiento prolongado con esteroides u otros agentes inmunosupresivos en los últimos 2 años no fueron elegibles para el estudio. Rybrevant formulación intravenosa se administró por vía intravenosa a razón de 1 050 mg para los pacientes  $< 80$  kg o 1 400 mg para los pacientes  $\geq 80$  kg una vez por semana durante 4 semanas, y luego cada 2 semanas a partir de la semana 5 hasta la pérdida del beneficio clínico o toxicidad inaceptable. La variable primaria de la eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador, definida como respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) según RECIST v1.1. Además, la variable primaria fue evaluada mediante una revisión central independiente enmascarada (RCI-E). Los variables secundarios de la eficacia incluyeron la duración de la respuesta (DR). La mediana de edad era de 62 años (intervalo: 36-84) años, con un 41 % de los pacientes  $\geq 65$  años; el 61 % eran mujeres; y el 52 % eran asiáticos y el 37 % eran de raza blanca. La mediana del número de tratamientos anteriores era 2 (intervalo: 1 a 7 tratamientos). En el momento de referencia, el 29 % tenía un estado funcional del EOCG de 0 y el 70 % tenía un estado funcional del EOCG de 1; el 57 % no había fumado nunca; el 100 % tenía cáncer en estadio IV; y el 25 % había recibido tratamiento previo para metástasis cerebrales. Se observaron inserciones en el exón 20 en 8 resultados diferentes; los resultados más frecuentes fueron A767 (22 %), G768 (16 %), D770 (12 %) y N771 (11 %). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Resultados de eficacia en CHRYSALIS	Evaluación del investigador (N = 114)
Tasa de respuesta global <sup>a</sup> (IC del 95 %)	37 % (28 %, 46 %)

Respuesta completa	0 %
Respuesta parcial	37 %
<b>Duración de la respuesta</b>	
Mediana (IC del 95 %), meses	12,5 (6,5; 16,1)
Pacientes con DR $\geq 6$ meses	64 %

IC = intervalo de confianza

<sup>a</sup> Respuesta confirmada. <sup>b</sup> Los resultados de la TRG y la DR según la evaluación del investigador coincidieron con los de la evaluación de la RCI-E; la TRG según la evaluación de la RCI-E fue del 43 % (34 %, 53 %), con una tasa de RC del 3 % y una tasa de RP del 40 %; la mediana de la DR según la evaluación de la RCI-E fue de 10,8 meses (IC del 95 %: 6,9; 15,0), y los pacientes con una DR  $\geq 6$  meses según la evaluación de la RCI-E fueron el 55 %. <sup>c</sup> Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

Se observó actividad antitumoral en los subgrupos de mutaciones estudiadas. **Imunogenética.** Se detectaron anticuerpos antitumorales (ATA), por sus siglas en inglés) a poca frecuencia tras el tratamiento con Rybrevant formulación subcutánea. No hubo evidencias de alteraciones en la farmacocinética, eficacia o perfil de seguridad debido a los anticuerpos contra amivontamb. Entre los 389 pacientes que recibieron Rybrevant formulación subcutánea en monoterapia o como parte de una terapia en combinación, 37 pacientes (10 %) obtuvieron resultado positivo para anticuerpos contra HuPH20 derivados del tratamiento. La inmunogenética frente a HuPH20 observada en estos pacientes no afectó a la farmacocinética de amivontamb. **Personas de edad avanzada.** No se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia entre los pacientes que tenían  $\geq 65$  años y los que tenían  $< 65$  años. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha emitido el título de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Rybrevant en todos los grupos de la población pediátrica en el CPNM (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** Tras la administración subcutánea, la media geométrica (CV %) de biodisponibilidad de amivontamb es del 66,6 % (14,9 %) (con una mediana de tiempo para alcanzar la concentración máxima de 3 días, sobre la base de las estimaciones de parámetros FC individuales de amivontamb para los pacientes que recibieron amivontamb subcutánea en el análisis de la FC poblacional. Para la pauta posológica de administración subcutánea cada 2 semanas, la media geométrica (CV %) máxima de la concentración de amivontamb después de la 4.ª dosis semanal fue de 335  $\mu$ g/ml (32,7 %). El AUC<sub>0-24h</sub> medio aumentó en 3,5 veces desde la primera dosis hasta el día 1 del ciclo 2. El máximo de la concentración mínima de amivontamb tras la administración subcutánea en monoterapia y en combinación con lizerinib se observó típicamente al final de la pauta de administración semanal (día 1 del ciclo 2). La concentración en equilibrio de amivontamb se alcanza aproximadamente hacia la semana 13. La media geométrica (CV %) de la concentración en equilibrio de amivontamb al día 1 del ciclo 4 fue de 26,0  $\mu$ g/ml (39,1 %). En la tabla 9 se indican la media geométrica (CV %) mínima de la concentración viral (C<sub>min</sub>, día 1 del ciclo 2) y el área bajo la curva de concentración-tiempo del ciclo 2 (AUC<sub>0-24h</sub>, día 1). Tras la administración subcutánea e intravenosa de las dosis recomendadas de amivontamb en pacientes con CPNM. Estos criterios de valoración FC fueron la base para la demostración de no inferioridad que respaldó la transición de la formulación intravenosa a la subcutánea.

Tabla 9. Resumen de parámetros de farmacocinética sérica de amivontamb en pacientes con CPNM (estudio PALOMA-3)

Parámetro	Rybrevant formulación subcutánea 1 600 mg (240 mg para peso corporal $\geq 80$ kg)	Rybrevant formulación intravenosa 1 050 mg (1 400 mg para peso corporal $\geq 80$ kg)
	Media geométrica (CV %)	
C <sub>min</sub> ( $\mu$ g/ml) día 1 del ciclo 2	335 (32,7 %)	293 (31,7 %)
AUC <sub>0-24h</sub> ( $\mu$ g/ml) ciclo 2	135 861 (30,7 %)	131 704 (24,0 %)

**Distribución.** Según las estimaciones de parámetros FC individuales de amivontamb para pacientes que recibieron administración subcutánea en el análisis de la FC poblacional, la media geométrica (CV %) del volumen total de distribución de amivontamb administrado por vía subcutánea es de 5,691 (23,8 %). **Eliminación.** Según las estimaciones de parámetros FC individuales de amivontamb para pacientes que recibieron administración subcutánea en el análisis de la FC poblacional, la media geométrica (CV %) estimada del CL (línea) y la semivida terminal asociada son de 0,224 V/día (26,0 %) y 18,8 días (34,3 %) respectivamente. **Poblaciones especiales. Personas de edad avanzada.** No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de amivontamb en función de la edad (21-88 años). **Inestabilidad renal.** No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de amivontamb en pacientes con insuficiencia renal leve (60  $\leq$  aclaramiento de creatinina [CrCl]  $<$  90 ml/minuto), moderada (29  $\leq$  CrCl  $<$  60 ml/minuto) o grave (15  $\leq$  CrCl  $<$  29 ml/minuto). Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son limitados (n = 1), pero no existen pruebas que indiquen que se precise un ajuste de la dosis para estos pacientes. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal que indica que se precise un ajuste de la dosis para estos pacientes. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal (CrCl  $<$  15 ml/minuto) sobre la farmacocinética de amivontamb. **Inestabilidad hepática.** Es poco probable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto sobre la eliminación de amivontamb, ya que los moléculas basadas en IgG1, como amivontamb, no se metabolizan a través de las vías hepáticas. No se observó ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de amivontamb en función de la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  1,5 x AST) o moderada (bilirrubina total  $\leq$  1,5 x AST) o moderada (1,5 x AST  $<$  bilirrubina total  $\leq$  3 x AST y cualquier AST). Los datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada son limitados (n = 1), pero no existen pruebas que indiquen que se precise un ajuste de la dosis para estos pacientes. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina total  $>$  3 veces el LSI) sobre la farmacocinética de amivontamb. **Población pediátrica.** No se ha investigado la farmacocinética de amivontamb en pacientes pediátricos. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas. **Carcinogenicidad y mutagenicidad.** No se han realizado estudios en animales para establecer el potencial carcinogénico de amivontamb. Los estudios rutinarios de genotoxicidad y carcinogénica no suelen ser aplicables a los productos farmacéuticos biológicos, ya que los proteínas grandes no pueden difundirse por las células y no pueden interactuar con el ADN o con el material cromosómico. **Toxicología reproductiva.** No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos sobre la reproducción y el desarrollo fetal; sin embargo, basándose en su mecanismo de acción, amivontamb puede causar daño fetal a anomalías en el desarrollo. Tal y como se recoge en la literatura, la reducción, eliminación o interrupción de la señalización del EGFR embrionaria o materna puede impedir la implantación, causar la pérdida embrionaria durante los primeros estadios de la gestación (a través de los efectos sobre el desarrollo de la placenta), causar anomalías en el desarrollo de múltiples órganos o la muerte temprana en los fetos supervivientes. Del mismo modo, la inactivación de MET o de su ligando, el factor de crecimiento de hepatocitos (FGF), fue letal para el embrión debido a defectos graves en el desarrollo de la placenta, y los fetos mostraron defectos en el desarrollo muscular de múltiples órganos. Se sabe que la IgG1 humana actúa como el ligando de la placenta; por lo tanto, amivontamb tiene el potencial de transmitir de la madre al feto en desarrollo. **6. DATOS FARMACOLÓGICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Hialuronidasa humana recombinante (HuPH20). Sal disódica dihidrato del EDTA. Ácido acético glacial. L-metionina. Polisorbato 80 (E433). Acetato de sodio inyectado. Sacarosa. Agua para inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. **6.3. Período de validez.** Ver tabla 2. **6.4. Condiciones de conservación.** Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso durante hasta 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C o el equivalente de un período de hasta 24 horas a una temperatura de 15 °C a 30 °C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de preparación de la dosis evite el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la preparación de la jeringa, ver sección 6.5. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Solución de 10 ml en un vial de vidrio tipo 1 con cierre de elastómero y sello de aluminio con tapón despreciable que contiene 1 600 mg de amivontamb. Envase de 10 ml. Tipo de solución de 14 ml en un vial de vidrio tipo 1 con cierre de elastómero y sello de aluminio con tapón despreciable que contiene 2 240 mg de amivontamb. Envase de 1 ml. **6.6. Presentación y embalaje.** Rybrevant 1 600 mg solución inyectable. Precio industrial notificado: PVL 4.388,16 €. PVP: 4.444,07 €. PVP IVA: 4.621,83 €. Rybrevant 240 mg solución inyectable. Precio industrial notificado: PVL 5.850,88 €. PVP: 5.906,79 €. PVP IVA: 1.435,06 €. **Condiciones de prescripción y dispensación.** Con receta médica. **6.7. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Rybrevant formulación subcutánea es para uso solo y está listo para usar. La solución inyectable se debe preparar utilizando una técnica aséptica como se indica a continuación. **Preparación.** **6.7.1.** Determine la dosis necesaria y el vial de Rybrevant formulación subcutánea apropiado que funcione del peso del paciente en el momento de referencia (ver sección 4.2). **6.7.2.** Los pacientes  $<$  80 kg reciben 1 600 mg y los pacientes  $\geq 80$  kg reciben 2 240 mg a la semana desde la primera o hasta la semana 4, y después cada dos semanas a partir de la semana 5. **6.7.3.** Marque el vial de Rybrevant formulación subcutánea apropiado de la nevera (2 °C a 8 °C). **6.7.4.** Compruebe que la solución de Rybrevant es de color o casi amarillo pálido. No utilizar si se observan partículas opacas, cambio de color u otros parámetros anormales. **6.7.5.** Equilibre Rybrevant formulación subcutánea o temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) durante un mínimo de 15 minutos. No calentar Rybrevant formulación subcutánea de ningún otro modo. No agitar. **6.7.6.** Extraiga el volumen de inyección necesario de Rybrevant formulación subcutánea del vial con una jeringa de un tamaño adecuado utilizando una aguja de transferencia. Las jeringas más pequeñas requieren menos fuerza durante la preparación y la administración. **6.7.7.** Rybrevant formulación subcutánea es compatible con aguas hipotónicas de acero inoxidable, jeringas de polipropileno y policarbonato, y equipos de perfusión subcutánea de polietileno, polipropileno y policarbonato de vidrio. También se puede utilizar una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para irrigar un equipo de perfusión subcutánea si es necesario. **6.7.8.** Sustituya la aguja de transferencia por las accesorios apropiados para transporte o administración. Se recomienda usar una aguja de calibre 21G x 25G o una aguja de perfusión subcutánea para facilitar la administración. **Conservación de la jeringa preparada.** La jeringa preparada se debe administrar de inmediato. Si la administración inmediata no es posible, conserve la jeringa preparada refrigerada durante un período máximo de 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C seguido de un período máximo de 24 horas a una temperatura ambiente de entre 15 °C y 30 °C. La jeringa preparada se debe desechar si se conserva durante más de 24 horas refrigerada o más de 24 horas a temperatura ambiente. Se conserva en la nevera, la solución debe estar a temperatura ambiente antes de la administración. **Eliminación.** Este medicamento es de un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/21/1594/002. EU/1/21/1594/003. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 09/dic/2021. Fecha de la última renovación: 11/ago/2023. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 10/2025. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

**La indicación en monoterapia para el tratamiento de segunda línea en pacientes adultos con CPNM avanzado con inserciones del exón 20 de EGFR no está incluida en la prestación farmacéutica del SNS**



Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar los sospechos de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlos. 1. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Rybrevant 350 mg concentrado para solución para perfusión. 2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de amivantamab. Un vial de 0,6 ml contiene 350 mg de amivantamab. Amivantamab es un anticuerpo bispecifico totalmente humano basado en la inmunoglobulina G1 (IgG1) y dirigido contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y de la transcripción epitelial mesenquimal (MET), producido por una línea celular de mamífero (ovario de hámster chino [Chinese Hamster Ovary, CHO]) mediante tecnología de ADN recombinante. Excipiente con efecto conocido: Un ml de solución contiene 0,6 mg de polisorbato 80. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. 3. **FORMA FARMACÉUTICA.** Concentrado para solución para perfusión. La solución es de incolora a color amarillo pálido, con un pH de 5,7 y una osmolaridad de aproximadamente 310 mOsm/kg. 4. **DATOS CLÍNICOS.** 4.1. **Indicaciones terapéuticas.** Rybrevant está indicado: • en combinación con lazertinib para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21. • en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tras el fracaso de un tratamiento previo que incluye un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR. • en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR. • como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR, tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platino. 4.2. **Posología y forma de administración.** El tratamiento con Rybrevant debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer. Rybrevant debe ser administrado por un profesional sanitario con acceso al apoyo médico apropiado para manejar las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) si se producen. Antes de iniciar el tratamiento con Rybrevant, se deben determinar el estado de las mutaciones del EGFR en muestras de tejido tumoral o plasma mediante un método de diagnóstico validado. Si no se detecta ninguna mutación en un momento de plasma, se debe analizar tejido tumoral, siempre que se disponga de una cantidad suficiente de tejido con una calidad adecuada, debido al potencial de resultados falsos negativos de los análisis de plasma. Los análisis se pueden realizar en cualquier momento entre el diagnóstico inicial y el inicio del tratamiento, y no es necesario repetirlos una vez determinado el estado de las mutaciones del EGFR (ver sección 5.1). **Posología.** Se debe administrar medicamento previo para reducir el riesgo de RRP con Rybrevant (ver más adelante «Modificaciones de la dosis» y «Medicamentos concomitantes recomendados»). Cada 3 semanas. Las dosis recomendadas de Rybrevant, cuando se utilizan en combinación con carboplatino y pemetrexed, se proporcionan en la Tabla 1 (ver más adelante «Velocidad de perfusión» y la Tabla 5).

Tabla 1. Dosis recomendada de Rybrevant cada 3 semanas

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

\* No se requieren ajustes de la dosis en caso de variaciones de peso corporal posteriores.

Cuando se usa en combinación con carboplatino y pemetrexed, Rybrevant se debe administrar después de carboplatino y pemetrexed en el siguiente orden: pemetrexed, carboplatino y después Rybrevant. Ver sección 5.1 y la ficha técnica del fármaco para conocer la posología de carboplatino y pemetrexed. Cada 2 semanas. Las dosis recomendadas de Rybrevant en monoterapia o en combinación con lazertinib se indican en la Tabla 2 (ver más adelante «Velocidad de perfusión» y la Tabla 6).

Tabla 2. Dosis recomendada de Rybrevant cada 2 semanas

Peso corporal en el momento de referencia*	Dosis de Rybrevant	Calendario	Número de viales de Rybrevant 350 mg/7 ml
Menos de 80 kg	1 050 mg	Semana (total de 4 dosis) de la semana 1 a la semana 4 • Semana 1 - perfusión dividida entre el día 1 y el día 2 • Semanas 2 a 4 - perfusión el día 1	3
		Cada 2 semanas desde la semana 5 en adelante	
Mayor o igual a 80 kg	1 400 mg	Semana (total de 4 dosis) desde la semana 1 a la semana 4 • Semana 1 - perfusión dividida entre el día 1 y el día 2 • Semanas 2 a 4 - perfusión el día 1	4
		Cada 2 semanas desde la semana 5 en adelante	

\* No se requieren ajustes de la dosis en caso de variaciones de peso corporal posteriores.

Cuando se administra en combinación con lazertinib, se recomienda administrar Rybrevant en cualquier momento después de lazertinib si se administra el mismo día. Consulte la sección 4.2 de la ficha técnica de lazertinib para obtener información sobre la dosis recomendada de lazertinib. **Duración del tratamiento.** Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rybrevant hasta progresión de la enfermedad o toxicidad insoportable. **Dosis olvidadas.** Si se olvida una dosis planificada, la dosis se debe administrar la antes posible y la pauta posológica se debe ajustar en consecuencia, manteniendo el intervalo de tratamiento. **Modificación de la dosis.** La administración de dosis se debe interrumpir en caso de reacciones adversas de grado 3 o 4 hasta que la reacción adversa se resuelva hasta un nivel  $\leq$  grado 1 o el momento de referencia. Si la interrupción es de 7 días o menos, reinicie la administración con la dosis inicial. Si la interrupción es superior a 7 días, se recomienda reiniciar con una dosis reducida tal como se presenta en la Tabla 3. Véase también en la Tabla 3 las modificaciones de dosis específicas para determinados reacciones adversas. Si se utiliza en combinación con lazertinib, consulte la sección 4.2 de la ficha técnica de lazertinib para obtener información sobre las modificaciones de dosis.

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

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

**Reacciones relacionadas con la perfusión.** Se debe interrumpir la perfusión al primer signo de RRP. Se deben administrar medicamentos de apoyo adicionales (por ejemplo, glucocorticoides, antieméticos, antieméticos y antieméticos) según esté clínicamente indicado (ver sección 4.4). • Grado 1-3 (leve-grave): tras la recuperación de los síntomas, reanudar la perfusión al 50 % de la velocidad anterior. Si no hay síntomas adicionales, la velocidad se puede aumentar según la velocidad de perfusión recomendado (ver Tablas 5 y 6). Se deben administrar los medicamentos concomitantes en la siguiente dosis (incluida deametsomona (20 mg) o equivalente (ver sección 4.4)). • Grado 3 o grado 4 (recurrente/potencialmente mortal): Suspender permanentemente Rybrevant. **Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante con lazertinib.** Al inicio del tratamiento, se deben administrar anticoagulantes profilácticos para prevenir acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib. De acuerdo con los guías clínicas, los pacientes deben recibir una dosis profiláctica de un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) o de una heparina de bajo peso molecular (HBPM). No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K. En los casos de acontecimientos TEV asociados a inestabilidad clínica (p. ej., insuficiencia respiratoria o cardíaca), se debe suspender temporalmente la administración de ambos fármacos hasta que el paciente esté clínicamente estable. A partir de entonces, ambos medicamentos se pueden reanudar a la misma dosis. En caso de recidiva a pesar de una anticoagulación adecuada, se suspende el tratamiento con Rybrevant. El tratamiento puede continuar con lazertinib a la misma dosis. **Reacciones en la piel y en las uñas.** Se recomienda la profilaxis con antibióticos orales y tópicos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones en la piel y las uñas en los pacientes que reciben Rybrevant. Se recomienda también el uso de crema hidratante no comedogénica (preferiblemente a base de ceramidas u otras formulaciones que aporten una hidratación duradera de la piel y no incluyan agentes secantes) en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y solución de clorhexidina para lavarse las manos y los pies. Se debe indicar a los pacientes que limiten la exposición al sol durante el tratamiento con Rybrevant y durante las 2 semanas posteriores al mismo. Para más información sobre la profilaxis de las reacciones de la piel y las uñas, consulte la sección 4.4. Si el paciente desarrolla una reacción cutánea o ungueal de grado 1-2, se debe iniciar el tratamiento sintomático que está clínicamente indicado; si no hay mejoría después de 2 semanas, se debe considerar la reducción de la dosis en caso de erupción cutánea persistente de grado 2 (ver Tabla 3). Si el paciente desarrolla una reacción cutánea o ungueal de grado 3, se debe iniciar el tratamiento sintomático que está clínicamente indicado y considerar la interrupción de Rybrevant hasta que la reacción adversa mejore. Tras la recuperación de la reacción cutánea o ungueal a  $\leq$  grado 2, Rybrevant se debe reanudar a una dosis reducida. Si el paciente desarrolla reacciones cutáneas de grado 4, suspender definitivamente Rybrevant (ver sección 4.4). **Enfermedad pulmonar intersticial.** Se debe interrumpir Rybrevant si hay sospecha de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI (neumonitis). Si se confirmó que el paciente padece EPI o una reacción adversa similar a la

EPI (p. ej., neumonitis), suspender definitivamente Rybrevant (ver sección 4.4). **Medicamentos concomitantes recomendados.** Dos días antes de la primera perfusión. Durante los dos días previos a la perfusión inicial con Rybrevant, los pacientes deben recibir 8 mg de deametsomona por vía oral, dos veces al día. **Día de perfusión.** El día de la perfusión inicial (Semana 1, Día 1), los pacientes deben recibir 8 mg de deametsomona por vía oral, una hora antes de la perfusión, además de deametsomona intravenosa para reducir aún más el riesgo de RRP. Antes de la perfusión (días 1 y 2 de la semana 1), se deben administrar antieméticos, antieméticos y glucocorticoides para reducir el riesgo de RRP (ver Tabla 4). Para las dosis posteriores, se requiere la administración de antieméticos y antieméticos. Se debe reiniciar el tratamiento con glucocorticoides después de interrupciones de dosis prolongadas. Se deben administrar antieméticos según sea necesario.

Tabla 4. Pauta posológica de la medicación pre-perfusional

Pre-perfusional	Dosis	Vía de administración	Intervalo de administración recomendado antes de la administración de Rybrevant
Antihistamínico*	Difenhidramina (de 25 a 50 mg) o equivalente	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Antipirético*	Paracetamol/Acetaminofeno (de 650 a 1 000 mg)	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Glucocorticoide <sup>†</sup>	Deametsomona (8 mg)	Oral	60 minutos
Glucocorticoide <sup>‡</sup>	Deametsomona (20 mg) o equivalente	Intravenosa	De 60 a 120 minutos
		Deametsomona (10 mg) o equivalente	Intravenosa

\* Requerido en todas las dosis. <sup>†</sup> Requerido en la dosis inicial (día 1 de la semana 1) o en la siguiente dosis posterior en caso de RRP. <sup>‡</sup> Requerido en la segunda dosis (día 2 de la semana 1), opcional para las dosis posteriores.

**Publicaciones especiales: Población pediátrica.** No existe un uso relevante de amivantamab en la población pediátrica para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. **Personas de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). **Insuficiencia renal.** No se han realizado estudios formales de amivantamab en pacientes con insuficiencia renal. Sobre la base de los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que amivantamab no se ha estudiado en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Si se inicia el tratamiento, se debe supervisar a los pacientes para detectar reacciones adversas que requieran modificaciones de la dosis según las recomendaciones anteriores. **Forma de administración.** Rybrevant se administra por vía intravenosa. Se administra en perfusión intravenosa tras su dilución con una solución estéril de glucosa al 5 % o en una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). Rybrevant se debe administrar junto con una filtración en línea. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **Velocidad de perfusión.** Después de la dilución, la perfusión se debe administrar por vía intravenosa a las velocidades de perfusión que se presentan en la Tabla 5 a 6 a continuación. Debido a la frecuencia de las RRP en la primera dosis, amivantamab se debe infundir por vía intravenosa periférica en la Semana 1 y en la Semana 2; la perfusión por vía venosa central se puede administrar en las semanas siguientes cuando el riesgo de RRP sea menor (ver sección 6.6). Se recomienda que la primera dosis se prepare la más cerca posible del momento de la administración para maximizar la probabilidad de completar la perfusión en caso de RRP.

Tabla 5. Velocidad de perfusión para la administración de Rybrevant cada 3 semanas

Semana	Peso corporal inferior a 80 kg		
	Dosis (por bolsa de 250 ml)	Velocidad inicial de perfusión	Velocidad posterior de perfusión <sup>†</sup>
Semana 1 (perfusión de dosis dividida)	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
		1 050 mg	33 ml/h
Semana 2	1 400 mg	65 ml/h	
Semana 3	1 400 mg	85 ml/h	
Semana 4	1 400 mg	125 ml/h	
Semanas siguientes*	1 750 mg	125 ml/h	

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

\* A partir de la semana 7, los pacientes reciben una dosis cada 3 semanas. <sup>†</sup> Incrementar la velocidad inicial de perfusión hasta la velocidad posterior de perfusión después de 2 horas en ausencia de reacciones relacionadas con la perfusión.

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

Semana	Peso corporal inferior a 80 kg		
	Dosis (por bolsa de 250 ml)	Velocidad inicial de perfusión	Velocidad posterior de perfusión <sup>†</sup>
Semana 1 (perfusión de dosis dividida)	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
		700 mg	50 ml/h
Semana 2	1 050 mg	85 ml/h	
Semanas siguientes*	1 050 mg	125 ml/h	

Semana	Peso corporal mayor o igual a 80 kg		
	Dosis (por bolsa de 250 ml)	Velocidad inicial de perfusión	Velocidad posterior de perfusión <sup>†</sup>
Semana 1 (perfusión de dosis dividida)	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
		1 050 mg	35 ml/h
Semana 2	1 400 mg	65 ml/h	
Semana 3	1 400 mg	85 ml/h	
Semanas siguientes*	1 400 mg	125 ml/h	

\* Después de la Semana 5, los pacientes reciben una dosis cada 2 semanas. <sup>†</sup> Incrementar la velocidad inicial de perfusión hasta la velocidad posterior de perfusión después de 2 horas en ausencia de RRP.

**4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al (o los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Trazabilidad.** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **Reacciones relacionadas con la perfusión.** Con frecuencia se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes tratados con amivantamab (ver sección 4.8). Antes de la perfusión inicial (Semana 1), se deben administrar antieméticos, antieméticos y glucocorticoides para reducir el riesgo de RRP. Para las dosis posteriores, se deben administrar antieméticos y antieméticos. La perfusión inicial se debe administrar en dosis divididas en el Día 1 y 2 de la Semana 1. Los pacientes deben ser tratados en un entorno con el soporte médico adecuado para tratar las RRP. Las perfusiones se deben interrumpir al primer signo de RRP de cualquier gravedad y los medicamentos posteriores a la perfusión se deben administrar según las indicaciones clínicas. Tras la resolución de los síntomas, la perfusión se debe reanudar al 50 % de la velocidad anterior. En el caso de RRP recurrentes de grado 3 o 4, Rybrevant debe ser suspendido permanentemente (ver sección 4.2). **Enfermedad pulmonar intersticial.** Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI (p. ej., neumonitis) en pacientes tratados con amivantamab, incluidos acontecimientos mortales (ver sección 4.8). Se debe supervisar a los pacientes para detectar síntomas indicativos de EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre). Si se desarrollan síntomas, el tratamiento con Rybrevant se debe interrumpir hasta que se investiguen estos síntomas. La sospecha de EPI o reacciones adversas similares a la EPI se debe evaluar y se debe iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario. Rybrevant se debe suspender permanentemente en pacientes con EPI confirmado o reacciones adversas similares a la EPI (ver sección 4.2). **Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante con lazertinib.** En pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib, se han notificado acontecimientos TEV, como trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), incluidos episodios mortales

(ver sección 4.8). Los acontecimientos TEV se produjeron principalmente en los cuatro primeros meses de tratamiento. Se deben utilizar anticoagulantes profilácticos durante los cuatro primeros meses de tratamiento para prevenir los episodios TEV. De conformidad con las guías clínicas, los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) o una heparina de bajo peso molecular (HBPM). No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K. Se deben vigilar los signos y síntomas de los acontecimientos TEV. Los pacientes con acontecimientos TEV deben recibir tratamiento con anticoagulantes conforme a las indicaciones clínicas. Si se producen acontecimientos TEV asociados a inestabilidad clínica, el tratamiento se suspende hasta que el paciente se encuentre clínicamente estable. Posteriormente, se puede reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis. En caso de recidiva a pesar de un tratamiento adecuado con anticoagulantes, se debe suspender el tratamiento con Rybrevant. Se puede continuar el tratamiento con lazertinib a la misma dosis (ver sección 4.2). **Reacciones en la piel y en las uñas.** En pacientes tratados con amivantamab se han producido erupciones cutáneas (incluido el dermatitis acroestomatosa), prurito, sequedad de la piel y úlceras de la piel (ver sección 4.8). Se debe instruir a los pacientes para que limiten la exposición al sol durante el tratamiento con Rybrevant y durante los dos meses siguientes. Se aconseja la utilización de ropa protectora y de protectores solares de amplio espectro UVB/UVB. Se recomienda el uso de un método profiláctico para prevenir las erupciones cutáneas. Esto incluye la profilaxis al inicio del tratamiento con un antibiótico oral (p. ej., doxiciclina o minociclina, 100 mg dos veces al día) a partir del día 1 durante las primeras 12 semanas de tratamiento y una vez finalizado el tratamiento antibiótico, loción antibiótica tópica en el cuero cabelludo (p. ej., clindamicina al 1 %) durante los siguientes 9 meses de tratamiento. Se recomienda el uso de crema hidratante no comedogénica (preferiblemente a base de ceramidas u otras formulaciones que aporten una hidratación duradera de la piel y no incluyan agentes secantes) en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y solución de clorhexidina para lavarse las manos y los pies desde el día 1 y continuarlo durante todo el tratamiento. Se recomienda tener prescripciones disponibles para antibióticos tópicos y/u orales y corticosteroides tópicos en el momento de la administración inicial para minimizar cualquier retraso en el tratamiento reactivo en caso de que aparezca una erupción a pesar del tratamiento profiláctico. Si se producen reacciones cutáneas, se deben administrar tratamiento sintomático, corticoides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales. En caso de acontecimientos de grado 3 o de grado 2 mal tolerados, también se deben administrar antibióticos sistémicos y esteroides orales. Los pacientes que presentan una erupción grave de aspecto o distribución atípicas o que no mejoran en el plazo de 2 semanas deben ser derivados rápidamente a un dermatólogo. Se debe reducir, interrumpir o suspender permanentemente la dosis de Rybrevant, en función de la gravedad (ver sección 4.2). Se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET). El tratamiento con este medicamento se debe interrumpir si se confirma la presencia de NET. **Pruebas oculares.** Se producen trastornos oculares, incluida queratitis, en pacientes tratados con amivantamab (ver sección 4.8). Los pacientes que presentan un empeoramiento de los síntomas oculares deben ser derivados rápidamente a un oftalmólogo y deben suspender el uso de lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas. Para las modificaciones de la dosis en los trastornos oculares de grado 3 o 4, ver sección 4.2. **Contenido de sodio.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «evento de sodio». Este medicamento se puede diluir en una solución para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). Esto hay que tenerlo en cuenta en el caso de pacientes que siguen una dieta en la que se controla el sodio (ver sección 6.6). **Contenido en polisorbato.** Este medicamento contiene 0,6 mg de polisorbato 80 en cada ml, lo que equivale a 4,2 mg por vial de 7 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas. Al tratarse de un anticuerpo monoclonal IgG1, es poco probable que las vías principales de eliminación de amivantamab interacte sean la excreción renal o el metabolismo hepático mediado por enzimas. Por ello, no se espera que las variaciones en las enzimas que metabolizan los fármacos afecten a la eliminación de amivantamab. Debido a la alta afinidad con un epítopo único en el EGFR y MET, no se prevé que amivantamab altere las enzimas que metabolizan los fármacos. **Vacunación.** No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas en pacientes que usan amivantamab. No se deben administrar vacunas vivas o vivas atenuadas mientras los pacientes estén usando amivantamab. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos.** Los pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con amivantamab y durante las 3 meses siguientes a su finalización. **Embarazo.** No existen datos en humanos para evaluar el riesgo del uso de amivantamab durante el embarazo. No se han realizado estudios de reproducción en animales para informar sobre el riesgo asociado al fármaco. La administración de moléculas inhibidoras de EGFR y MET en animales preñados dio lugar a un aumento de la incidencia de alteraciones del desarrollo embrionales, de la letalidad para el embrión y de abortos. Por lo tanto, basándose en su mecanismo de acción y en los hallazgos en modelos animales, amivantamab podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Amivantamab no se debe administrar durante el embarazo o antes que se considere que el beneficio del tratamiento de la mujer supera los posibles riesgos para el feto. Si la paciente se queda embarazada mientras se le administra este medicamento, debe ser informado del posible riesgo para el feto (ver sección 5.3). **Lactancia.** Se desconoce si amivantamab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna en los primeros días después del parto, y que su concentración disminuye hasta niveles bajos poco después. Durante este breve periodo justo después del parto, no se puede excluir el riesgo en el lactante, aunque es probable que las IgG se degraden en el tubo gastrointestinal del lactante y no se absorban. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con amivantamab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad.** No hay datos relativos al efecto de amivantamab sobre la fertilidad humana. No se han evaluado los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en estudios realizados en animales. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Rybrevant puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por favor, ver la sección 4.8 (p. ej., mareo, fatiga, alteración visual). Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento, incluidos las reacciones adversas relacionadas con la visión, que afecten a su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que el efecto desaparezca. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** En el conjunto de datos de amivantamab como monoterapia (N = 380), las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron erupción cutánea (76 %), reacciones relacionadas con la perfusión (67 %), toxicidad ungueal (47 %), hipoproteinemia (31 %), edema (26 %), fatiga (26 %), estomatitis (24 %), náuseas (23 %), y estreñimiento (23 %). Las reacciones adversas graves incluyeron EPI (1,3 %), RRP (1,1 %) y erupción cutánea (1,1 %). El tres por ciento de los pacientes interrumpieron definitivamente la administración de Rybrevant debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron RRP (1,1 %), EPI (0,5 %) y toxicidad ungueal (0,5 %). **Tabla de reacciones adversas.** La Tabla 7 resume las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron amivantamab en monoterapia. Los datos reflejan la exposición a amivantamab en 380 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de quimioterapia basado en platino. Los pacientes recibieron amivantamab 1 050 mg (para pacientes  $\leq$  80 kg) o 1 400 mg (para pacientes  $\geq$  80 kg). La mediana de la exposición a amivantamab fue de 4,1 meses (intervalo: entre 0 y 39,7 meses). A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq$  1/10); frecuentes ( $\geq$  1/100 o  $<$  1/10); poco frecuentes ( $\geq$  1/1 000 o  $<$  1/100); raras ( $\geq$  1/10 000 o  $<$  1/1 000); muy raras ( $<$  1/10 000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hipoproteinemia* (ver sección 5.1)	Muy frecuentes	31	2 <sup>†</sup>
Apetito disminuido		16	0,5 <sup>†</sup>
Hipocalcemia		10	0,3 <sup>†</sup>
Hipopotasemia	Frecuente	9	2
Hipomagnesemia		8	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Mareo*	Muy frecuentes	13	0,3 <sup>†</sup>
<b>Trastornos oculares</b>			
Alteración visual*	Frecuentes	3	0
Crecimiento de las pestañas*		1	0
Otros trastornos oculares*		6	0
Queratitis	Poco frecuentes	0,5	0
Úveitis		0,3	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuentes	3	0,5 <sup>†</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	Muy frecuentes	11	2 <sup>†</sup>
Estomatitis*		24	0,5 <sup>†</sup>
Náuseas		23	0,5 <sup>†</sup>
Estreñimiento		23	0
Vómitos		12	0,5 <sup>†</sup>
Dolor abdominal*	Frecuentes	9	0,8 <sup>†</sup>
Hemorroides		3,7	0
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
Alfalinia aminotransferasa elevada	Muy frecuentes	15	2
Aspartato aminotransferasa elevada		13	1
Fosfatasa alcalina en sangre elevada		12	0,5 <sup>†</sup>

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción*	Muy frecuentes	76	3 <sup>†</sup>
Toxicidad ungueal*		47	2 <sup>†</sup>
Piel seca*		19	0
Prurito		18	0
Úlcera de la piel	Poco frecuentes	0,8	0
Necrosis epidérmica tóxica		0,3	0,3 <sup>†</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia	Muy frecuentes	11	0,3 <sup>†</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema*	Muy frecuentes	26	0,8 <sup>†</sup>
Fatiga*		26	0,8 <sup>†</sup>
Pirexia		11	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes	67	2

\* Términos agrupados. † Eventos solo de grado 3

**Resumen del perfil de seguridad.** En el conjunto de datos de amivantamab en combinación con carboplatino y pemmetrexed (N = 301), las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron erupción cutánea (83 %), neutropenia (57 %), toxicidad ungueal (53 %), reacciones relacionadas con la perfusión (51 %), fatiga (43 %), estomatitis (39 %), náuseas (43 %), hipoalbuminemia (40 %), estreñimiento (40 %), edema (40 %), apetito disminuido (33 %), hipoalbuminemia (32 %), alainia aminotransferasa elevada (26 %), aspartato aminotransferasa elevada (23 %), vómitos (22 %) e hipotensión (20 %). Las reacciones adversas graves incluyeron erupción cutánea (2,7 %), tromboembolismo venoso (2,3 %) y trombocitopenia (2,3 %) y EPI (2,0 %). El ocho por ciento de los pacientes interrumpieron definitivamente la administración de Rybrevant debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento de Rybrevant fueron RRP (2,7 %), erupción cutánea (2,3 %), EPI (2,3 %) y toxicidad ungueal (1,0 %). La tabla 8 resume las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron amivantamab en combinación con quimioterapia. Los datos reflejan la exposición a amivantamab en combinación con carboplatino y pemmetrexed en 301 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico. Los pacientes recibieron amivantamab 1 400 mg (para pacientes < 80 kg) o 1 750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) semanalmente durante 4 semanas. Desde la semana 7, los pacientes recibieron amivantamab 1 750 mg (para pacientes < 80 kg) o 2 100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) cada 3 semanas. La mediana de la exposición a amivantamab en combinación con carboplatino y pemmetrexed fue de 7,7 meses (intervalo: entre 0,0 y 28,1 meses). A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 o < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 o < 1/100); raras (≥ 1/10 000 o < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 8. Reacciones adversas en pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemmetrexed

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia	Muy frecuentes	57	39
Trombocitopenia		40	12
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Apetito disminuido	Muy frecuentes	33	1,3
Hipoalbuminemia*		32	3,7
Hipopotasemia		20	6,6
Hipomagnesemia		13	1,3
Hipocalcemia		12	1,0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Mareo*	Frecuentes	10	0,3
<b>Trastornos vasculares</b>			
Tromboembolismo venoso*	Muy frecuentes	14	3,0
<b>Trastornos oculares</b>			
Otros trastornos oculares*	Frecuentes	7,3	0
Alteración visual*		3,0	0
Crecimiento de las pestañas	Poco frecuentes	0,3	0
Queratitis		0,3	0
Uveítis		0,3	0
<b>Trastornos respiratorios, tóxicos y mediastínicos</b>			
Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuentes	2,3	1,7
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Náuseas	Muy frecuentes	43	1,0
Estreñimiento		40	0,3
Estomatitis*		39	3,0
Vómitos		22	2,0
Diarrea		19	2,3
Dolor abdominal*	Frecuentes	11	0,3
Hemorroides		9,3	0,7
<b>Trastornos hepato biliares</b>			
Alainia aminotransferasa elevada	Muy frecuentes	26	4,3
Aspartato aminotransferasa elevada		23	0,7
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	Frecuentes	10	0,3
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción*	Muy frecuentes	83	14
Toxicidad ungueal*		53	4,3
Piel seca*		16	0
Prurito		10	0
Úlcera de la piel	Frecuentes	3,7	0,7
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Mialgia	Frecuentes	5,0	0,7
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga*	Muy frecuentes	43	4,7
Edema*		40	1,3
Pirexia		14	0
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>			
Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes	51	3,0

\* Términos agrupados

**Resumen del perfil de seguridad.** En el conjunto de datos de amivantamab en combinación con lazertinib (N = 421), las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron erupción cutánea (89 %), toxicidad ungueal (71 %), reacciones relacionadas con la perfusión (63 %), hipoalbuminemia (48 %), hepatotoxicidad (47 %), edema (47 %), estomatitis (43 %), tromboembolismo venoso (37 %), paruresia (lazertinib) (34 %), fatiga (32 %), diarrea (29 %), estreñimiento (29 %), piel seca (26 %), prurito (24 %), apetito disminuido (24 %), hipocalcemia (21 %), náuseas (21 %) y otros trastornos oculares (21 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes incluyeron tromboembolismo venoso (11 %), neumonía (4,0 %), erupción cutánea (3,1 %), EPI/neumonitis (2,9 %), hepatotoxicidad (2,4 %), COVID-19 (2,4 %), RRP y derme pleural (2,1 %). El 23 % de los pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento con Rybrevant debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión definitiva de Rybrevant fueron erupción cutánea (5,5 %), reacciones relacionadas con la perfusión (4,5 %), toxicidad ungueal (3,6 %), EPI (2,9 %) y TEV (2,9 %). En la tabla 9 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron amivantamab en combinación con lazertinib. Los datos reflejan la exposición a amivantamab en combinación con lazertinib en 421 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico. Los pacientes recibieron 1 050 mg (para pacientes < 80 kg) o 1 400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) de amivantamab una vez por semana durante 4 semanas y después, cada 2 semanas. La

mediana de exposición al tratamiento del estudio en el grupo de combinación de amivantamab y lazertinib fue de 18,5 meses (intervalo: de 0,2 a 31,4 meses). A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 o < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 o < 1/100); raras (≥ 1/10 000 o < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hipoalbuminemia*	Muy frecuentes	48	5
Apetito disminuido		24	1,0
Hipocalcemia		21	2,1
Hipopotasemia		14	3,1
Hipomagnesemia	Frecuentes	5,0	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Paruresia†	Muy frecuentes	34	1,7
Mareo*		13	0
<b>Trastornos vasculares</b>			
Tromboembolismo venoso*	Muy frecuentes	37	11
<b>Trastornos oculares</b>			
Otros trastornos oculares*	Muy frecuentes	21	0,5
Alteración visual*	Frecuentes	4,5	0
Queratitis		2,6	0,5
Crecimiento de las pestañas*		1,9	0
<b>Trastornos respiratorios, tóxicos y mediastínicos</b>			
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis*	Frecuentes	3,1	1,2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Estomatitis*	Muy frecuentes	43	2,4
Diarrea		29	2,1
Estreñimiento		29	0
Náuseas		21	1,2
Vómitos		12	0,5
Dolor abdominal*		11	0
Hemorroides	Frecuentes	10	0,2
<b>Trastornos hepato biliares</b>			
Hepatotoxicidad†	Muy frecuentes	47	9
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción cutánea*	Muy frecuentes	89	27
Toxicidad ungueal*		71	11
Piel seca*		26	1,0
Prurito		24	0,5
Síndrome de entorpesia palmoplantar	Frecuentes	6	0,2
Úlcera de la piel		5	0,7
Urticaria		1,2	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Espasmos musculares	Muy frecuentes	17	0,5
Mialgia		13	0,7
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Edema*	Muy frecuentes	47	2,9
Fatiga*		42	3,8
Pirexia		12	0
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>			
Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes	63	6

\* Términos agrupados. † Evaluado como RAM únicamente para lazertinib. ‡ Los acontecimientos más frecuentes incluyeron ALT elevada (36 %), AST elevada (29 %) y fosfatasa alcalina en sangre aumentada (12 %).

**Descripción de las reacciones adversas relacionadas con la perfusión.** En pacientes tratados con amivantamab en monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 67 %. El 98 % de las RRP fueron de grado 1-2. El 99 % de las RRP se produjeron en la primera perfusión, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 60 minutos, y la mayoría se produjeron en las 2 horas siguientes al inicio de la perfusión. Los signos y síntomas más frecuentes son escalofríos, disnea, náuseas, rubefacción, molestias tóxicas y vómitos (ver sección 4.4). En pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemmetrexed, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 50 % de los pacientes. Más del 94 % de las RRP fueron de grado 1-2. La mayoría de las RRP se produjeron en la primera perfusión, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 60 minutos (rango de 0 a 7 horas), y la mayoría se produjeron en las 2 horas siguientes al inicio de la perfusión. Ocasionalmente, se puede producir una RRP al reiniciar el tratamiento con amivantamab después de una interrupción prolongada de la administración de más de 6 semanas. En pacientes tratados con amivantamab en combinación con lazertinib, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 63 % de los pacientes. El 94 % de las RRP fueron de grado 1-2. La mayoría de las RRP se produjeron en la primera perfusión con una mediana de tiempo hasta la aparición de 1 hora, y la mayoría se produjeron en las 2 horas siguientes al inicio de la perfusión. Los signos y síntomas más frecuentes incluyen escalofríos, disnea, náuseas, rubefacción, molestias en el pecho y vómitos (ver sección 4.4). Ocasionalmente se puede producir una RRP al reiniciar la administración de amivantamab tras interrupciones prolongadas de la administración de más de 6 semanas. En el estudio multicéntrico de fase 2, abierto y realizado en pacientes con CPNM, se administraron 8 mg por vía oral, dos veces al día durante los dos días anteriores a la primera perfusión de Rybrevant y 8 mg por vía oral, 60 minutos antes de la perfusión el día de la primera perfusión (5 dosis en total) además de dexametasona intravenosa. La adición de dexametasona oral resultó en una reducción de la tasa de RRP al 22,5 % sin RRP de grado ≥ 3 el día de la perfusión inicial (ver sección 4.2). **Enfermedad pulmonar intersticial.** Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial o reacciones adversas similares a la EPI con el uso de amivantamab, así como con otros inhibidores del EGFR. Se notificó enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis en el 2,6 % de los pacientes tratados con amivantamab en monoterapia, el 2,3 % de los pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemmetrexed y el 3,1 % de los pacientes tratados con amivantamab en combinación con lazertinib, incluyendo 1 (0,2 %) caso mortal. Fueron excluidos del estudio clínico los pacientes con antecedentes médicos de EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que requiera tratamiento con esteroides o cualquier evidencia de EPI clínicamente activa (ver sección 4.4). **Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante con lazertinib.** Cuando se administró Rybrevant en combinación con lazertinib, se notificaron acontecimientos TEV, incluido el tromboembolismo profundo (TPV) y el embolismo pulmonar (EP), en el 37 % de los 421 pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con acontecimientos de grado 3-4 en el 11 % de los pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib y muertes ocurridas en el 0,5 % de los pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib. Para ver información sobre anticoagulantes profilácticos y el tratamiento de acontecimientos TEV, ver las secciones 4.2 y 4.4. En los pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib, la mediana de tiempo hasta la primera aparición de un episodio TEV fue de 84 días. Los acontecimientos TEV llevaron a la suspensión definitiva del tratamiento con Rybrevant en el 2,9 % de los pacientes. **Reacciones en la piel y en los ojos.** En el 76 % de los pacientes tratados con amivantamab solo se han producido erupciones cutáneas (incluida la dermatitis acneiforme), prurito y sequedad de la piel. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con erupciones de grado 3 en el 3 % de los pacientes. En el 0,3 % de los pacientes se produjeron erupciones que obligaron a interrumpir el uso de amivantamab. La erupción generalmente se desarrolló dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 14 días. Se produjo toxicidad en los ojos en pacientes tratados con amivantamab. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1 o 2, con toxicidad en los ojos de grado 3 en el 1,8 % de los pacientes. En el 83 % de los pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemmetrexed se han producido erupciones cutáneas (incluida la dermatitis acneiforme). La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con erupciones de grado 3 en el 14 % de los pacientes. En el 2,3 % de los pacientes se produjeron erupciones que obligaron a interrumpir el uso de amivantamab. La erupción generalmente se desarrolló dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 14 días. Se produjo toxicidad en los ojos en pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemmetrexed. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1 o 2, con toxicidad en los ojos de grado 3 en el 4,3 % de los pacientes (ver sección 4.4). Se produjo erupción cutánea (incluida dermatitis acneiforme), en el 89 % de los pacientes tratados con amivantamab en combinación con lazertinib. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con episodios de erupción cutánea de grado 3 en

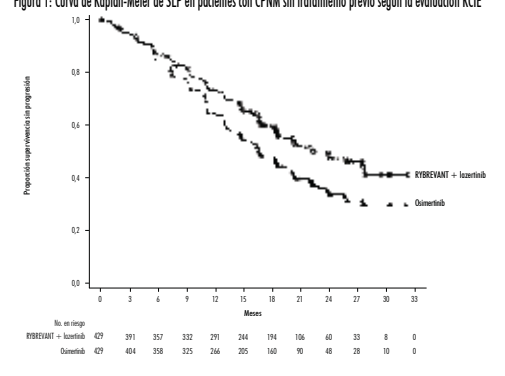
el 27 % de los pacientes. En el 5,5 % de los pacientes se produjeron erupciones cutáneas que motivaron la suspensión definitiva del tratamiento con amivantamab. La erupción cutánea generalmente se desarrolló dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 14 días. Se produjo toxicidad ungueal en pacientes tratados con amivantamab en combinación con lazertinib. La mayoría de los episodios fueron de grado 1 o 2, con episodios de toxicidad ungueal de grado 3 en el 11 % de los pacientes (ver sección 4.4). Se llevó a cabo un estudio de fase 2 en pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib para evaluar el uso de un tratamiento profiláctico con un antibiótico oral, un antifúngico tópico aplicado en el cuero cabelludo, una crema hidratante en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y un antiséptico en las manos y los pies (ver secciones 4.2 y 4.4). Se demostró una reducción de la incidencia de reacciones adversas dermatológicas de grado ≥ 2 durante las primeras 12 semanas de tratamiento, en comparación con las medidas dermatológicas habituales empleadas en la práctica clínica (38,6 % frente al 76,5 %, p < 0,0001). Además, se observó una reducción de las reacciones adversas de grado ≥ 2 que afectaban al cuero cabelludo en las primeras 12 semanas de tratamiento (8,6 % frente al 29,4 %), así como una menor incidencia de reducciones de la dosis (7,1 % frente al 19,1 %), interrupciones (15,7 % frente al 33,8 %) y discontinuaciones del tratamiento (1,4 % frente al 4,4 %) debido a las reacciones adversas dermatológicas. **Trastornos oculares.** En el 9 % de los pacientes tratados con amivantamab solo se produjeron trastornos oculares, incluida la queratitis (0,5 %). Otras reacciones adversas notificadas incluyeron el crecimiento de las pestañas, la alteración visual y otros trastornos oculares. Todos los acontecimientos fueron de grado 1-2. En el 11 % de los pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemmetrexed se produjeron trastornos oculares, incluida la queratitis (0,3 %). Otras reacciones adversas notificadas incluyeron el crecimiento de las pestañas, la alteración visual, los uveítis y otros trastornos oculares. Todos los acontecimientos fueron de grado 1-2 (ver sección 4.4). Se produjeron trastornos oculares, incluida la queratitis (2,6 %) en pacientes tratados con amivantamab en combinación con lazertinib. Otras reacciones adversas notificadas incluyeron el crecimiento de las pestañas, alteraciones visuales y otros trastornos oculares. La mayoría de los episodios fueron de grado 1-2 (ver sección 4.4). **Poblaciones especiales. Personas de edad avanzada.** Hay pocos datos clínicos sobre el uso de amivantamab en pacientes de 75 años o mayores (ver sección 5.1). No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad entre los pacientes que tenían ≥ 65 años y los pacientes < 65 años de edad. **Immunogenicidad.** Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. En estudios clínicos de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tratados con amivantamab, 4 de los 1 862 (0,2 %) pacientes tratados con Rybrevant y evaluables para presencia de anticuerpos anti-fármaco (ADA, por sus siglas en inglés) tuvieron un resultado positivo en los anticuerpos anti-amivantamab derivados del tratamiento. No hubo evidencia de una alteración del perfil farmacocinético, de eficacia o de seguridad debido a los anticuerpos anti-amivantamab. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis.** No se ha determinado la dosis máxima tolerada en un estudio clínico en el que los pacientes recibieron hasta 2 100 mg administrados por vía intravenosa. No se conoce ningún antídoto específico para los sobredosis de amivantamab. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Rybrevant, se debe vigilar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de acontecimientos adversos y se deben instituir inmediatamente los medios generales de apoyo adecuados hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, código ATC: L01FX18. **Mecanismo de acción.** Amivantamab es un anticuerpo bajo en fosfo, totalmente humano, bispecifico dirigido frente a EGFR y MET basado en una IgG1 con actividad inmunodrigada que se dirige a los tumores con mutaciones activadoras del EGFR, como las deleciones del exón 19, las mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 y las inserciones en el exón 20. Amivantamab se une a los dominios extracelulares de EGFR y MET. Amivantamab interrumpe las funciones de señalización del EGFR y MET mediante el bloqueo de la unión del ligando y el aumento de la degradación del EGFR y MET, impidiendo así el crecimiento y la progresión tumoral. La presencia de EGFR y MET en la superficie de las células tumorales también permite dirigirse a estas células para que sean destruidas por células inmunitarias, como los linfocitos citotóxicos naturales y los macrófagos, a través de los mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y de trogocitosis, respectivamente. **Efectos farmacodinámicos. Albumina.** Amivantamab disminuyó la concentración de albumina sérica, un efecto farmacodinámico de la inhibición de MET, normalmente durante las primeras 8 semanas (ver sección 4.8); posteriormente, la concentración de albumina se estabilizó durante el resto del tratamiento con amivantamab. **Eficacia clínica y seguridad. CPNM no tratado previamente con terapias de acción en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 (MARIPOSA).** NCS3003 (MARIPOSA) es un estudio aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico de fase III para evaluar la eficacia y la seguridad de Rybrevant en combinación con lazertinib comparado con osimertinib en monoterapia en el tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR no susceptible de tratamiento curativo. Las muestras de los pacientes debían tener una de las dos mutaciones del EGFR frecuentes (mutación de deleción en el exón 19 o mutación de sustitución L858R en el exón 21), detectadas en un análisis local. Las muestras de tejido tumoral (94 %), y/o plasma (6 %) de todos los pacientes se analizaron a nivel local para determinar el estado de la mutación de deleción en el exón 19 y/o la mutación de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 65 % y secuenciación de nueva generación (NGS) en el 35 % de los pacientes. Se aleatorizó en total a 1 074 pacientes (2:2-1) para recibir Rybrevant en combinación con lazertinib, monoterapia con osimertinib o monoterapia con lazertinib hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se administró Rybrevant por vía intravenosa en dosis de 1 050 mg (para pacientes < 80 kg) o 1 400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y cada 2 semanas a partir de la semana 5. Se administró lazertinib en dosis de 240 mg una vez al día por vía oral. Se administró osimertinib en dosis de 80 mg una vez al día por vía oral. La aleatorización se estratificó por tipo de mutación del EGFR (deleción en el exón 19 o L858R en el exón 21), raza (asiático o no asiático), y antecedentes de metástasis cerebrales (sí o no). Las características demográficas y de la enfermedad al inicio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 63 (intervalo: 25-88) años; el 45 % de los pacientes tenían ≥ 65 años; el 62 % eran mujeres; el 59 % eran asiáticos y el 38 % eran de raza blanca. El estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG) en 0 (34 %) o 1 (66 %); el 69 % de los pacientes no había fumado nunca; el 41 % de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebrales; y el 90 % de los pacientes tenía cáncer en estadio IV en el diagnóstico inicial. Con respecto al estado de mutación de deleción en el exón 19 y mutaciones por deleción en el exón 19 y el 40 % eran mutaciones de sustitución L858R en el exón 21. El análisis final de SG demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG de Rybrevant en combinación con lazertinib en comparación con osimertinib (ver tabla 10 y figura 2).

Tabla 10. Resultados de eficacia en el estudio MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP)</b>		
Número de acontecimientos	192 (45 %)	252 (59 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	23,7 (19,1, 27,7)	16,6 (14,8, 18,5)
HR (IC del 95 %), valor de p	0,70 (0,58, 0,85); p = 0,0002	
<b>Supervivencia global (SG)</b>		
Número de acontecimientos	173 (40 %)	217 (51 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (42,9, NE)	36,7 (33,4, 41,0)
HR (IC del 95 %), valor de p	0,75 (0,61, 0,92); p = 0,0048	
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO)<sup>a</sup></b>		
TRO % (IC del 95 %)	80 % (76 %, 84 %)	77 % (72 %, 81 %)
<b>Duración de la respuesta (DR)<sup>b</sup></b>		
Mediana, meses (IC del 95 %)	25,8 (20,3, 33,9)	18,1 (14,8, 20,1)

RCE = revisión central independiente enmascarado; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable. La fecha de corte de datos de los resultados de SLP fue el 11 de agosto de 2023 con una mediana de seguimiento de 22,0 meses. La fecha de corte de datos de los resultados de DR y TRO fue el 13 de mayo de 2024 con una mediana de seguimiento de 31,3 meses. Los resultados de SG son el corte de datos del 04 diciembre de 2024 con una mediana de seguimiento de 37,8 meses. <sup>a</sup> RCE de RECIST v1.1. <sup>b</sup> En base a respondedores confirmados.

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





Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película. Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lazertinib (como mesilato monohidratado). Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 240 mg de lazertinib (como mesilato monohidratado). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido ovalado, amarillo, de 14 mm, con «L» grabado en una cara y «80» en la otra. Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido ovalado, morado rojizo, de 20 mm, con «LZ» grabado en una cara y «240» en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** Lazcluze en combinación con amivantamab está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con delecciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21. **4.2. Posología y forma de administración.** El tratamiento con Lazcluze debe ser iniciado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer. Antes de iniciar el tratamiento con Lazcluze, se debe determinar la presencia de mutación del EGFR en tejido tumoral o muestras de plasma utilizando un método analítico validado. Si no se detecta mutación en una muestra de plasma, se debe analizar tejido tumoral en caso de encontrarse disponible en cantidad y calidad suficientes, ya que una prueba en plasma puede mostrar resultados falsos negativos. **Posología.** La dosis recomendada de Lazcluze es de 240 mg una vez al día en combinación con amivantamab. Se recomienda administrar Lazcluze en cualquier momento antes que amivantamab cuando se administre el mismo día. En la sección 4.2 de la ficha técnica de amivantamab se recoge la información sobre la dosis de amivantamab recomendada. **Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV, por sus siglas en inglés) con el uso en combinación con amivantamab.** Al inicio del tratamiento, se deben administrar anticoagulantes profilácticos para prevenir acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes tratados con Lazcluze en combinación con amivantamab. De acuerdo con las guías clínicas, los pacientes deben recibir una dosis profiláctica de un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) o una heparina de bajo peso molecular (HBPM). No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K. **Reacciones en la piel y en los uñas.** Se recomienda la profilaxis con antibióticos orales y tópicos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones en la piel y los uñas en los pacientes que reciben Lazcluze en combinación con amivantamab. Se recomienda también el uso de crema hidratante no comedogénica (preferiblemente a base de ceramidas u otras formulaciones que aporten una hidratación duradera de la piel) y no incluyen agentes secantes en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y solución de clorhexidina para lavarse las manos y los pies. Se debe indicar a los pacientes que limiten la exposición al sol durante la politerapia con Lazcluze y durante 2 meses después de esta. Para más información sobre la prevención de reacciones cutáneas y ungueales, ver sección 4.4. **Duración del tratamiento.** El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. **Dosis olvidadas.** Si se olvida una dosis programada de Lazcluze, se podrá administrar en un plazo de 12 horas. Si han transcurrido más de 12 horas desde el momento en que se debía administrar la dosis, esta no debe ser administrada, sino que se administrará la siguiente dosis conforme a la pauta posológica habitual. **Modificaciones de la dosis.** Las reducciones de dosis recomendadas para manejar las reacciones adversas se presentan en la tabla 1.

Reducción de dosis	Dosis recomendada
Dosis inicial	240 mg una vez al día
1ª reducción de dosis	160 mg una vez al día
2ª reducción de dosis	80 mg una vez al día
3ª reducción de dosis	Suspender el tratamiento con Lazcluze

Las modificaciones de dosis por reacciones adversas específicas se presentan en la Tabla 2. En la sección 4.2 de la ficha técnica de amivantamab se recoge la información sobre las modificaciones de la dosis de amivantamab.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas de Lazcluze y amivantamab para manejar las reacciones adversas\*

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab si se sospecha EPI/neumonitis.</li> <li>Suspender definitivamente el tratamiento con Lazcluze y amivantamab si se confirma EPI/neumonitis.</li> </ul>
Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) (ver sección 4.4)	Episodios de inestabilidad clínica (p. ej., insuficiencia respiratoria o disfunción cardíaca)	Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab hasta que el paciente se encuentre clínicamente estable. Posteriormente, se puede reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis.
	Episodio TEV recurrente a pesar del tratamiento con anticoagulantes	Suspender definitivamente el tratamiento con amivantamab. Se puede continuar el tratamiento con Lazcluze a la misma dosis.
Reacciones de la piel y uñas (ver sección 4.4)	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar el tratamiento sintomático que esté clínicamente indicado.</li> <li>Reevaluar al cabo de 2 semanas.</li> </ul>
	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar el tratamiento sintomático que esté clínicamente indicado.</li> <li>Si no se observa mejoría al cabo de 2 semanas, reducir la dosis de amivantamab y continuar el tratamiento con Lazcluze.</li> <li>Reevaluar cada 2 semanas; si no se observa mejoría, reducir la dosis de Lazcluze hasta la recuperación a <math>\text{grado} \leq 1</math> (tabla 1).</li> </ul>
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar el tratamiento sintomático que esté clínicamente indicado.</li> <li>Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab.</li> <li>Tras la recuperación a <math>\text{grado} \leq 2</math>, reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis o considerar una reducción de la dosis, reduciendo preferentemente primero la dosis de amivantamab.</li> <li>Si no se observa mejoría al cabo de 2 semanas, suspender definitivamente el tratamiento con Lazcluze y amivantamab.</li> </ul>
	Grado 4 (incluidos dermatitis vesiculares, ampollas o exfoliantes graves, como la necrólisis epidérmica tóxica).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender definitivamente el tratamiento con amivantamab y temporalmente el tratamiento con Lazcluze.</li> <li>Suspender el tratamiento con Lazcluze hasta la recuperación a <math>\text{grado} \leq 2</math> o al estado inicial.</li> <li>Tras la recuperación a <math>\text{grado} \leq 2</math>, reanudar el tratamiento con Lazcluze a la misma dosis.</li> </ul>
Hepatotoxicidad	Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab.</li> <li>Tras la recuperación a <math>\text{grado} \leq 1</math>, reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis o considerar una reducción de la dosis, reduciendo preferentemente primero la dosis de amivantamab.</li> </ul>
Parestesia	Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar el tratamiento sintomático.</li> <li>Suspender el tratamiento con Lazcluze hasta la recuperación a <math>\text{grado} \leq 1</math> o al estado inicial. Reanudar el tratamiento con Lazcluze a la misma dosis o considerar una reducción de la dosis.</li> <li>Se considerará suspender definitivamente el tratamiento con Lazcluze si no se observa recuperación en el plazo de 4 semanas.</li> </ul>

Diarrea	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar el tratamiento sintomático.</li> <li>Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab.</li> <li>Tras la recuperación a <math>\text{grado} \leq 1</math>, reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis o considerar una reducción de la dosis, reduciendo preferentemente primero la dosis de amivantamab.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar el tratamiento sintomático.</li> <li>Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab.</li> <li>Tras la recuperación a <math>\text{grado} \leq 1</math>, reducir la dosis, reduciendo preferentemente primero la dosis de amivantamab.</li> </ul>
Estomatitis	Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab.</li> <li>Tras la recuperación a <math>\text{grado} \leq 2</math>, reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis o considerar una reducción de la dosis, reduciendo preferentemente primero la dosis de amivantamab.</li> </ul>
Otras reacciones adversas	Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab hasta que la reacción adversa se resuelva a <math>\text{grado} \leq 1</math> o al estado inicial.</li> <li>Reanudar el tratamiento con uno o ambos medicamentos, preferentemente primero con Lazcluze a una dosis reducida, o menos que se tengan fundados sospechas de que la reacción adversa está relacionada con Lazcluze.</li> <li>Se considerará la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento con Lazcluze y amivantamab si no se observa recuperación en el plazo de 4 semanas.</li> </ul>

\* En la sección 4.2 de la ficha técnica de amivantamab se recoge la información sobre la dosis de amivantamab recomendada.

**Plabaciones especiales. Personas de edad avanzada.** No se precisa un ajuste de la dosis (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). **Insuficiencia renal.** Sobre la base de los análisis de farmacocinética (FC) poblacional, no se precisa un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados. Se desconoce la FC de lazertinib en pacientes con insuficiencia renal terminal. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia renal terminal (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se precisa un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se desconoce la FC de lazertinib en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). **Población pediátrica.** El uso de lazertinib en la población pediátrica para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico no es relevante. **Forma de administración.** Lazcluze se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros, con o sin alimentos. Los comprimidos no se deben machacar, partir ni masticar. Si se producen vómitos en cualquier momento después de tomar Lazcluze, la siguiente dosis se debe tomar al día siguiente. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al (a) los principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.** Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI (p. ej., neumonitis), incluyendo episodios mortales, en pacientes tratados con lazertinib y amivantamab (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes médicos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que requiera tratamiento con esteroides, o cualquier indicio de EPI clínicamente activa fueron excluidos del estudio clínico pivotal. Se debe supervisar a los pacientes para detectar síntomas indicativos de EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre). Ante la aparición de síntomas, el tratamiento con Lazcluze se debe interrumpir hasta que se investiguen estos síntomas. La sospecha de EPI o de reacciones adversas similares a la EPI se debe evaluar y se debe iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario. El tratamiento con Lazcluze se debe suspender definitivamente en pacientes con EPI confirmada o reacciones adversas similares a la EPI (ver sección 4.2). **Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV).** En pacientes tratados con Lazcluze en combinación con amivantamab, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV), como trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), incluidos episodios mortales (ver sección 4.8). De conformidad con las guías clínicas, los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) o una heparina de bajo peso molecular (HBPM). No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K. Se deben vigilar los signos y síntomas de acontecimientos TEV. Los pacientes con acontecimientos TEV deben recibir tratamiento con anticoagulantes conforme a las indicaciones clínicas. Si se producen acontecimientos TEV asociados a inestabilidad clínica, el tratamiento se suspenderá hasta que el paciente se encuentre clínicamente estable. Posteriormente, se puede reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis. En caso de recidiva a pesar de un tratamiento adecuado con anticoagulantes, se suspenderá el tratamiento con amivantamab. Se puede continuar el tratamiento con Lazcluze a la misma dosis (ver sección 4.2). **Reacciones en la piel y en los uñas.** Se produjo erupción cutánea (incluido dermatitis acneiforme), prurito y piel seca en pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab (ver la sección 4.8). Se debe indicar a los pacientes que limiten la exposición al sol durante la politerapia con Lazcluze y durante 2 meses después de esta. Se aconseja la utilización de ropa protectora y de protectores solares de amplio espectro UVA/UVB. Se recomienda un enfoque profiláctico para prevenir la erupción cutánea. Esto incluye la profilaxis, al inicio del tratamiento, con un antibiótico oral (p. ej., doxiciclina o minociclina, 100 mg dos veces al día) a partir del día 1 durante las primeras 12 semanas de tratamiento y a una vez finalizado el tratamiento antibiótico oral, loción antibiótica tópica en el cuero cabelludo (p. ej., clindamicina al 1 %) durante los siguientes 9 meses de tratamiento. Se recomienda el uso de crema hidratante no comedogénica (preferiblemente a base de ceramidas u otras formulaciones que aporten una hidratación duradera de la piel y no incluyen agentes secantes) en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y solución de clorhexidina para lavarse las manos y los pies desde el día 1 y continuado durante todo el tratamiento. Se recomienda tener prescripciones disponibles para antibióticos tópicos u orales y corticosteroides tópicos en el momento de la administración inicial para minimizar cualquier retraso en el tratamiento reactivo en caso de que aparezca una erupción a pesar del tratamiento profiláctico. Si se producen reacciones cutáneas o ungueales, se deben administrar tratamiento sintomático, corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos y/o orales. En caso de acontecimientos de grado 3 o de grado 2 mal tolerados, también se deben administrar antibióticos sistémicos y esteroides orales y considerar la consulta con un dermatólogo. Se debe reducir, interrumpir o suspender definitivamente la dosis de Lazcluze, en función de la gravedad (ver la sección 4.2). **Trastornos oculares.** Se produjeron trastornos oculares, incluida la queratitis en pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab (ver la sección 4.8). Los pacientes que presenten un empeoramiento de los síntomas oculares deben ser derivados rápidamente a un oftalmólogo y deben suspender el uso de lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas. **Excipientes.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente, "exento de sodio". **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los inductores potentes del CYP3A4 pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lazertinib. Lazertinib puede elevar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de los CYP3A4 y la P-gP. **Fármacos que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de lazertinib. Inductores de la CYP3A4.** La administración conjunta de dosis múltiples de rifampicina (inductor potente de la CYP3A4) redujo la  $C_{\text{max}}$  de lazertinib en un 72 % y el AUC en un 83 % en sujetos sanos. Se debe evitar la administración conjunta de Lazcluze con inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan). La administración conjunta de Lazcluze con inductores moderados de la CYP3A4 también puede reducir las concentraciones plasmáticas de lazertinib, por lo que los inductores moderados de la CYP3A4 (p. ej., bosentan, efavirenz, modafinilo) se deben utilizar con precaución. **Inhibidores de la CYP3A4.** La administración conjunta de dosis múltiples de itraconazol (inhibidor potente de la CYP3A4) incrementó la  $C_{\text{max}}$  de lazertinib 1,19 veces y el AUC 1,46 veces en sujetos sanos. No se precisa un ajuste de la dosis inicial cuando Lazcluze se administra junto con inhibidores de la CYP3A4. **Agentes reductores del ácido gástrico.** No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de lazertinib cuando se administró junto con fármacos reductores del ácido gástrico (inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2). No se precisa un ajuste de la dosis cuando Lazcluze se utiliza con medicamentos reductores del ácido gástrico. **Fármacos cuya concentración plasmática se puede ver alterada por Lazcluze. Sustratos de la CYP3A4.** La administración conjunta de dosis múltiples de 160 mg de Lazcluze una vez al día incrementó la  $C_{\text{max}}$  de midazolam (sustrato de la CYP3A4) 1,39 veces y el AUC 1,47 veces. Los medicamentos con índice terapéutico estrecho que son sustratos de la CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, everolimus, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus) se deben utilizar con precaución, ya que el lazertinib puede elevar las concentraciones plasmáticas

de estos medicamentos. **Sustratos de la P-gP.** La administración conjunta de dosis múltiples de 160 mg de Lazcluze una vez al día incrementó la  $C_{\text{max}}$  de rosuvastatina (sustrato de la P-gP) 2,24 veces y el AUC 2,02 veces. Los medicamentos con índice terapéutico estrecho que son sustratos de la P-gP (p. ej., suinib) se deben utilizar con precaución, ya que el lazertinib puede elevar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. **Sustratos de la CYP1A2.** No se puede excluir la inducción de CYP1A2. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administra conjuntamente con sustratos de CYP1A2 (p. ej., tizanidina). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres.** Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante y hasta 3 semanas tras finalizar el tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes varones cuyos parejas sean mujeres con capacidad de quedarse embarazadas que utilicen un método anticonceptivo de alta eficacia (p. ej., preservativo) y no donar ni conservar semen durante el tratamiento y hasta 3 semanas después de la administración de la última dosis de lazertinib. **Embarazo.** No hay datos relativos al uso de lazertinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (reducción de la supervivencia embrionaria y del peso del feto) (ver sección 5.3). Sobre la base de su mecanismo de acción y de los datos de estudios realizados en animales, lazertinib puede provocar daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Lazertinib no se debe utilizar durante el embarazo o menos que se considere que el beneficio del tratamiento de la mujer supera los posibles riesgos para el feto. Si la paciente se queda embarazada mientras se le administra este medicamento, debe ser informado del posible riesgo para el feto. **Lactancia.** Se desconoce si lazertinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna o si afectan a la producción de leche. Dado que no se puede descartar el riesgo en el lactante, se debe aconsejar a las pacientes que no den el pecho durante el tratamiento ni en las 3 semanas siguientes a la última dosis de lazertinib. **Fertilidad.** No hay datos relativos al efecto de Lazcluze sobre la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales han mostrado que lazertinib tiene efectos sobre los órganos reproductores en las hembras (disminución del número de óvulos de celo y cuerpos lúteos) y en los machos (alteraciones degenerativas en los testículos) y puede deteriorar la fertilidad en hembras y machos (ver sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Lazcluze sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento (como cansancio), que afecten a su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que el efecto desaparezca. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron erupción cutánea (89 %), toxicidad ungueal (71 %), reacción relacionada con la perfusión (amivantamab) (63 %), hipobulimia (amivantamab) (48 %), hepatotoxicidad (47 %), edema (amivantamab) (47 %), estomatitis (43 %), tromboembolismo venoso (37 %), parestesia (34 %), fatiga (32 %), estreñimiento (29 %), diarrea (29 %), piel seca (26 %), apetito disminuido (24 %), prurito (24 %), hipocalcemia (21 %), otros trastornos oculares (21 %) y náuseas (21 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes incluyeron tromboembolismo venoso (11 %), neumonía (4,0 %), erupción cutánea (3,1 %), enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (2,9 %), COVID-19 (2,4 %), hepatotoxicidad (2,4 %), dermame pleural (2,1 %), reacción relacionada con la perfusión (amivantamab) (2,1 %), insuficiencia respiratoria (1,4 %), fatiga (1,2 %), edema (amivantamab) (1,2 %), hipobulimia (amivantamab) (1,2 %), e hiponatremia (1,2 %). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento en pacientes que recibieron Lazcluze en combinación con amivantamab fueron erupción cutánea (6 %), reacción relacionada con la perfusión (amivantamab) (4,5 %), toxicidad ungueal (3,6 %), enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (2,9 %), tromboembolismo venoso (2,9 %), neumonía (1,9 %) y edema (amivantamab) (1,7 %). **Tabla de reacciones adversas.** En la tabla 3 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron lazertinib en combinación con amivantamab. Los datos reflejan la exposición a lazertinib en 421 pacientes que recibieron lazertinib en combinación con amivantamab en el estudio MARIPSA. La mediana de la exposición a lazertinib fue de 18,5 meses (intervalo: de 0,2 a 31,4 meses). A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); muy raras ( $< 1/1000$ ); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes que recibieron lazertinib en combinación con amivantamab

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hipobulimia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	48	5
Apetito disminuido		24	1,0
Hipocalcemia		21	2,1
Hipopotasemia		14	3,1
Hipomagnesemia	Frecuentes	5	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Parestesia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	34	1,7
Mareo <sup>a</sup>		13	0
<b>Trastornos oculares</b>			
Otros trastornos oculares <sup>a</sup>	Muy frecuentes	21	0,5
Alteración visual <sup>a</sup>	Frecuentes	4,5	0
Queratitis		2,6	0,5
Crecimiento de las pestañas <sup>a</sup>		1,9	0
<b>Trastornos vasculares</b>			
Tromboembolismo venoso <sup>a</sup>	Muy frecuentes	37	11
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis <sup>a</sup>	Frecuentes	3,1	1,2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Estomatitis <sup>a</sup>	Muy frecuentes	43	2,4
Diarrea		29	2,1
Estreñimiento		29	0
Náuseas		21	1,2
Vómitos		12	0,5
Dolor abdominal <sup>a</sup>		11	0
Hemorroides	Frecuentes	10	0,2
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
Hepatotoxicidad <sup>a</sup>	Muy frecuentes	47	9
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción cutánea <sup>a</sup>	Muy frecuentes	89	27
Toxicidad ungueal <sup>a</sup>		71	11
Piel seca <sup>a</sup>		26	1,0
Prurito		24	0,5
Síndrome de entosis/palmar/plantar	Frecuentes	6	0,2
Urticaria		1,2	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Espasmos musculares	Muy frecuentes	17	0,5
Mialgia		13	0,7
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Edema <sup>a</sup>	Muy frecuentes	47	2,9
Fatiga <sup>a</sup>		32	3,8
Pirexia		12	0
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>			
Reacción relacionada con la perfusión <sup>a</sup>	Muy frecuentes	63	6

<sup>a</sup> Términos agrupados. <sup>b</sup> Aplicable solo al amivantamab.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. **Tromboembolismo venoso.** Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV), como trombosis venosa profunda (14,5 %) y embolia pulmonar

(EP) (17,3 %) en el 37 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con acontecimientos de grado 3-4 en el 11 % y muertes ocurridas en el 0,5 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. Para obtener información sobre anticoagulantes profilácticos y el tratamiento de episodios TEV, ver secciones 4.2 y 4.4. En los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab, la mediana de tiempo hasta la primera aparición de un acontecimiento TEV fue de 84 días. Los acontecimientos TEV motivaron la suspensión de cualquier tratamiento en el 2,9 % de los pacientes. **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis.** Se han notificado enfermedad pulmonar intersticial o reacciones adversas similares a la EPI (p. ej. neumonitis) con el uso de lazertinib en combinación con amivantamab, así como con otros inhibidores de EGFR. Se notificó EPI o neumonitis en el 3,1 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab, incluido un 0,2 % de casos mortales. Fueron excluidos del estudio clínico los pacientes con antecedentes médicos de EPI, EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que requiriera tratamiento con esteroides o cualquier evidencia de EPI clinicamente activa (ver sección 4.4). **Reacciones cutáneas y uveales.** Se han producido erupción cutánea (incluido dermatitis acroquelme), prurito y piel seca. Se produjo erupción cutánea en el 89 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con episodios de grado 3 en el 27 % de los pacientes. En el 6 % de los pacientes se produjeron erupciones cutáneas que motivaron la suspensión de cualquier tratamiento. La erupción cutánea generalmente se desarrolló dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 14 días. Se produjo toxicidad uveal en pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los episodios fueron de grado 1 o 2, con episodios de toxicidad uveal de grado 3 en el 11 % de los pacientes (ver sección 4.4). Se llevó a cabo un estudio de fase 2 en pacientes tratados con Lazluzze en combinación con amivantamab para evaluar el uso de un tratamiento profiláctico con un antibiótico oral, un antibiótico tópico aplicado en el cuero cabelludo, una crema hidratante en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y un antiséptico en las manos y los pies (ver secciones 4.2 y 4.4). Se demostró una reducción de la incidencia de reacciones adversas dermatológicas de grado  $\geq 2$  durante las primeras 12 semanas de tratamiento, en comparación con las medidas dermatológicas habituales empleadas en la práctica clínica (38,6 % frente a 76,5 %,  $p < 0,0001$ ). Además, se observó una reducción de las reacciones adversas de grado  $\geq 2$  que afectaban al cuero cabelludo en las primeras 12 semanas de tratamiento (8,6 % frente a 29,4 %), así como una menor incidencia de reducciones de la dosis (7,1 % frente a 19,1 %), interrupciones (15,7 % frente a 33,8 %) y discontinuaciones del tratamiento (1,4 % frente a 4,4 %) debido a las reacciones adversas dermatológicas. **Trastornos oculares.** Se produjeron trastornos oculares, incluida la queratitis (2,6 %) en pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. Otras reacciones adversas notificadas incluyeron el crecimiento de las pestañas, alteraciones visuales y otros trastornos oculares. La mayoría de los episodios fueron de grado 1-2 (ver sección 4.4). **Hepatotoxicidad.** Se produjeron reacciones relacionadas con la hepatotoxicidad en el 47 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1-2, con hepatotoxicidad de grado 3-4 en el 9 % de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos estuvieron relacionados con elevaciones de las transaminasas séricas (un 36 % de alanina aminotransferasa elevada y un 29 % de aspartato aminotransferasa elevada). La mayoría de los pacientes con elevaciones de las transaminasas pudieron continuar con el tratamiento del estudio sin modificación del mismo, mientras que un pequeño número se trató con una interrupción de la dosis o con una reducción de la misma. No hubo casos de insuficiencia hepática ni casos mortales de hepatotoxicidad en los estudios clínicos. **Parestesia.** Se produjo parestesia en el 34 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1-2, con parestesia de grado 3 en el 1,7 % de los pacientes. En la mayoría de los pacientes con parestesia, esta se resolvió con la interrupción o reducción de la dosis. **Estomatitis.** Se produjo estomatitis en el 43 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1-2, con estomatitis de grado 3 en el 2,4 % de los pacientes. **Diarrea.** Se produjo diarrea en el 29 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1-2, con diarrea de grado 3 en el 2,1 % de los pacientes. **Poblaciones especiales. Personas de edad avanzada.** Existen pocos datos clínicos sobre el tratamiento con lazertinib en pacientes a partir de 75 años de edad (ver sección 5.1). En los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) se notificaron más acontecimientos adversos de grado 3 o superior en comparación con los pacientes  $< 65$  años (81 % frente a 70 %). Aunque las tasas de interrupciones del tratamiento y de reducciones de dosis fueron similares, la tasa de acontecimientos adversos que condujeron a alguna interrupción del tratamiento fue mayor en los pacientes  $\geq 65$  años en comparación con los pacientes  $< 65$  años (47 % frente a 25 %). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. 4.9. **Sobredosis.** No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de Lazluzze. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Lazluzze y adoptar medidas generales de apoyo. Se debe hacer un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas. 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. **Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EB09. **Mecanismo de acción.** Lazertinib es un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa (TKI) del EGFR. Inhibe selectivamente tanto las mutaciones activadoras primarias del EGFR (mutación de delección en el exón 19 y mutación de sustitución L858R en el exón 21) como la mutación de resistencia al EGFR T790M, con menos actividad contra el EGFR nativo. **Efectos farmacodinámicos.** Sobre la base de los análisis de exposición-respuesta para fines de seguridad, la parestesia y la estomatitis parecieron mostrar una tendencia al aumento de la incidencia con el aumento de la exposición a lazertinib. **Electrofisiología cardiaca.** El potencial de prolongación del intervalo QTc de lazertinib se evaluó mediante un análisis de exposición-respuesta (E-R) realizado con datos clínicos de 243 pacientes con CPNM que recibieron 20, 40, 80, 120, 160, 240 o 320 mg de lazertinib una vez al día en un estudio de fase I/II. El análisis de E-R no reveló una relación clínicamente relevante entre la concentración plasmática de lazertinib y la variación en el intervalo QTc. **Eficacia clínica y seguridad.** MARIPOSA es un estudio aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico de fase III para evaluar la eficacia y la seguridad de Lazluzze en combinación con amivantamab en comparación con la monoterapia con osimertinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR no susceptible de tratamiento curativo. Las muestras de los pacientes debían tener una de las dos mutaciones del EGFR frecuentes (mutación de delección en el exón 19 o mutación de sustitución L858R en el exón 21), detectadas en un análisis local. Las muestras de tejido tumoral (94 %), y/o plasma (6 %) de todos los pacientes se analizaron a nivel local para determinar el estado de la mutación de delección en el exón 19 y/o la mutación de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 65 % y secuenciación de nueva generación (NGS) en el 35 % de los pacientes. Se aleatorizó en total a 1 074 pacientes (2:2:1) para recibir Lazluzze en combinación con amivantamab, monoterapia con osimertinib o monoterapia con Lazluzze hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Lazluzze se administró en dosis de 240 mg una vez al día por vía oral. Se administró amivantamab por vía intravenosa en dosis de 1 050 mg (para pacientes  $< 80$  kg) o 1 400 mg (para pacientes  $\geq 80$  kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y cada 2 semanas a partir de la semana 5. Se administró osimertinib en dosis de 80 mg una vez al día por vía oral. La aleatorización se estratificó por tipo de mutación del EGFR (mutación de delección en el exón 19 o mutación de sustitución L858R en el exón 21), raza (asiática o no asiática), y antecedentes de metástasis cerebrales (sí o no). Las características demográficas y de la enfermedad al inicio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 63 (intervalo: 25-88) años; el 45 % de los pacientes tenían  $\geq 65$  años y el 11 % tenían  $\geq 75$  años; el 62 % eran mujeres; el 59 % eran de raza asiática y el 38 % eran de raza blanca. El estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG) era 0 (34 %) o 1 (66 %); el 69 % de los pacientes no había fumado nunca; el 41 % de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebrales; y el 90 % de los pacientes tenía cáncer en estadio IV en el diagnóstico inicial. Con respecto al estado de mutación del EGFR, el 60 % eran mutaciones por delección en el exón 19 y el 40 % eran mutaciones de sustitución L858R en el exón 21. Se demostró que el tratamiento con Lazluzze combinado con amivantamab ofrecía una mejora estadísticamente significativa

en la supervivencia libre de progresión (SLP) mediante la evaluación RCIE. El análisis final de SG demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG de Lazluzze en combinación con amivantamab en comparación con osimertinib (ver tabla 4 y figura 2). En la tabla 4, la figura 1 y la figura 2 se resumen los resultados de eficacia de Lazluzze en combinación con amivantamab.

Tabla 4. Resultados de eficacia en el estudio MARIPOSA

	Lazluzze + amivantamab (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP)<sup>a</sup></b>		
Número de acontecimientos	192 (45 %)	252 (59 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
HR (IC del 95 %); valor de p	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
<b>Supervivencia global (SG)</b>		
Número de acontecimientos	173 (40 %)	217 (51 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
HR (IC del 95 %); valor de p	0,75 (0,61; 0,92); p = 0,0048	
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO)<sup>a,b</sup></b>		
TRO % (IC del 95 %)	80 % (76 %; 84 %)	77 % (72 %; 81 %)
<b>Duración de la respuesta (DR)<sup>a,b</sup></b>		
Mediana, meses (IC del 95 %)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

RCIE = revisión central independiente enmascarada; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable. La fecha de corte de datos de los resultados de SLP fue el 11 de agosto de 2023 con una mediana de seguimiento de 22,0 meses. La fecha de corte de datos de los resultados de TRO y DR fue el 13 de mayo de 2024 con una mediana de seguimiento de 31,3 meses. Los resultados de SG son del corte de datos del 04 diciembre de 2024 con una mediana de seguimiento de 37,8 meses.

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

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

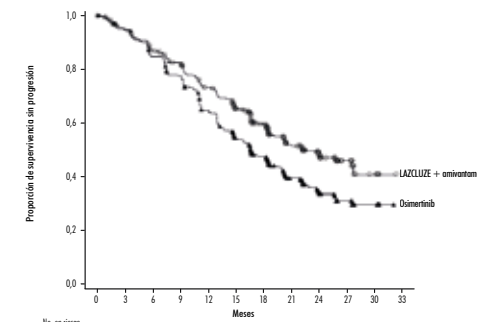
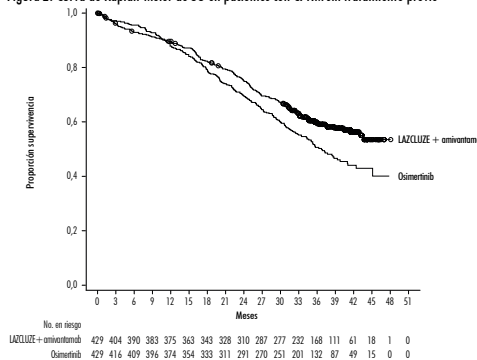


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con CPNM sin tratamiento previo



La TRO intracaneal y la DR por RCIE fueron variables preespecificadas en MARIPOSA. En el subconjunto de pacientes con lesiones intracaneales al inicio, la combinación de Lazluzze y amivantamab demostró una TRO intracaneal similar al control. Por protocolo, todos los pacientes del estudio MARIPOSA se sometieron a RM cerebrales en serie para evaluar la respuesta intracaneal y su duración. Los resultados se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. TRO y DR intracaneal mediante evaluación RCIE en pacientes con lesiones intracaneales al inicio

	Lazluzze + amivantamab (N = 180)	Osimertinib (N = 186)
<b>Evaluación de la respuesta de los tumores intracaneales</b>		
TRO intracaneal (RC + RP), % (IC del 95 %)	78 % (71 %; 84 %)	77 % (71 %; 83 %)
Respuesta completa	64 %	59 %
<b>DR intracaneal</b>		
Mediana, meses (IC del 95 %)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable. Los resultados de TRO y DR intracaneal son de un corte de datos del 04 de diciembre de 2024 con una mediana de seguimiento de 37,8 meses.

**Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Lazluzze en todos los grupos de la población pediátrica en el cáncer de pulmón no neuroendocrino. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Tras la administración oral de dosis únicas y múltiples una vez al día, la concentración plasmática máxima de lazertinib ( $C_{max}$ ) y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) aumentaron aproximadamente de manera proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 20 a 320 mg. La exposición plasmática en el estado estacionario se alcanzó el día 15 de administración una vez al día y se observó una acumulación de aproximadamente dos veces en el estado estacionario con una dosis de 240 mg una vez al día. La exposición plasmática de lazertinib fue comparable cuando se administró lazertinib en combinación con amivantamab o en monoterapia. **Absorción.** La mediana de tiempo hasta la  $C_{max}$  de la dosis única en estado estacionario fue comparable y osciló entre 2 y 4 horas. Tras la administración de lazertinib 240 mg con una comida rica en grasas (800~1 000 kcal, contenido de grasa de aproximadamente el 50 %), la  $C_{max}$  y el AUC de lazertinib fueron comparables a los obtenidos en condiciones de ayuno, lo que sugiere que lazertinib se puede tomar con o sin alimentos. **Distribución.** Lazertinib se distribuyó ampliamente, con un volumen aparente de distribución medio (CV%) de 4 264 (43,2 %) l en dosis de 240 mg. La media de la unión de lazertinib a las proteínas

plasmáticas (CV%) fue de aproximadamente el 99,2 % (0,13 %) en humanos. Lazertinib demostró una unión covalente a las proteínas de la sangre y el plasma humanos tras la administración oral y durante las incubaciones *in vitro*. **Metabolismo.** Lazertinib es metabolizado principalmente por conjugación con glutatión, y sea enzimática mediante glutatión S-transferasa (GST) o no enzimática, así como por la CYP3A4. Los metabolitos más abundantes son catábolitos de glutatión y se consideran clínicamente inactivos. La exposición plasmática de lazertinib se vio afectada por el metabolismo mediado por GSTM1, lo que dio lugar a una exposición menor (diferencia de menos del doble) en pacientes sin genotipo nulo de GSTM1. No se precisa ajuste basado en el estado de GSTM1. **Eliminación.** El aclaramiento aparente y la semivida terminal medias (CV%) de lazertinib en dosis de 240 mg fueron 44,5 (29,5 %) l/h y 64,7 (32,8 %) horas, respectivamente. **Excreción.** Tras una dosis oral única de lazertinib radiomarcado, aproximadamente el 86 % de la dosis se recuperó en las heces ( $< 5$  % excretado) y el 4 % en la orina ( $< 0,5$  % excretado). **Administración conjunta con sustratos de OCT1 y UGT1A1.** La administración conjunta de dosis múltiples de Lazluzze no elevó ni la  $C_{max}$  ni el AUC de la morfina (sustrato de OCT1). Lazluzze no inhibe OCT1. Según los estudios *in vitro*, Lazluzze puede inhibir la UGT1A1. Sin embargo, debido a la ausencia de efecto sobre las concentraciones de bilirrubina indirecta observada en los estudios clínicos, no se prevé interacción clínicamente relevante con sustratos de UGT1A1. **Poblaciones especiales. Personas de edad avanzada.** Según el análisis de FC poblacional, en la farmacocinética de lazertinib no se observaron diferencias clínicamente significativas basadas en la edad. **Insuficiencia renal.** Según el análisis de FC poblacional, no se precisa un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave con una filtración glomerular estimada (FGe) de 15 a 89 ml/minuto. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave (FGe de 15 a 29 ml/minuto) son limitados (n = 3), pero no existen pruebas que indiquen que se precise un ajuste de la dosis para estos pacientes. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia renal terminal (FGe  $< 15$  ml/minuto). **Insuficiencia hepática.** Según los resultados de un estudio de farmacología clínica, la insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la FC de dosis únicas de lazertinib. Según el análisis de FC poblacional, no se precisa un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  LSN y AST  $\leq$  LSN o LSN  $<$  bilirrubina total  $\leq 1,5 \times$  LSN y cualquier AST) o moderada ( $1,5 \times$  LSN  $<$  bilirrubina total  $\leq 3 \times$  LSN y cualquier AST). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total  $> 3 \times$  LSN y cualquier AST). **Población pediátrica.** No se ha investigado la farmacocinética de lazertinib en pacientes pediátricos. **Otras poblaciones.** No se observaron diferencias clínicamente significativas en la FC de lazertinib en función del sexo, el peso corporal, la raza, el origen étnico, los valores analíticos iniciales (aclaramiento de creatinina, albúmina, plasma aminotransferasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa), el estado funcional ECOG, el tipo de mutación del EGFR, el estadio del cáncer en el diagnóstico inicial, los tratamientos anteriores, las metástasis cerebrales y los antecedentes de tabaquismo. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los principales hallazgos observados en estudios de toxicidad a dosis repetidas con lazertinib en ratas y perros fueron desde atrofia epitelial leve, hasta erosiones degenerativas, inflamación y necrosis que afectó al ojo (atrofia corneal), la piel (pelaje fino y áspero, degeneración de los folículos pilosos, alopecia, úlcera), el hígado (elevación de las enzimas hepáticas, hipertrofia de las células de Kupffer y necrosis hepatocelular), los pulmones (infiltrado de macrófagos alveolares, inflamación pulmonar e hiperplasia de células alveolares de tipo II), el riñón (dilatación tubular, necrosis papilar, elevación de la concentración de urea, de creatinina (solo hembras), de fósforo inorgánico y de potasio), el aparato digestivo (atrofia epitelial esofágica, debilitamiento/fusión de vellosidades en el duodeno) y el yeyuno, heces líquidas), el aparato reproductor (degeneración tubular testicular, hipospermia, disminución de los ciclos de celo y los cuerpos lúteos, atrofia del útero y la vagina). Estos hallazgos se observaron en animales con intervalos de exposición de 0,9 a 3,4 veces las exposiciones estimadas de los pacientes a los que se administró la dosis recomendada (240 mg) y se resolvieron total o parcialmente durante las fases de recuperación. El corazón se consideró un órgano diana solamente en el perro y ocurrió a niveles de exposición 7 veces superiores a los niveles de exposición esperados con la dosis recomendada para humanos. **Carcinogenicidad y mutagenicidad.** No se observaron pruebas de genotoxicidad con lazertinib en los ensayos de mutagenicidad bacteriana *in vitro*, anomalía cromosómica *in vivo* y pruebas de los micronúcleos *in vivo* en ratas. No se han realizado estudios de larga duración en animales para evaluar el potencial carcinogénico del lazertinib. **Toxicidad para la reproducción.** Según los estudios con animales, el tratamiento con lazertinib puede afectar a la fertilidad de machos y hembras. Se observaron cambios degenerativos en los testículos de ratas y perros que provocaron una reducción del espermatozoides en los testículos durante 1 mes a niveles de exposición clínicamente significativos. Se observó una disminución del número de cuerpos lúteos en los ovarios de ratas expuestas a lazertinib durante  $\geq 1$  mes a niveles de exposición clínicamente significativos. En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano con ratas macho y hembra, lazertinib indujo una disminución del número de células de celo, un aumento de la pérdida postimplantación y una reducción del tamaño de la camada con el nivel de dosis aproximado a la exposición clínica en humanos a la dosis recomendada de 240 mg o por debajo de dicho nivel. Se observó toxicidad para el desarrollo en estudios de desarrollo embrionaria en ratas y conejos. En ratas, se observó disminución del peso del feto asociada con toxicidad materna con una exposición materna aproximadamente 4 veces superior a la exposición clínica en humanos a dosis de 240 mg. En conejos, se observó un aumento de la incidencia de fetos óseos en el cráneo del feto (arco cigomático fusionado con el maxilar) con exposiciones maternas bastante por debajo de la exposición clínica en humanos a dosis de 240 mg. **DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Silíce, coloides hidróxido, Croscarmellose de sodio (E468), Celulosa microcristalina (E460 (ii)), Manitol (E421), Estearato de magnesio (E572). **Recubrimiento con película. Lazluzze 80 mg comprimidos recubiertos con película.** Copolímero de injerto de macrogol y alcohol polivinílico (E1209), Alcohol polivinílico (E1203), Monocaprilato de glicerol tipo I (E471), Dióxido de titanio (E171), Talco (E553b), Óxido de hierro amarillo (E172). **Lazluzze 240 mg comprimidos recubiertos con película.** Copolímero de injerto de macrogol de alcohol polivinílico (E1209), Alcohol polivinílico (E1203), Monocaprilato de glicerol tipo I (E471), Dióxido de titanio (E171), Talco (E553b), Óxido de hierro rojo (E172), Óxido de hierro negro (E172). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase. Lazluzze 80 mg comprimidos recubiertos con película. Blistar.** Película de policloruro de vinilo – polidimetilsiloxano (PVC-PCFEE) y lámina de aluminio a presión. • Un envase contiene 56 comprimidos recubiertos con película (2 estuches que contienen 28 comprimidos cada uno). **Frasco.** Frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad (PEAD) con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno que contiene 60 o 90 comprimidos. Cada envase de contiene un frasco. **Lazluzze 240 mg comprimidos recubiertos con película. Blistar.** Película de policloruro de vinilo – polidimetilsiloxano (PVC-PCFEE) y lámina de aluminio a presión. • Un envase de contiene 14 comprimidos recubiertos con película (1 estuche que contiene 14 comprimidos). • Un envase de contiene 28 comprimidos recubiertos con película (2 estuches que contienen 14 comprimidos cada uno). **Frasco.** Frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad (PEAD) con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno que contiene 30 comprimidos recubiertos con película. Cada envase de contiene un frasco. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Presentaciones y precios:** Lazluzze 80 mg comprimidos recubiertos con película. Precio industrial notificado: PVL 6.067,00 €; PVP: 6.122,91 €. Lazluzze 240 mg comprimidos recubiertos con película. Precio industrial notificado: PVL 6.067,00 €; PVP: 6.122,91 €. PVP IVA: 6.367,83 €. PVP IVA: 6.367,83 €. **Condiciones de prescripción y dispensación:** Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/24/1886/001. EU/1/24/1886/002. EU/1/24/1886/003. EU/1/24/1886/004. EU/1/24/1886/005. EU/1/24/1886/006. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 10. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 10/2025. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

