ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rybrevant 350 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di amivantamab.
Un flaconcino da 7 mL contiene 350 mg di amivantamab.

Amivantamab è un anticorpo bispecifico basato sull'immunoglobulina G1 (IgG1) completamente umano diretto contro i recettori del fattore di crescita dell'epidermide (*epidermal growth factor*, EGF) e della transizione mesenchima-epidermide (*mesenchymal-epidermal transition*, MET), prodotto in una linea cellulare di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese [*Chinese Hamster Ovary*, CHO]) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti:
Un mL di soluzione contiene 0,6 mg di polisorbato 80.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

La soluzione è da incolore a giallo pallido, con un pH di 5,7 e un'osmolalità di circa 310 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rybrevant è indicato:
- in associazione con lazertinib per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR.
- in associazione con carboplatino e pemetrexed per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC avanzato con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR dopo fallimento di una precedente terapia comprendente un inibitore della tirosin-chinasi (TKI) dell'EGFR.
- in associazione con carboplatino e pemetrexed per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti dell'EGFR.
- in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti dell'EGFR, dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Rybrevant deve essere iniziato e supervisionato da un medico con esperienza nell'uso di medicinali oncologici.

Rybrevant deve essere somministrato da un operatore sanitario con accesso a supporto medico appropriato per gestire eventuali reazioni correlate all'infusione (*infusion-related reactions*, IRR), qualora si dovessero verificare.

Prima di iniziare la terapia con Rybrevant, deve essere stabilito lo stato mutazionale dell'EGFR nei campioni di tessuto tumorale o di plasma utilizzando un metodo di analisi validato. Se non viene rilevata alcuna mutazione in un campione di plasma, il tessuto tumorale deve essere testato, se disponibile in quantità e qualità sufficienti, a causa del rischio di risultati falsi negativi utilizzando un test sul plasma. I test possono essere eseguiti in qualsiasi momento, dalla diagnosi iniziale fino all'avvio della terapia; una volta stabilito lo stato mutazionale dell'EGFR, non è necessario ripetere il test (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

Devono essere somministrate premedicazioni per ridurre il rischio di IRR con Rybrevant (vedere di seguito "Modifiche della dose" e "Medicinali concomitanti raccomandati").

Ogni 3 settimane

La dose raccomandata di Rybrevant, quando usato in associazione con carboplatino e pemetrexed, è indicata nella Tabella 1 (vedere di seguito "Velocità di infusione" e Tabella 5).

Tabella 1. Dose raccomandata di Rybrevant ogni 3 settimane

Peso corporeo (al basale[a])	**Dose di Rybrevant**	**Schema**	**Numero di flaconcini**
Inferiore a 80 kg	1 400 mg	Settimanale (totale di 4 dosi) dalle Settimane 1 alla 4 • Settimana 1- infusione frazionata il Giorno 1 e il Giorno 2 • Settimane da 2 a 4 - infusione il Giorno 1	4
	1 750 mg	Ogni 3 settimane a partire dalla Settimana 7 in poi	5
Superiore o uguale a 80 kg	1 750 mg	Settimanale (totale di 4 dosi) dalle Settimane 1 alla 4 • Settimana 1 - infusione frazionata il Giorno 1 e il Giorno 2 • Settimane da 2 a 4 - infusione il Giorno 1	5
	2 100 mg	Ogni 3 settimane a partire dalla Settimana 7 in poi	6

[a] Non sono necessari aggiustamenti della dose per successive variazioni del peso corporeo

Quando utilizzato in associazione con carboplatino e pemetrexed, Rybrevant deve essere somministrato dopo carboplatino e pemetrexed nel seguente ordine: pemetrexed, carboplatino e poi Rybrevant. Vedere il paragrafo 5.1 e le informazioni prescrittive del produttore per le istruzioni sul dosaggio di carboplatino e pemetrexed.

Ogni 2 settimane

La dose raccomandata di Rybrevant in monoterapia o in associazione con lazertinib è indicata nella Tabella 2 (vedere di seguito "Velocità di infusione" e Tabella 6).

Tabella 2. Dose raccomandata di Rybrevant ogni 2 settimane

Peso corporeo (al basale[a])	**Dose di Rybrevant**	**Schema**	**Numero di flaconcini di Rybrevant 350 mg/7 mL**
Inferiore a 80 kg	1 050 mg	Settimanale (totale di 4 dosi) dalle Settimane 1 alla 4 • Settimana 1 - infusione frazionata il Giorno 1 e il Giorno 2 • Settimane da 2 a 4 - infusione il Giorno 1	3

		Ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5 in poi	
Superiore o uguale a 80 kg	1 400 mg	Settimanale (totale di 4 dosi) dalle Settimane 1 alla 4 • Settimana 1 - infusione frazionata il Giorno 1 e il Giorno 2 • Settimane da 2 a 4 - infusione il Giorno 1	4
		Ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5 in poi	

[a] Non sono necessari aggiustamenti della dose per successive variazioni del peso corporeo

Quando utilizzato in associazione con lazertinib, si raccomanda di somministrare Rybrevant in qualsiasi momento dopo lazertinib, se viene somministrato lo stesso giorno. Fare riferimento al paragrafo 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di lazertinib per le informazioni sul dosaggio.

Durata del trattamento
Si raccomanda di trattare i pazienti con Rybrevant fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Dose mancata
Se una dose prevista viene saltata, deve essere somministrata il prima possibile e lo schema di somministrazione deve essere aggiustato di conseguenza, mantenendo l'intervallo del trattamento.

Modifiche della dose
La somministrazione deve essere interrotta in caso di reazioni avverse di Grado 3 o 4 fino alla risoluzione della reazione avversa al ≤ Grado 1 o al basale. Se l'interruzione è di 7 giorni o più breve, riprendere la somministrazione alla dose corrente. Se l'interruzione supera i 7 giorni, si raccomanda di riprendere il trattamento a una dose ridotta, come indicato nella Tabella 3. Vedere anche le modifiche specifiche della dose per reazioni avverse specifiche nella Tabella 3 di seguito riportata.

Se utilizzato in associazione con lazertinib, fare riferimento al paragrafo 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di lazertinib per le informazioni sulle modifiche della dose.

Tabella 3. Modifiche della dose raccomandata in caso di reazioni avverse

Dose alla quale si è verificata la reazione avversa	Dose dopo la 1° interruzione per reazione avversa	Dose dopo la 2° interruzione per reazione avversa	Dose dopo la 3° interruzione per reazione avversa
1 050 mg	700 mg	350 mg	Interrompere il trattamento con 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	

Reazioni correlate all'infusione
L'infusione dovrebbe essere interrotta ai primi segni di IRR. Devono essere somministrati medicinali di supporto aggiuntivi (ad es. glucocorticoidi, antistaminici, antipiretici e antiemetici aggiuntivi) come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

- Grado 1-3 (lieve-grave): dopo la risoluzione dei sintomi, riprendere l'infusione al 50% della velocità precedente. Se non insorgono ulteriori sintomi, la velocità può essere aumentata in base alla velocità di infusione raccomandata (vedere Tabelle 5 e 6). Alla dose successiva devono essere somministrati i medicinali concomitanti (compreso desametasone (20 mg) o equivalente) (vedere Tabella 4).
- Reazioni ricorrenti di Grado 3 o Grado 4 (potenzialmente pericolose per la vita): interrompere definitivamente la somministrazione di Rybrevant.

Eventi tromboembolici venosi (TEV) con l'uso concomitante di lazertinib
Nei pazienti che ricevono Rybrevant in associazione con lazertinib somministrare all'inizio del trattamento una profilassi anticoagulante per prevenire gli eventi di TEV. Coerentemente con le linee

guida cliniche, i pazienti devono ricevere la somministrazione profilattica di un anticoagulante orale ad azione diretta (*direct acting oral anticoagulant*, DOAC) oppure di un'eparina a basso peso molecolare (*low-molecular weight heparin*, LMWH). L'uso di antagonisti della vitamina K non è raccomandato.

In caso di eventi di TEV associati a instabilità clinica (ad es. insufficienza respiratoria o disfunzione cardiaca), entrambi i medicinali devono essere sospesi fino a quando il paziente non sia clinicamente stabile. Successivamente, entrambi i medicinali possono essere ripresi alla stessa dose. In caso di recidiva nonostante un'adeguata terapia anticoagulante, Rybrevant deve essere interrotto. Il trattamento può continuare con lazertinib alla stessa dose.

Reazioni cutanee e ungueali
I pazienti devono essere istruiti a limitare l'esposizione al sole durante e per 2 mesi dopo la terapia con Rybrevant. Per le aree di cute secca si raccomanda una crema emolliente priva di alcol. Per ulteriori informazioni sulla profilassi per le reazioni cutanee e ungueali, vedere il paragrafo 4.4. Se il paziente sviluppa una reazione cutanea o ungueale di Grado 1-2, devono essere avviate cure di supporto; in assenza di miglioramenti dopo 2 settimane, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose in caso di eruzione cutanea persistente di Grado 2 (vedere la Tabella 3). Se il paziente sviluppa una reazione cutanea o ungueale di Grado 3, devono essere avviate cure di supporto e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con Rybrevant fino al miglioramento della reazione avversa. Dopo il miglioramento della reazione cutanea o ungueale a un Grado ≤2, il trattamento con Rybrevant deve essere ripreso a una dose ridotta. Se il paziente sviluppa reazioni cutanee di Grado 4, deve interrompere definitivamente il trattamento con Rybrevant (vedere paragrafo 4.4).

Malattia interstiziale polmonare
Rybrevant deve essere sospeso se si sospetta una malattia polmonare interstiziale (ILD) o reazioni avverse simili all'ILD (polmonite). Se viene confermata la presenza di ILD o reazioni avverse simili all'ILD (ad es. polmonite), il paziente deve interrompere definitivamente il trattamento con Rybrevant (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali concomitanti raccomandati
Prima dell'infusione (Settimana 1, Giorni 1 e 2), devono essere somministrati antistaminici, antipiretici e glucocorticoidi per ridurre il rischio di IRR (vedere Tabella 4). Per le dosi successive è necessario somministrare antistaminici e antipiretici. I glucocorticoidi devono essere ripresi dopo interruzioni prolungate. Devono essere somministrati antiemetici, in base alle necessità.

Tabella 4. Schema posologico delle premedicazioni

Medicinali pre- infusione	**Dose**	**Via di somministrazione**	**Intervallo di tempo raccomandato prima della somministrazione di Rybrevant**
Antistaminici*	Difenidramina (25-50 mg) o equivalente	Endovenosa	15-30 minuti
		Orale	30-60 minuti
Antipiretici*	Paracetamolo/acetaminofene (650-1 000 mg)	Endovenosa	15-30 minuti
		Orale	30-60 minuti
Glucocorticoidi‡	Desametasone (20 mg) o equivalente	Endovenosa	60-120 minuti
Glucocorticoidi+	Desametasone (10 mg) o equivalente	Endovenosa	45-60 minuti

* Necessari per tutte le dosi.
‡ Necessari per la dose iniziale (Settimana 1, Giorno 1); o alla dose successiva in caso di IRR.
\+ Necessari per la seconda dose (Settimana 1, Giorno 2); facoltativi per le dosi successive.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di amivantamab nella popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Anziani
Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.8, paragrafo 5.1 e paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi formali su amivantamab in pazienti con compromissione renale. Sulla base delle analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione, non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata. È necessario prestare cautela nei pazienti con compromissione renale severa, in quanto amivantamab non è stato studiato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2). Se il trattamento viene avviato, i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse, con modificazioni della dose in base alle raccomandazioni di cui sopra.

Compromissione epatica
Non sono stati condotti studi formali su amivantamab in pazienti con compromissione epatica. In base alle analisi PK di popolazione, non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve. È necessario prestare cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, in quanto amivantamab non è stato studiato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2). Se il trattamento viene avviato, i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse, con modificazioni della dose in base alle raccomandazioni di cui sopra.

Modo di somministrazione
Rybrevant è per uso endovenoso. Viene somministrato come infusione endovenosa dopo diluizione con soluzione sterile di glucosio al 5% o soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Rybrevant deve essere somministrato con filtrazione in linea.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Velocità di infusione
Dopo la diluizione, l'infusione deve essere somministrata per via endovenosa alle velocità di infusione indicate nelle Tabelle 5 e 6 di seguito. A causa della frequenza di IRR in occasione della prima dose, amivantamab deve essere infuso attraverso una vena periferica la Settimana 1 e la Settimana 2; l'infusione attraverso una linea centrale può avvenire nelle settimane successive, quando il rischio di IRR è inferiore (vedere paragrafo 6.6). Si raccomanda di preparare la prima dose quanto più possibile in prossimità della somministrazione, per massimizzare la probabilità di riuscire a completare l'infusione in caso di una IRR.

Tabella 5. Velocità di infusione per Rybrevant ogni 3 settimane

Peso corporeo inferiore a 80 kg			
Settimana	**Dose (per sacca da 250 mL)**	**Velocità di infusione iniziale**	**Velocità di infusione successiva†**
Settimana 1 (infusione con dose frazionata)			
Settimana 1 *Giorno 1*	350 mg	50 mL/ora	75 mL/ora
Settimana 1 *Giorno 2*	1 050 mg	33 mL/ora	50 mL/ora
Settimana 2	1 400 mg	65 mL/ora	
Settimana 3	1 400 mg	85 mL/ora	
Settimana 4	1 400 mg	125 mL/ora	
Settimane successive*	1 750 mg	125 mL/ora	

Peso corporeo superiore o uguale a 80 kg			
Settimana	**Dose (per sacca da 250 mL)**	**Velocità di infusione iniziale**	**Velocità di infusione successiva†**
Settimana 1 (infusione con dose frazionata)			
Settimana 1 *Giorno 1*	350 mg	50 mL/ora	75 mL/ora
Settimana 1 *Giorno 2*	1 400 mg	25 mL/ora	50 mL/ora
Settimana 2	1 750 mg	65 mL/ora	
Settimana 3	1 750 mg	85 mL/ora	
Settimana 4	1 750 mg	125 mL/ora	
Settimane successive*	2 100 mg	125 mL/ora	

* A partire dalla Settimana 7, ai pazienti viene somministrata la dose ogni 3 settimane.
† In assenza di reazioni correlate all'infusione, dopo 2 ore bisogna aumentare la velocità di infusione iniziale alla velocità di infusione successiva.

Tabella 6. Velocità di infusione per Rybrevant ogni 2 settimane

Peso corporeo inferiore a 80 kg			
Settimana	**Dose (per sacca da 250 mL)**	**Velocità di infusione iniziale**	**Velocità di infusione successiva‡**
Settimana 1 (infusione con dose frazionata)			
Settimana 1 *Giorno 1*	350 mg	50 mL/ora	75 mL/ora
Settimana 1 *Giorno 2*	700 mg	50 mL/ora	75 mL/ora
Settimana 2	1 050 mg	85 mL/ora	
Settimane successive*	1 050 mg	125 mL/ora	
Peso corporeo superiore o uguale a 80 kg			
Settimana	**Dose (per sacca da 250 mL)**	**Velocità di infusione iniziale**	**Velocità di infusione successiva‡**
Settimana 1 (infusione con dose frazionata)			
Settimana 1 *Giorno 1*	350 mg	50 mL/ora	75 mL/ora
Settimana 1 *Giorno 2*	1 050 mg	35 mL/ora	50 mL/ora
Settimana 2	1 400 mg	65 mL/ora	
Settimana 3	1 400 mg	85 mL/ora	
Settimane successive*	1 400 mg	125 mL/ora	

* Dopo la settimana 5, ai pazienti viene somministrata la dose ogni 2 settimane.
‡ In assenza di IRR, dopo 2 ore bisogna aumentare la velocità di infusione iniziale alla velocità di infusione successiva.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(i) principio(i) attivo(i) o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'infusione
Reazioni correlate all'infusione sono state osservate comunemente nei pazienti trattati con amivantamab (vedere paragrafo 4.8).

Prima dell'infusione iniziale (Settimana 1), devono essere somministrati antistaminici, antipiretici e glucocorticoidi per ridurre il rischio di IRR. Per le infusioni successive, devono essere somministrati

antistaminici e antipiretici. L'infusione iniziale deve essere somministrata in dosi frazionate nei Giorni 1 e 2 della Settimana 1.

I pazienti devono essere trattati in un luogo in cui sia disponibile assistenza medica appropriata per trattare eventuali IRR. Le infusioni devono essere sospese ai primi segni di IRR di qualsiasi severità e devono essere somministrati medicinali post-infusione come clinicamente indicato. Dopo la risoluzione dei sintomi, l'infusione deve essere ripresa al 50% della velocità precedente. In caso di IRR di Grado 3 ricorrenti o di Grado 4 , il trattamento con Rybrevant deve essere sospeso definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

Malattia interstiziale polmonare
Sono state riportate malattia interstiziale polmonare (*interstitial lung disease*, ILD) o reazioni avverse simili all'ILD (ad es. polmonite) nei pazienti trattati con amivantamab, inclusi eventi fatali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per sintomi indicativi di ILD/polmonite (ad es. dispnea, tosse, febbre). Se dovessero insorgere sintomi, il trattamento con Rybrevant deve essere interrotto in attesa che tali sintomi siano indagati. Una sospetta ILD o reazioni avverse simili all'ILD deve essere valutata e deve essere avviato un trattamento adeguato secondo necessità. Il trattamento con Rybrevant deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con ILD confermata o reazioni avverse simili all'ILD (vedere paragrafo 4.2).

Eventi tromboembolici venosi (TEV) con l'uso concomitante di lazertinib
Eventi TEV, tra cui trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP), compresi eventi fatali, sono stati segnalati in pazienti trattati con Rybrevant in associazione con lazertinib (vedere paragrafo 4.8). Coerentemente con le linee guida cliniche, i pazienti devono ricevere la somministrazione profilattica di un anticoagulante orale ad azione diretta (DOAC) o di un'eparina a basso peso molecolare (LMWH). L'uso di antagonisti della vitamina K non è raccomandato.

I segni ed i sintomi di TEV devono essere monitorati. I pazienti con eventi di TEV devono essere trattati con anticoagulanti come clinicamente indicato. Per gli eventi di TEV associati a instabilità clinica, il trattamento deve essere sospeso fino a quando il paziente non sia clinicamente stabile. Successivamente, entrambi i medicinali possono essere ripresi alla stessa dose.
In caso di recidiva nonostante un'adeguata terapia anticoagulante, Rybrevant deve essere interrotto. Il trattamento può continuare con lazertinib alla stessa dose (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee e ungueali
Nei pazienti trattati con amivantamab sono stati osservati eruzioni cutanee (compresa dermatite acneiforme), prurito e cute secca (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere istruiti a limitare l'esposizione al sole durante e per 2 mesi dopo la terapia con Rybrevant. È consigliabile l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad ampio spettro UVA/UVB. Per le aree di cute secca sono raccomandate creme emollienti senza alcol. È necessario considerare un approccio profilattico per la prevenzione dell'eruzione cutanea. Questo include la terapia profilattica con un antibiotico orale (ad es. doxiciclina o minociclina, 100 mg due volte al giorno) che inizia il Giorno 1 per le prime 12 settimane di trattamento e, al completamento della terapia antibiotica orale, l'applicazione di una lozione antibiotica topica sul cuoio capelluto (ad es. clindamicina 1%) per i successivi 9 mesi di trattamento. Si deve considerare l'idratazione cutanea non comedogena sul viso e su tutto il corpo (a eccezione del cuoio capelluto) e la soluzione di clorexidina per lavarsi mani e piedi a partire dal Giorno 1 e continuando per i primi 12 mesi di trattamento.

Si raccomanda che le prescrizioni per antibiotici topici e/o orali e corticosteroidi topici siano disponibili al momento della somministrazione iniziale per ridurre al minimo qualsiasi ritardo nella gestione reattiva, qualora si sviluppasse l'eruzione cutanea nonostante il trattamento profilattico. Se si sviluppano reazioni cutanee, devono essere somministrati corticosteroidi per uso topico e antibiotici per uso topico e/o per via orale. In caso di eventi di Grado 3 o di Grado 2 scarsamente tollerati, devono essere somministrati antibiotici sistemici e steroidi per via orale. I pazienti che presentano una grave eruzione cutanea di aspetto o distribuzione atipici o che non migliora entro 2 settimane devono consultare immediatamente un dermatologo. Il trattamento con Rybrevant deve essere ridotto nel dosaggio, sospeso o interrotto definitivamente in base alla severità (vedere paragrafo 4.2).

È stata segnalata la necrolisi epidermica tossica (*toxic epydermal necrolysis*, TEN). Il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto in caso la TEN sia confermata.

Patologie dell'occhio
Nei pazienti trattati con amivantamab sono state osservate patologie dell'occhio, tra cui cheratite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che presentano un peggioramento di sintomi oculari devono consultare tempestivamente un oculista e devono interrompere l'uso di lenti a contatto fino alla valutazione dei sintomi. Per le modifiche della dose dovute alle patologie dell'occhio di Grado 3 o 4, vedere paragrafo 4.2.

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'. Questo medicinale può essere diluito in una soluzione per infusione a base di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta con sodio controllato (vedere paragrafo 6.6).

Contenuto di polisorbato
Questo medicinale contiene 0,6 mg di polisorbato 80 in ogni mL, che è equivalente a 4,2 mg per flaconcino da 7 mL. I polisorbati possono causare reazioni di ipersensibilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. In quanto anticorpo monoclonale IgG1, è improbabile che l'escrezione renale e il metabolismo mediato dagli enzimi epatici di amivantamab intatto siano le principali vie di eliminazione. Pertanto, non si prevede che variazioni negli enzimi che metabolizzano i farmaci influenzino l'eliminazione di amivantamab. A causa dell'elevata affinità con un epitopo unico su EGFR e MET, non si prevede che amivantamab alteri gli enzimi che metabolizzano i farmaci.

Vaccini
Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e la sicurezza delle vaccinazioni in pazienti che assumono amivantamab. Evitare l'uso di vaccini vivi o vivi attenuati finché i pazienti assumono amivantamab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione
Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento con amivantamab.

Gravidanza
Non esistono dati sull'uomo che permettano di valutare il rischio dell'uso di amivantamab in gravidanza. Non sono stati condotti studi di riproduzione sugli animali per valutare il rischio associato al farmaco. La somministrazione di molecole che inibiscono l'EGFR e MET in animali in gravidanza ha determinato un aumento dell'incidenza di compromissione dello sviluppo embrio-fetale, letalità embrionale e aborti. Pertanto, in base al suo meccanismo d'azione e ai risultati in modelli animali, amivantamab potrebbe causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza. Amivantamab non deve essere somministrato durante la gravidanza a meno che non si ritenga che il beneficio del trattamento della donna superi i potenziali rischi per il feto. Se una paziente rimanesse incinta mentre assume questo medicinale, deve essere informata del potenziale rischio per il feto (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento
Non è noto se amivantamab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita, per poi ridursi a basse concentrazioni subito dopo. Un rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso durante questo breve periodo subito dopo la nascita, anche se è probabile che le IgG siano degradate nel tratto gastrointestinale del

bambino allattato al seno e non assorbite. Deve essere presa una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con amivantamab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Non sono disponibili dati sugli effetti di amivantamab sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati negli studi sugli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rybrevant può alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Vedere il paragrafo 4.8 (ad es. capogiro, stanchezza, compromissione della visione). Se i pazienti sviluppano sintomi correlati al trattamento, comprese reazioni avverse relative alla vista, che influenzano la capacità di concentrazione e di reazione, si raccomanda di non guidare veicoli o utilizzare macchinari fino alla risoluzione di tali effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Nel set di dati di amivantamab in monoterapia (N=380), le reazioni avverse più frequenti di tutti i gradi sono state eruzioni cutanee (76%), reazioni correlate all'infusione (67%), tossicità ungueale (47%), ipoalbuminemia (31%), edema (26%), stanchezza (26%), stomatite (24%), nausea (23%) e stipsi (23%). Le reazioni avverse gravi hanno incluso ILD (1,3%), IRR (1,1%) ed eruzioni cutanee (1,1%). Il tre % dei pazienti ha interrotto il trattamento con Rybrevant a causa di reazioni avverse. Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state IRR (1,1%), ILD (0,5%) e tossicità ungueale (0,5%).

Tabella delle reazioni avverse
La Tabella 7 riassume le reazioni avverse al farmaco osservate nei pazienti trattati con amivantamab in monoterapia.

I dati riflettono l'esposizione ad amivantamab di 380 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino. I pazienti hanno ricevuto amivantamab 1 050 mg (pazienti di peso <80 kg) o 1 400 mg (pazienti di peso ≥80 kg). L'esposizione mediana ad amivantamab è stata di 4,1 mesi (intervallo: da 0,0 a 39,7 mesi).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate nell'ordine decrescente di gravità.

Tabella 7. Reazioni avverse nei pazienti trattati con amivantamab in monoterapia

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA Reazione avversa	**Categoria di frequenza**	**Di qualsiasi Grado (%)**	**Grado 3-4 (%)**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Ipoalbuminemia* (vedere paragrafo 5.1)	Molto comune	31	2†
Appetito ridotto		16	0,5†
Ipocalcemia		10	0,3†
Ipokaliemia	Comune	9	2
Ipomagnesiemia		8	0
Patologie del sistema nervoso			
Capogiro*	Molto comune	13	0,3†

Patologie dell'occhio			
Compromissione della visione*	Comune	3	0
Crescita delle ciglia*		1	0
Altre patologie dell'occhio*		6	0
Cheratite	Non comune	0,5	0
Uveite		0,3	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Malattia interstiziale polmonare*	Comune	3	0,5†
Patologie gastrointestinali			
Diarrea	Molto comune	11	2†
Stomatite*		24	0,5†
Nausea		23	0,5†
Stipsi		23	0
Vomito		12	0,5†
Dolore addominale*	Comune	9	0,8†
Emorroidi		3,7	0
Patologie epatobiliari			
Alanina aminotransferasi aumentata	Molto comune	15	2
Aspartato aminotransferasi aumentata		13	1
Fosfatasi alcalina ematica aumentata		12	0,5†
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea*	Molto comune	76	3†
Tossicità ungueale*		47	2†
Cute secca*		19	0
Prurito		18	0
Necrolisi epidermica tossica	Non comune	0,3	0,3†
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Mialgia	Molto comune	11	0,3†
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Edema*	Molto comune	26	0,8†
Stanchezza*		26	0,8†
Piressia		11	0
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			
Reazione correlata all'infusione	Molto comune	67	2

* Termini raggruppati
† Solo di Grado 3

Riassunto del profilo di sicurezza
Nel set di dati di amivantamab in associazione con carboplatino e pemetrexed (N=301), le reazioni avverse più frequenti di tutti i gradi sono state eruzioni cutanee (83%), neutropenia (57%), tossicità ungueale (53%), reazioni correlate all'infusione (51%), stanchezza (43%), stomatite (39%), nausea (43%), trombocitopenia (40%), stipsi (40%), edema (40%), appetito ridotto (33%), ipoalbuminemia (32%), alanina aminotransferasi aumentata (26%), aspartato aminotransferasi aumentata (23%), vomito (22%) e ipokaliemia (20%). Le reazioni avverse gravi hanno incluso eruzioni cutanee (2,7%), tromboembolia venosa (2,3%), trombocitopenia (2,3%) e ILD (2,0%). L'8% dei pazienti ha interrotto il trattamento con Rybrevant a causa di reazioni avverse. Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state IRR (2,7%), eruzione cutanea (2,3%), ILD (2,3%) e tossicità ungueale (1,0%).

La Tabella 8 riassume le reazioni avverse al farmaco osservate nei pazienti trattati con amivantamab in associazione con la chemioterapia.

I dati riflettono l'esposizione ad amivantamab in associazione con carboplatino e pemetrexed di 301 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico. I pazienti hanno ricevuto amivantamab 1 400 mg (pazienti di peso <80 kg) o 1 750 mg (pazienti di peso ≥80 kg) a settimana per 4 settimane. A partire dalla Settimana 7 i pazienti hanno

ricevuto amivantamab 1 750 mg (pazienti di peso <80 kg) o 2 100 mg (pazienti di peso ≥80 kg) ogni 3 settimane. L'esposizione mediana ad amivantamab in associazione con carboplatino e pemetrexed è stata di 7,7 mesi (intervallo: da 0,0 a 28,1 mesi).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate nell'ordine decrescente di gravità.

Tabella 8. Reazioni avverse nei pazienti trattati con amivantamab in associazione con carboplatino e pemetrexed

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	**Categoria di frequenza**	**Di qualsiasi Grado (%)**	**Grado 3-4 (%)**
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Neutropenia	Molto comune	57	39
Trombocitopenia		40	12
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Appetito ridotto	Molto comune	33	1,3
Ipoalbuminemia*		32	3,7
Ipokaliemia		20	6,6
Ipomagnesiemia		13	1,3
Ipocalcemia		12	1,0
Patologie del sistema nervoso			
Capogiro*	Comune	10	0,3
Patologie vascolari			
Tromboembolia venosa*	Molto comune	14	3,0
Patologie dell'occhio			
Altre patologie dell'occhio*	Comune	7,3	0
Compromissione della visione*		3,0	0
Crescita delle ciglia	Non comune	0,3	0
Cheratite		0,3	0
Uveite		0,3	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Malattia interstiziale polmonare*	Comune	2,3	1,7
Patologie gastrointestinali			
Nausea	Molto comune	43	1,0
Stipsi		40	0,3
Stomatite*		39	3,0
Vomito		22	2,0
Diarrea		19	2,3
Dolore addominale*	Comune	11	0,3
Emorroidi		9,3	0,7
Patologie epatobiliari			
Alanina aminotransferasi aumentata	Molto comune	26	4,3
Aspartato aminotransferasi aumentata		23	0,7
Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Comune	10	0,3
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea*	Molto comune	83	14
Tossicità ungueale*		53	4,3
Cute secca*		16	0
Prurito		10	0

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Mialgia	Comune	5,0	0,7
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Stanchezza*	Molto comune	43	4,7
Edema*		40	1,3
Piressia		14	0
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			
Reazione correlata all'infusione	Molto comune	51	3,0

* Termini raggruppati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nel set di dati di amivantamab in associazione con lazertinib (N=421), le reazioni avverse più frequenti in tutti i gradi sono state eruzione cutanea (89%), tossicità ungueale (71%), reazioni correlate all'infusione (63%), ipoalbuminemia (48%), epatotossicità (47%), edema (47%), stomatite (43%), tromboembolia venosa (37%), parestesia (lazertinib) (34%), stanchezza (32%), diarrea (29%), stipsi (29%), cute secca (26%), prurito (24%), appetito ridotto (24%), ipocalcemia (21%), nausea (21%) e altre patologie dell'occhio (21%). Le reazioni avverse gravi più frequenti hanno incluso tromboembolia venosa (11%), infezione polmonare (4,0%), eruzione cutanea (3,1%), ILD/polmonite (2,9%), epatotossicità (2,4%), COVID-19 (2,4%) e IRR e versamento della pleura (2,1%). Il ventitre per cento dei pazienti ha interrotto il trattamento con Rybrevant a causa di reazioni avverse. Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato all'interruzione del trattamento con Rybrevant sono state eruzione cutanea (5,5%), reazioni correlate all'infusione (4,5%), tossicità ungueale (3,6%), ILD (2,9%) e TEV (2,9%).

La Tabella 9 riassume le reazioni avverse al farmaco che si sono verificate nei pazienti trattati con amivantamab in associazione con lazertinib.

I dati riflettono l'esposizione ad amivantamab in associazione con lazertinib di 421 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico. I pazienti hanno ricevuto amivantamab 1 050 mg (per pazienti <80 kg) o 1 400 mg (per pazienti ≥80 kg) una volta alla settimana per 4 settimane, successivamente ogni 2 settimane. L'esposizione mediana al trattamento dello studio nel gruppo amivantamab in associazione con lazertinib è stata di 18,5 mesi (intervallo: da 0,2 a 31,4 mesi).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 9. Reazioni avverse di amivantamab in pazienti trattati con amivantamab in associazione con lazertinib

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	**Categoria di frequenza**	**Di qualsiasi Grado (%)**	**Grado 3-4 (%)**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Ipoalbuminemia*	Molto comune	48	5
Appetito ridotto		24	1,0
Ipocalcemia		21	2,1
Ipokaliemia		14	3,1
Ipomagnesiemia	Comune	5,0	0
Patologie del sistema nervoso			
Parestesia*‡	Molto comune	34	1,7
Capogiro*		13	0

Patologie vascolari			
Tromboembolia venosa*	Molto comune	37	11
Patologie dell'occhio			
Altre patologie dell'occhio*	Molto comune	21	0,5
Compromissione della visione*	Comune	4,5	0
Cheratite		2,6	0,5
Crescita delle ciglia*		1,9	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Malattia interstiziale polmonare/polmonite*	Comune	3,1	1,2
Patologie gastrointestinali			
Stomatite*	Molto comune	43	2,4
Diarrea		29	2,1
Stipsi		29	0
Nausea		21	1,2
Vomito		12	0,5
Dolore addominale*		11	0
Emorroidi	Comune	10	0,2
Patologie epatobiliari			
Epatotossicità†	Molto comune	47	9
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea*	Molto comune	89	27
Tossicità ungueale*		71	11
Cute secca*		26	1,0
Prurito		24	0,5
Eritrodisestesia palmo-plantare	Comune	6	0,2
Orticaria		1,2	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Spasmi muscolari	Molto comune	17	0,5
Mialgia		13	0,7
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Edema*	Molto comune	47	2,9
Stanchezza*		32	3,8
Piressia		12	0
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			
Reazione correlata all'infusione	Molto comune	63	6

* Termini raggruppati

‡ Valutata come ADR solo per lazertinib.

† Gli eventi più comuni hanno incluso ALT aumentata (36%), AST aumentata (29%) e fosfatasi alcalina ematica aumentata (12%).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione

Nei pazienti trattati con amivantamab in monoterapia, si sono verificate reazioni correlate all'infusione nel 67% dei pazienti. Il novantotto percento delle IRR è stata di Grado 1-2. Il novantanove percento delle IRR si è verificato in occasione della prima infusione, con un tempo mediano all'esordio di 60 minuti e la maggior parte si è verificata entro 2 ore dall'inizio dell'infusione. I segni e sintomi più frequenti includono brividi, dispnea, nausea, vampate, fastidio al torace e vomito (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati con amivantamab in associazione con carboplatino e pemetrexed, le reazioni correlate all'infusione si sono verificate nel 50% dei pazienti. Oltre il 94% delle IRR erano di grado 1-2. La maggior parte delle IRR si è verificata alla prima infusione con un tempo mediano di insorgenza di 60 minuti (intervallo 0-7 ore) e la maggior parte si è verificata entro 2 ore dall'inizio dell'infusione. Occasionalmente può verificarsi una IRR alla ripresa del trattamento con amivantamab dopo interruzioni prolungate della dose superiori a 6 settimane.

Nei pazienti trattati con amivantamab in associazione con lazertinib, reazioni correlate all'infusione si sono verificate nel 63% dei pazienti. Il novantaquattro per cento delle IRR è stato di Grado 1-2. La maggior parte delle IRR si è verificata alla prima infusione con un tempo mediano all'esordio di 1 ora e la maggior parte si è verificata entro 2 ore dall'inizio dell'infusione. I segni e sintomi più frequenti includono brividi, dispnea, nausea, rossore, fastidio al torace e vomito (vedere paragrafo 4.4). Occasionalmente può verificarsi una IRR alla ripresa del trattamento con amivantamab dopo interruzioni prolungate della dose superiori a 6 settimane.

Malattia interstiziale polmonare
Sono state riportate malattia interstiziale polmonare o reazioni avverse simili all'ILD con l'uso di amivantamab, come pure con altri inibitori dell'EGFR. È stata segnalata malattia interstiziale polmonare o polmonite nel 2,6% dei pazienti trattati con amivantamab in monoterapia, nel 2,3% dei pazienti trattati con amivantamab in associazione con carboplatino e pemetrexed e nel 3,1% dei pazienti trattati con amivantamab in associazione con lazertinib, incluso 1 (0,2%) caso fatale. I pazienti con una storia clinica di ILD, ILD indotta da farmaci, polmonite da radiazioni che ha reso necessario il trattamento con steroidi o qualsiasi evidenza di ILD clinicamente attiva sono stati esclusi dallo studio clinico (vedere paragrafo 4.4).

Eventi tromboembolici venosi (TEV) con l'uso concomitante di lazertinib
Quando Rybrevant è utilizzato in associazione con lazertinib, sono stati segnalati eventi di TEV, tra cui trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (PE), nel 37% dei 421 pazienti trattati con Rybrevant in associazione con lazertinib. La maggior parte dei casi era di Grado 1 o 2, con eventi di Grado 3-4 osservati nell'11% dei pazienti trattati con Rybrevant in associazione con lazertinib e decessi osservati nello 0,5% dei pazienti trattati con Rybrevant in associazione con lazertinib. Per informazioni sulla profilassi anticoagulante e sulla gestione degli eventi di TEV, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.
Nei pazienti trattati con Rybrevant in associazione con lazertinib, il tempo mediano alla prima insorgenza di un evento di TEV è stato di 84 giorni. Gli eventi di TEV hanno portato all'interruzione del trattamento con Rybrevant nel 2,9% dei pazienti.

Reazioni cutanee e ungueali
Eruzione cutanea (compresa dermatite acneiforme), prurito e cute secca sono stati osservati nel 76% dei pazienti trattati con amivantamab da solo. La maggior parte dei casi è stata di Grado 1 o 2, con eventi di eruzione cutanea di Grado 3 osservati nel 3% dei pazienti. Eruzioni cutanee che hanno portato ad interruzione del trattamento con amivantamab si sono verificate nello 0,3% dei pazienti. Le eruzioni cutanee si sono sviluppate di solito entro le prime 4 settimane di terapia, con un tempo mediano all'esordio di 14 giorni. Nei pazienti trattati con amivantamab è stata osservata tossicità ungueale. La maggior parte degli eventi è stata di Grado 1 o 2, con tossicità ungueale di Grado 3 osservata nell'1,8% dei pazienti.

Eruzione cutanea (compresa dermatite acneiforme) è stata osservata nell'83% dei pazienti trattati con amivantamab in associazione con carboplatino e pemetrexed. Nella maggior parte dei casi è stata di Grado 1 o 2, con eventi di eruzione cutanea di Grado 3 osservati nel 14% dei pazienti. Eruzioni cutanee che hanno portato ad interruzione del trattamento con amivantamab si sono verificate nel 2,3% dei pazienti. Le eruzioni cutanee si sono sviluppate di solito entro le prime 4 settimane di terapia, con un tempo mediano all'esordio di 14 giorni. Nei pazienti trattati con amivantamab in associazione con carboplatino e pemetrexed è stata osservata tossicità ungueale. La maggior parte degli eventi è stata di Grado 1 o 2, con tossicità ungueale di Grado 3 osservata nel 4,3% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Eruzione cutanea (compresa dermatite acneiforme) è stata osservata nell'89% dei pazienti trattati con amivantamab in associazione con lazertinib. La maggior parte dei casi è stata di Grado 1 o 2, con eventi di eruzione cutanea di Grado 3 osservati nel 27% dei pazienti. L'eruzione cutanea che ha portato all'interruzione del trattamento con amivantamab si è verificata nel 5,5% dei pazienti. L'eruzione cutanea di solito si è sviluppata entro le prime 4 settimane di terapia, con un tempo mediano all'insorgenza di 14 giorni. La tossicità ungueale si è verificata in pazienti trattati con

amivantamab in associazione con lazertinib. La maggior parte degli eventi era di Grado 1 o 2, con tossicità ungueale di Grado 3 osservata nell'11% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'occhio
Sono state osservate patologie dell'occhio, tra cui cheratite (0,5%), nel 9% dei pazienti trattati con amivantamab da solo. Altre reazioni avverse riportate comprendevano crescita delle ciglia, compromissione della visione e altre patologie dell'occhio. Tutti gli eventi sono stati di Grado 1 e 2.

Sono state osservate patologie dell'occhio, tra cui cheratite (0,3%), nell'11% dei pazienti trattati con amivantamab in associazione con carboplatino e pemetrexed. Altre reazioni avverse riportate comprendevano crescita delle ciglia, compromissione della visione, uveite e altre patologie dell'occhio. Tutti gli eventi sono stati di Grado 1 e 2 (vedere paragrafo 4.4).

Sono state osservate patologie dell'occhio, tra cui cheratite (2,6%), nei pazienti trattati con amivantamab in associazione con lazertinib. Altre reazioni avverse riportate comprendevano crescita delle ciglia, compromissione della visione e altre patologie dell'occhio. La maggior parte degli eventi è stata di Grado 1-2 (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani
Sono disponibili dati clinici limitati con amivantamab in pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafo 5.1). Non sono state osservate differenze complessive nella sicurezza tra i pazienti di età ≥ 65 anni e i pazienti di età < 65 anni.

Immunogenicità
Come per tutte le proteine terapeutiche, esiste la possibilità di immunogenicità. Negli studi clinici su pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico trattati con amivantamab, 4 dei 1 862 (0,2%) partecipanti trattati con Rybrevant e valutabili per la presenza di anticorpi anti-farmaco (ADA), sono risultati positivi per gli anticorpi anti-amivantamab emergenti dal trattamento. Non sono state riscontrate evidenze di alterazioni della farmacocinetica, dell'efficacia o del profilo di sicurezza dovute agli anticorpi anti-amivantamab.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non è stata determinata alcuna dose massima tollerata in uno studio clinico nel quale i pazienti hanno ricevuto fino a 2 100 mg somministrati per via endovenosa. Non esiste un antidoto noto specifico per il sovradosaggio di amivantamab. In caso di sovradosaggio, il trattamento con Rybrevant deve essere interrotto, il paziente deve essere monitorato per eventuali segni o sintomi di eventi avversi e devono essere istituite immediatamente misure generali di supporto fino alla riduzione o alla risoluzione della tossicità clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticorpi monoclonali e coniugato anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FX18.

Meccanismo d'azione
Amivantamab è un anticorpo IgG1 bispecifico contro EGFR-MET, completamente umano, a basso fucosio, con attività di indirizzamento delle cellule immunitarie verso i tumori con mutazioni attivanti di EGFR come delezioni nell'esone 19, sostituzione L858R nell'esone 21 e mutazioni da inserzione nell'esone 20. Amivantamab si lega ai domini extracellulari di EGFR e di MET.

Amivantamab interferisce con le funzioni di segnalazione di EGFR e di MET bloccando il legame del ligando e promuovendo la degradazione di EGFR e di MET, prevenendo così la crescita e la progressione del tumore. La presenza di EGFR e MET sulla superficie delle cellule tumorali consente inoltre di rendere tali cellule un bersaglio per la distruzione da parte delle cellule immunitarie effettrici come le cellule natural killer e i macrofagi, mediante meccanismi rispettivamente di citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) e trogocitosi.

Effetti farmacodinamici

Albumina
Amivantamab riduce la concentrazione sierica di albumina, un effetto farmacodinamico dell'inibizione di MET, normalmente durante le prime 8 settimane (vedere paragrafo 4.8); successivamente, la concentrazione di albumina si è stabilizzata durante il rimanente trattamento con amivantamab.

Efficacia e sicurezza clinica

NSCLC precedentemente non trattato con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR (MARIPOSA)
NSC3003 (MARIPOSA) è uno studio di fase 3 randomizzato, in aperto, con controllo attivo, multicentrico che valuta l'efficacia e la sicurezza di Rybrevant in associazione con lazertinib rispetto a osimertinib in monoterapia come trattamento di prima linea di pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione di EGFR non idonei alla terapia curativa. I campioni dei pazienti dovevano presentare una delle due mutazioni comuni di EGFR (delezione nell'esone 19 o mutazione di sostituzione L858R nell'esone 21), come identificato mediante analisi locali. I campioni di tessuto tumorale (94%) e/o plasma (6%) di tutti i pazienti sono stati esaminati localmente per determinare lo stato della delezione nell'esone 19 e/o di mutazione di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR utilizzando la reazione a catena della polimerasi (PCR) nel 65% dei pazienti e il sequenziamento di nuova generazione (NGS) nel 35% dei pazienti.

Un totale di 1 074 pazienti è stato randomizzato (2:2:1) a ricevere Rybrevant in associazione con lazertinib, osimertinib in monoterapia o lazertinib in monoterapia fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Rybrevant è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 1 050 mg (per i pazienti < 80 kg) o 1 400 mg (per i pazienti ≥ 80 kg) una volta alla settimana per 4 settimane, successivamente ogni 2 settimane a partire dalla settimana 5. Lazertinib è stato somministrato a 240 mg per via orale una volta al giorno. Osimertinib è stato somministrato a una dose di 80 mg per via orale una volta al giorno. La randomizzazione è stata stratificata per tipo di mutazione EGFR (delezione nell'esone 19 o L858R nell'esone 21), etnia (asiatica o non asiatica) e anamnesi di metastasi cerebrali (sì o no).

I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano bilanciati tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di 63 anni (intervallo: 25-88), con il 45% dei pazienti ≥ 65 anni; il 62% era di sesso femminile, il 59% era asiatico e il 38% era bianco. Il performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al basale era 0 (34%) o 1 (66%); il 69% non aveva mai fumato; il 41% presentava precedenti metastasi cerebrali; e il 90% presentava un tumore allo stadio IV alla diagnosi iniziale. Per quanto riguarda lo stato mutazionale dell'EGFR, il 60% era costituito da delezioni nell'esone 19 e il 40% era costituito da mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21.

Rybrevant in associazione con lazertinib ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) in base alla valutazione BICR.

Con un follow-up mediano di circa 31 mesi, il rapporto di rischio (HR) aggiornato dell'OS era 0,77 (IC al 95%: 0,61, 0,96; p=0,0185). Ciò non era statisticamente significativo rispetto a un livello di significatività bilaterale di 0,00001.

Tabella 10. Risultati di efficacia dello studio MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (N=429)	**Osimertinib (N=429)**
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)		
Numero di eventi	192 (45%)	252 (59%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	23,7 (19,1, 27,7)	16,6 (14,8, 18,5)
Rapporto di rischio (IC al 95%); p-value	0,70 (0,58, 0,85); p=0,0002	
Sopravvivenza globale (OS)		
Numero di eventi	142 (33%)	177 (41%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NS (NS, NS)	37,3 (32,5, NS)
Rapporto di rischio (IC al 95%); p-value[b]	0,77 (0,61, 0,96); p=0,0185	
Tasso di risposta obiettiva (ORR)[a,c]		
ORR % (IC al 95%)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Durata della risposta (*duration of response,* DOR)[a,c]		
Mediana (IC al 95%), mesi	25,8 (20,3, 33,9)	18,1 (14,8, 20,1)

BICR = revisione centrale indipendente in cieco; IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile.
I risultati della PFS provengono dal cut-off dei dati dell'11 agosto 2023, con un follow-up mediano di 22,0 mesi. I risultati di OS, DOR e ORR provengono dal cut-off dei dati del 13 maggio 2024, con un follow-up mediano di 31,3 mesi.

[a] BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

[b] Il p-value è confrontato con un livello di significatività bilaterale di 0,00001. Pertanto i risultati di OS non sono statisticamente significativi secondo l'analisi ad interim più recente.

[c] In base ai soggetti rispondenti confermati.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della PFS in pazienti con NSCLC precedentemente non trattati in base alla valutazione BICR

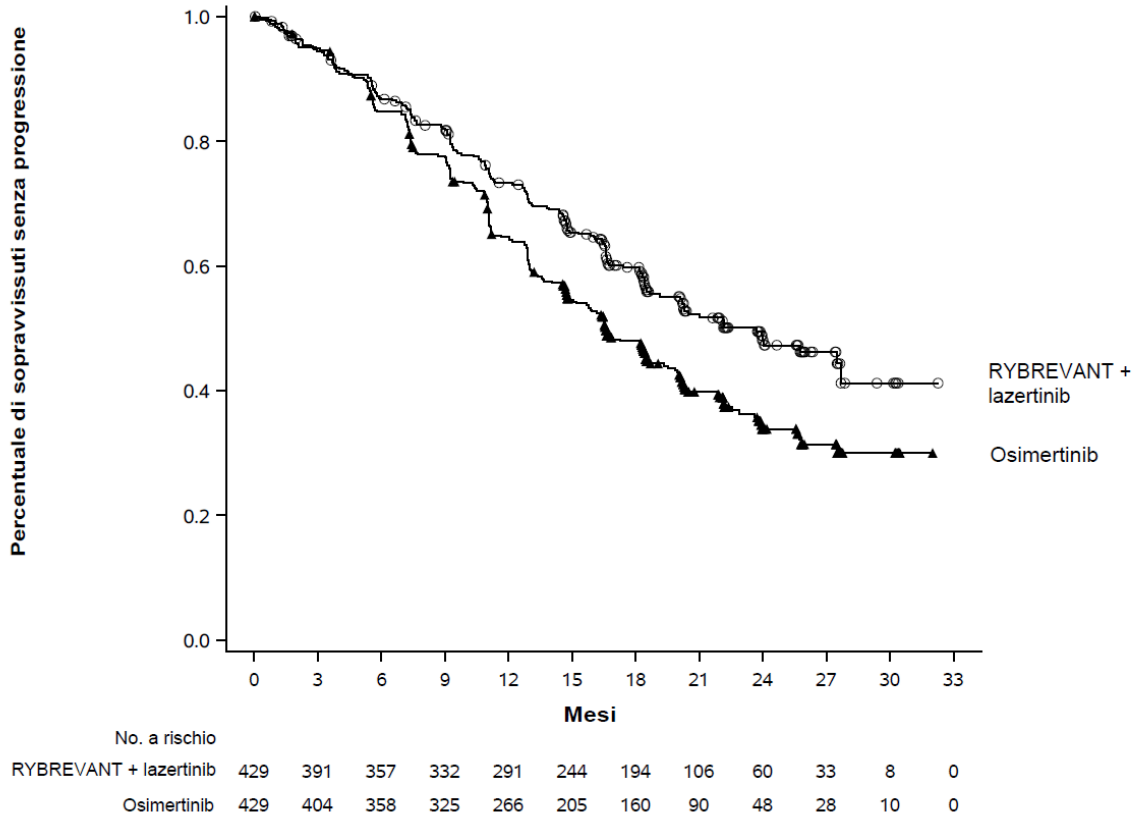
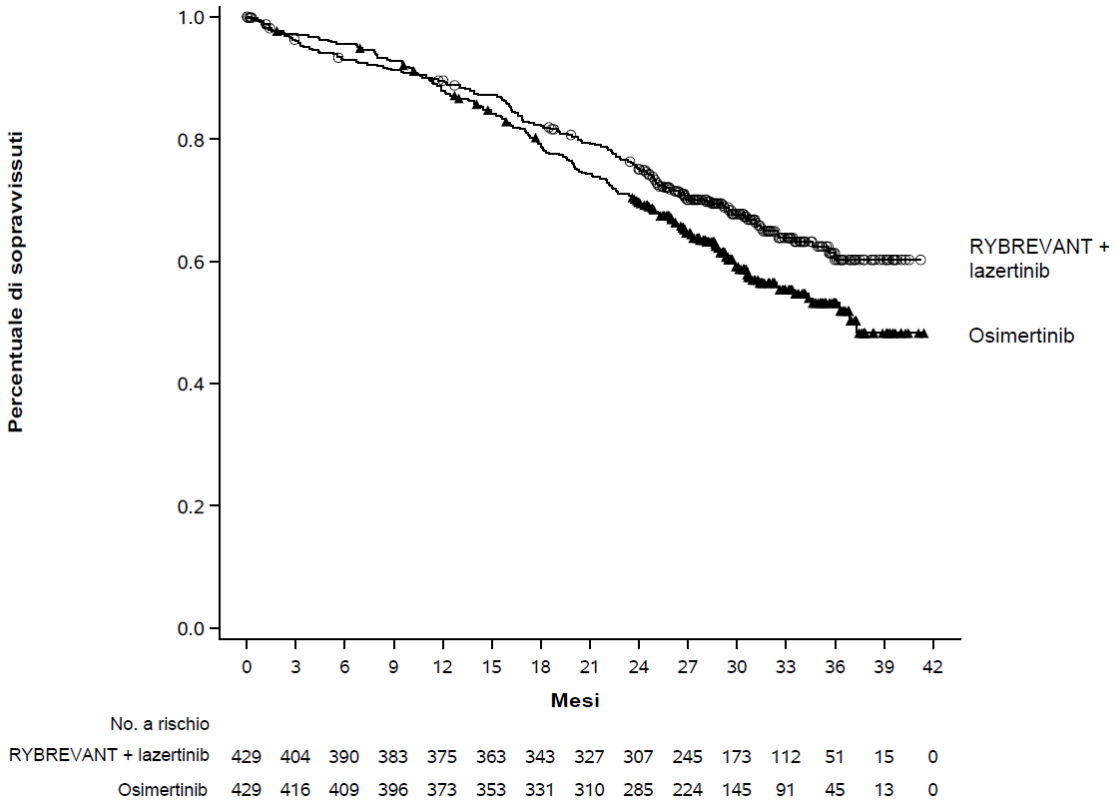


Figura 2. Curva di Kaplan-Meier dell'OS in pazienti con NSCLC precedentemente non trattati



L'ORR e la DOR intracranici valutati dal BICR erano endpoint prespecificati nello studio MARIPOSA. Nel sottogruppo di pazienti con lesioni intracraniche al basale, l'associazione di Rybrevant e lazertinib ha dimostrato un ORR intracranico simile al controllo. Secondo il protocollo, tutti i pazienti nello studio MARIPOSA sono stati sottoposti a RM cerebrali seriali per valutare la risposta intracranica e la durata. I risultati sono riassunti nella Tabella 11.

Tabella 11. ORR e DOR intracranici in base alla valutazione BICR in soggetti con lesioni intracraniche al basale - MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (N=180)	**Osimertinib (N=186)**
Valutazione della risposta tumorale intracranica		
ORR intracranico (CR+PR), % (IC al 95%)	77% (70%, 83%)	77% (70%, 82%)
Risposta completa	63%	59%
DOR intracranica		
Numero di responder	139	144
Mediana, mesi (IC al 95%)	NS (21,4, NS)	24,4 (22,1, 31,2)

IC = intervallo di confidenza
NS = non stimabile
I risultati di ORR e DOR intracranici provengono dal cut-off dei dati del 13 maggio 2024, con un follow-up mediano di 31,3 mesi.

NSCLC precedentemente trattato con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR (MARIPOSA-2)
MARIPOSA-2 è uno studio di fase 3 randomizzato (2:2:1), in aperto, multicentrico, condotto in pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR (il test della mutazione poteva essere eseguito alla

diagnosi di malattia localmente avanzata o metastatica o successivamente. Non è stato necessario ripetere il test al momento dell'entrata nello studio, quando in precedenza era stato stabilito lo stato mutazionale dell'EGFR) dopo fallimento di una precedente terapia comprendente un inibitore della tirosin-chinasi (TKI) dell'EGFR di terza generazione. Nello studio sono stati randomizzati in totale 657 pazienti; di questi, 263 hanno ricevuto carboplatino e pemetrexed (CP); 131 hanno ricevuto Rybrevant in associazione con carboplatino e pemetrexed (Rybrevant-CP). Inoltre, 263 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Rybrevant in associazione con lazertinib, carboplatino e pemetrexed nell'ambito di un braccio separato dello studio. Rybrevant è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 1 400 mg (per pazienti < 80 kg) o 1 750 mg (per pazienti ≥ 80 kg) una volta alla settimana per 4 settimane, successivamente ogni 3 settimane con una dose di 1 750 mg (per pazienti < 80 kg) o 2 100 mg (per pazienti ≥ 80 kg) a partire dalla Settimana 7 fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. Il carboplatino è stato somministrato per via endovenosa all'area sotto la curva concentrazione-tempo di 5 mg/mL al minuto (AUC 5) una volta ogni 3 settimane, per un massimo di 12 settimane. Pemetrexed è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 500 mg/m^2 una volta ogni 3 settimane fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

I pazienti sono stati stratificati in base alla linea di terapia con osimertinib (prima linea o seconda linea), a precedenti metastasi cerebrali (sì o no) e all'etnia asiatica (sì o no).

Nei 394 pazienti randomizzati al braccio Rybrevant-CP o al braccio CP, l'età mediana era di 62 anni (intervallo: da 31 a 85), con il 38% dei pazienti di età ≥ 65 anni; il 60% era di sesso femminile; il 48% era asiatico e il 46% caucasico. Al basale, il performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era 0 (40%) o 1 (60%); il 66% non aveva mai fumato; il 45% aveva una storia di metastasi cerebrali e il 92% aveva un tumore allo stadio IV al momento della diagnosi iniziale.

Rybrevant in associazione con carboplatino e pemetrexed ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival,* PFS) rispetto a carboplatino e pemetrexed, con un HR di 0,48 (IC al 95%: 0,36, 0,64; p<0,0001). Al momento della seconda analisi ad interim dell'OS, con un follow-up mediano di circa 18,6 mesi per Rybrevant-CP e circa 17,8 mesi per CP, l'HR per l'OS è stato di 0,73 (IC al 95%: 0,54, 0,99; p=0,0386). Questo non è stato statisticamente significativo (testato a un livello di significatività prespecificato di 0,0142).

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 12.

Tabella 12. Risultati di efficacia dello studio MARIPOSA-2

	Rybrevant+ carboplatino+ pemetrexed (N=131)	**carboplatino+ pemetrexed (N=263)**
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)[a]		
Numero di eventi (%)	74 (57)	171 (65)
Mediana, mesi (IC al 95%)	6,3 (5,6, 8,4)	4,2 (4,0, 4,4)
HR (IC al 95%); p-value	0,48 (0,36, 0,64); p<0,0001	
Sopravvivenza globale (OS)		
Numero di eventi (%)	65 (50)	143 (54)
Mediana, mesi (IC al 95%)	17,7 (16,0, 22,4)	15,3 (13,7, 16,8)
HR (IC al 95%); p-value[b]	0,73 (0,54, 0,99); p=0,0386	
Tasso di risposta obiettiva[a]		
ORR, % (IC al 95%)	64% (55%, 72%)	36% (30%, 42%)
Odds Ratio (IC al 95%); p-value	3,10 (2,00, 4,80); p<0,0001	
Durata della risposta (DOR)[a]		
Mediana, mesi (IC 95%)	6,90 (5,52, NE)	5,55 (4,17, 9,56)
Pazienti con DOR ≥ 6 mesi	31,9%	20,0%

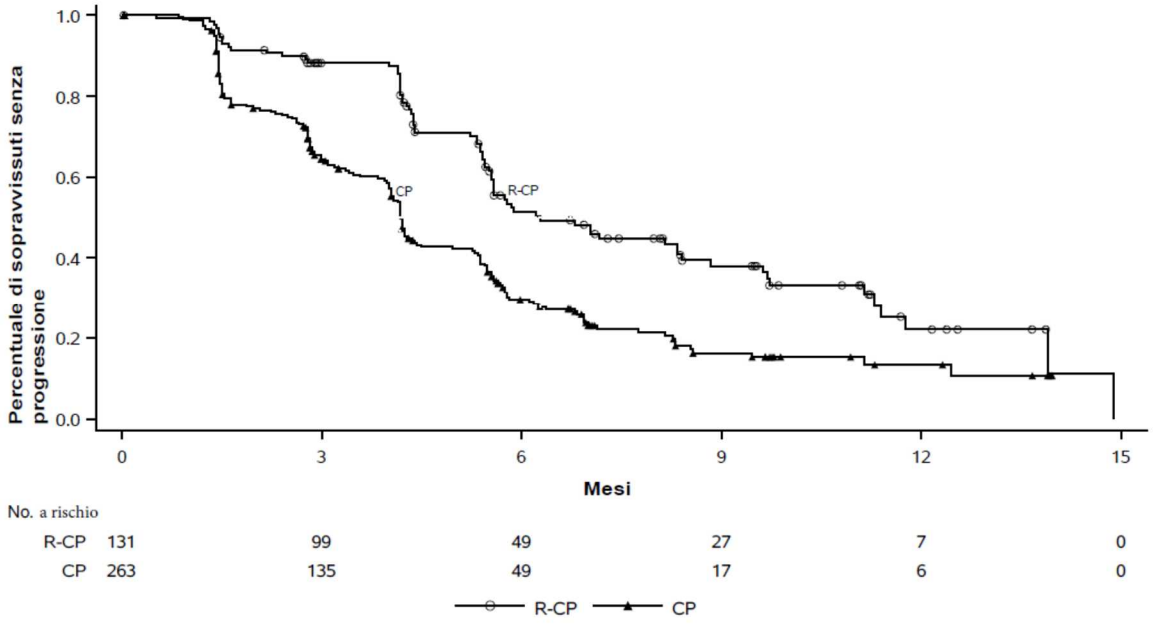
IC=intervallo di confidenza
NS=non stimabile

I risultati di PFS, DOR e tasso di risposta obiettiva (ORR) si riferiscono al cut-off dei dati del 10 luglio 2023, quando sono stati eseguiti i test dell'ipotesi e l'analisi finale per questi endpoint. I risultati di OS si riferiscono al cut-off dei dati del 26 aprile 2024, data della seconda analisi ad interim dell'OS.

[a] Valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR).

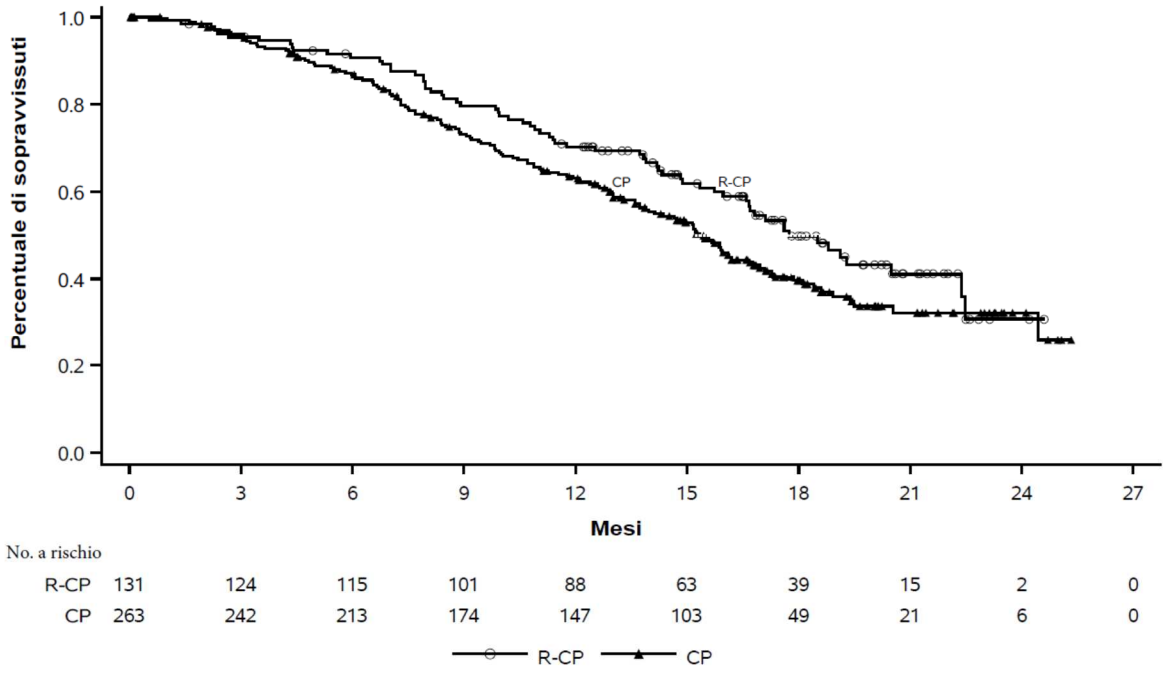
[b] Il p-value è confrontato con un test a due code a un livello di significatività di 0, 0142. Pertanto i risultati di OS non sono significativi a partire della seconda analisi ad interim.

Figura 3. Curva di Kaplan-Meier della PFS in pazienti con NSCLC precedentemente trattati in base alla valutazione BICR



Il beneficio di PFS di Rybrevant CP rispetto a CP è stato coerente in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati, tra cui l'etnia, l'età, il sesso, l'anamnesi relativa al fumo di sigaretta e lo stato delle metastasi al SNC al momento dell'arruolamento nello studio.

Figura 4. Curva di Kaplan-Meier della OS in pazienti con NSCLC precedentemente trattati



Dati di efficacia relativi alle metastasi intracraniche
I pazienti con metastasi intracraniche asintomatiche o precedentemente trattate e stabili erano eleggibili alla randomizzazione nello studio MARIPOSA-2.

Il trattamento con Rybrevant-CP è stato associato a un aumento numerico dell'ORR intracranico (23,3% per Rybrevant-CP rispetto a 16,7% per CP, odds ratio di 1,52; IC al 95% [0,51, 4,50]) e della durata della risposta (*duration of response,* DOR) intracranica (13,3 mesi; IC al 95% [1,4; NE] nel braccio Rybrevant-CP rispetto a 2,2 mesi; IC al 95% [1,4; NE] nel braccio CP). Il follow-up mediano per Rybrevant-CP è stato approssimativamente di 18,6 mesi.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) precedentemente non trattato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 (PAPILLON)
PAPILLON è uno studio di fase 3 randomizzato, in aperto, multicentrico che confronta il trattamento con Rybrevant in associazione con carboplatino e pemetrexed con la sola chemioterapia (carboplatino e pemetrexed) in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico naïve al trattamento con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti dell'EGFR. I campioni di tessuto tumorale (92,2%) e/o di plasma (7,8%) di tutti i 308 pazienti sono stati analizzati localmente per determinare lo stato della mutazione da inserzione nell'esone 20 dell'EGFR utilizzando il sequenziamento di nuova generazione (NGS) nel 55,5% dei pazienti e/o la reazione a catena della polimerasi (PCR) nel 44,5% dei pazienti. Sono stati eseguiti anche test centralizzati utilizzando il test tissutale AmoyDx® LC10, il test Thermo Fisher Oncomine Dx Target e il test al plasma Guardant 360® CDx.

I pazienti con metastasi cerebrali allo screening erano eleggibili a partecipare una volta trattati in modo definitivo, clinicamente stabili, asintomatici e senza trattamento con corticosteroidi per almeno 2 settimane prima della randomizzazione.

Rybrevant è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 1 400 mg (per pazienti < 80 kg) o 1 750 mg (per pazienti ≥ 80 kg) una volta alla settimana per 4 settimane, successivamente ogni 3 settimane con una dose di 1 750 mg (per pazienti < 80 kg) o 2 100 mg (per pazienti ≥ 80 kg) a partire dalla Settimana 7 fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. Il carboplatino è stato somministrato per via endovenosa all'area sotto la curva concentrazione-tempo di 5 mg/mL al minuto (AUC 5) una volta ogni 3 settimane, per un massimo di 12 settimane. Pemetrexed è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 500 mg
/m^2 una volta ogni 3 settimane fino alla progressione della malattia o fino a tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata in base al performance status ECOG (0 o 1), e a precedenti metastasi cerebrali (sì o no). Ai pazienti randomizzati al braccio carboplatino e pemetrexed che avevano confermato la progressione della malattia è stato permesso di passare al braccio di trattamento con Rybrevant in monoterapia. Un totale di 308 soggetti è stato randomizzato (1:1) a Rybrevant in associazione con carboplatino e pemetrexed (N=153) o carboplatino e pemetrexed (N=155). L'età mediana era di 62 anni (intervallo: da 27 a 92), con il 39% dei soggetti di età ≥ 65 anni; il 58% era di sesso femminile; e il 61% era asiatico e il 36% caucasico. Il performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al basale era 0 (35%) o 1 (64%); il 58% non aveva mai fumato; il 23% aveva una storia di metastasi cerebrali e l'84% aveva un tumore allo stadio IV al momento della diagnosi iniziale.

L'endpoint primario per PAPILLON era la PFS valutata dal BICR. Il follow-up mediano è stato di 14,9 (intervallo: da 0,3 a 27,0) mesi.

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 13.

Tabella 13. Risultati di efficacia dello studio PAPILLON

	Rybrevant + carboplatino + pemetrexed (N=153)	**carboplatino + pemetrexed (N=155)**
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) [a]		
Numero di eventi	84 (55%)	132 (85%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	11,4 (9,8, 13,7)	6,7 (5,6, 7,3)
HR (IC al 95%); p-value	0,395 (0,29, 0,52); p<0,0001	
Tasso di risposta obiettiva[a, b]		
ORR,% (IC al 95%)	73% (65%, 80%)	47% (39%, 56%)
Odds ratio (IC al 95%); p-value	3,0 (1,8, 4,8); p<0,0001	
Risposta completa	3,9%	0,7%
Risposta parziale	69%	47%
Sopravvivenza globale (OS)[c]		
Numero di eventi	40	52
OS mediana, mesi (IC al 95%)	NS (28,3, NS)	28,6 (24,4, NS)
HR (IC al 95%); p-value	0,756 (0,50, 1,14); p=0,1825	

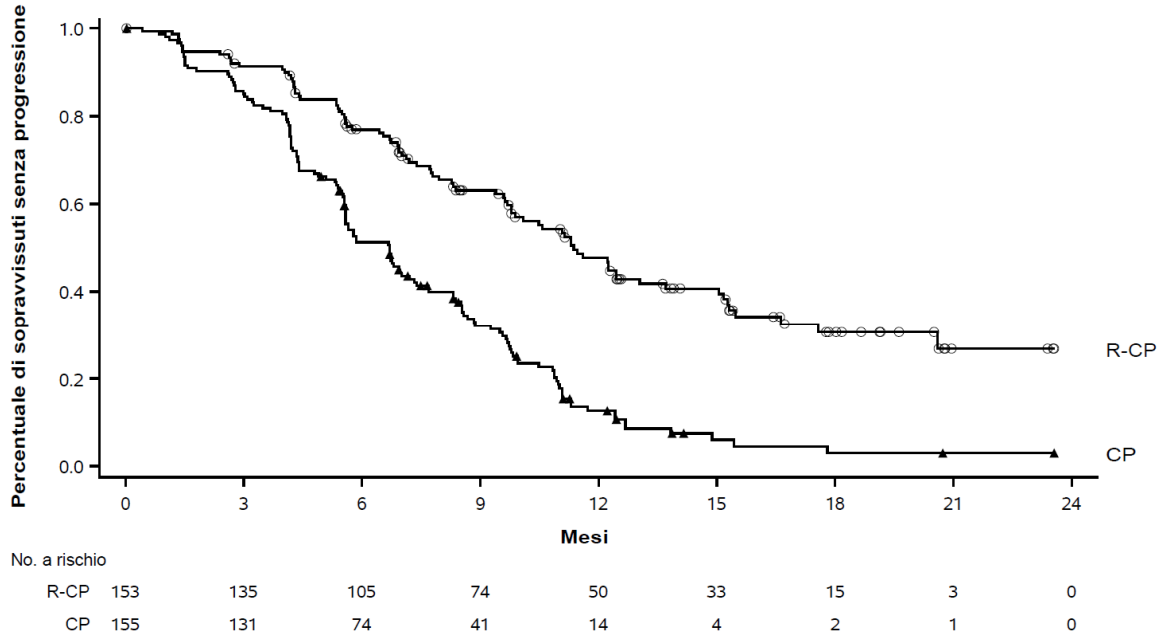
IC = intervallo di confidenza
NS = non stimabile

[a] Revisione centrale indipendente in cieco secondo i criteri RECIST v1.1

[b] Basato sulla stima di Kaplan Meier.

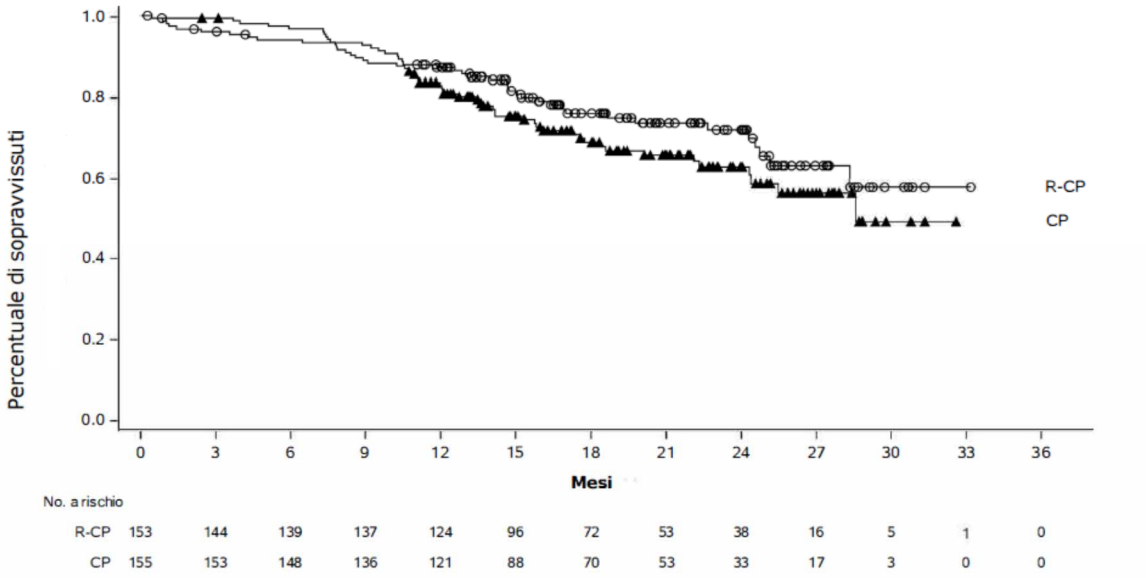
[c] Basata su risultati aggiornati di OS con un follow-up mediano di 20,9 mesi. L'analisi dell'OS non è stata aggiustata per gli effetti potenzialmente confondenti del crossover (78 pazienti [50,3%] nel braccio carboplatino + pemetrexed che hanno ricevuto un successivo trattamento in monoterapia con Rybrevant).

Figura 5. Curva di Kaplan-Meier della PFS in pazienti con NSCLC precedentemente non trattati in base alla valutazione BICR



Il beneficio di PFS di Rybrevant in associazione con carboplatino e pemetrexed rispetto a carboplatino e pemetrexed è stato coerente in tutti i sottogruppi predefiniti di metastasi cerebrali al momento dell'arruolamento nello studio (sì o no), età (< 65 o ≥ 65), sesso (maschio o femmina), etnia (asiatica o non asiatica), peso (< 80 kg o ≥ 80 kg), performance status ECOG (0 o 1) e anamnesi relativa al fumo di sigaretta (sì o no).

Figura 6. Curva di Kaplan-Meier della OS in pazienti con NSCLC precedentemente non trattati in base alla valutazione BICR



Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) precedentemente trattato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 (CHRYSALIS)

CHRYSALIS è uno studio multicentrico, in aperto, multi-coorte condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia di Rybrevant in pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico. L'efficacia è stata valutata in 114 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico che presentavano mutazioni da inserzione nell'esone 20 dell'EGFR, che avevano presentato progressione della malattia durante o dopo la chemioterapia a base di platino e che sono stati sottoposti a un follow-up mediano di 12,5 mesi. I campioni di tessuto tumorale (93%) e/o di plasma (10%) di tutti i pazienti sono stati analizzati localmente al fine di identificare la presenza di una mutazione da inserzione nell'esone 20 dell'EGFR utilizzando il sequenziamento di nuova generazione (*next generation sequencing*-NGS) nel 46% dei pazienti e/o la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction* - PCR) nel 41% dei pazienti. Per il 4% dei pazienti i metodi usati per il test non sono stati specificati. I pazienti con metastasi cerebrali non trattate o con una storia di ILD che ha richiesto un trattamento prolungato con steroidi o altri agenti immunosoppresori durante i 2 anni precedenti non erano eleggibili per lo studio. Rybrevant è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 1 050 mg per i pazienti di peso <80 kg o di 1 400 mg per i pazienti di peso ≥80 kg, una volta alla settimana per 4 settimane, successivamente ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5 fino alla perdita del beneficio clinico o a tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta complessiva (*overall response rate*, ORR) valutata dallo sperimentatore, definita come risposta completa (*complete response*, CR) o risposta parziale (*partial response*, PR) confermate in base ai criteri RECIST v1.1. Inoltre, l'endpoint primario è stato valutato mediante revisione centrale indipendente in cieco (*blinded independent central review*, BICR). Gli endpoint secondari di efficacia includevano la durata della risposta (*duration of response*, DOR).

L'età mediana era di 62 anni (intervallo: 36-84 anni), con il 41% dei pazienti di età ≥65 anni; il 61% era di sesso femminile; il 52% era asiatico e il 37% caucasico. Il numero mediano di terapie precedenti era 2 (intervallo: da 1 a 7 terapie). Al basale, il 29% dei pazienti aveva uno stato di validità secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) di 0 e il 70% uno stato di validità ECOG pari a 1; il 57% non aveva mai fumato; il 100% aveva un tumore allo stadio IV e il 25% aveva ricevuto trattamento precedente per metastasi cerebrali. Le inserzioni nell'esone 20 osservate hanno riguardato 8 diversi residui; quelli più comuni erano A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) e N771 (11%).

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 14.

Tabella 14. Risultati di efficacia dello studio CHRYSALIS

	Valutazione dello sperimentatore (N=114)
Tasso di risposta complessiva (ORR)[a,b] (IC al 95%)	37% (28%, 46%)
Risposta completa	0%
Risposta parziale	37%
Durata della risposta (DOR)	
Mediana[c] (IC al 95%), mesi	12,5 (6,5, 16,1)
Pazienti con DOR ≥6 mesi	64%

IC= Intervallo di confidenza

[a] Risposta confermata

[b] I risultati di ORR e DOR secondo la valutazione dello sperimentatore sono stati coerenti con quelli riportati dalla valutazione del BICR; l'ORR secondo la valutazione del BICR è stata del 43% (34%, 53%), con un tasso di CR del 3% e un tasso di PR del 40%, la DOR mediana secondo la valutazione del BICR è stata di 10,8 mesi (IC al 95%: 6,9, 15,0) e i pazienti con DOR ≥ 6 mesi secondo la valutazione del BICR sono stati il 55%.

[c] Basata sulla stima di Kaplan-Meier.

È stata osservata attività antitumorale nei sottotipi di mutazioni studiate.

Anziani

Non sono state osservate differenze complessive nell'efficacia tra i pazienti di età ≥ 65 anni e i pazienti di età < 65 anni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rybrevant in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sulla base dei dati di Rybrevant in monoterapia, l'area sotto la curva concentrazione-tempo ($AUC_{1\ settimana}$) di amivantamab aumenta proporzionalmente in un intervallo di dose da 350 a 1 750 mg.

Sulla base delle simulazioni del modello farmacocinetico di popolazione, l'$AUC_{1\ settimana}$ è risultata circa 2,8 volte più elevata dopo la quinta dose per il regime posologico ogni 2 settimane e 2,6 volte più elevata dopo la quarta dose per il regime posologico ogni 3 settimane. Le concentrazioni allo stato stazionario di amivantamab sono state raggiunte entro la Settimana 13 sia per il regime posologico ogni 3 settimane che per quello ogni 2 settimane e l'accumulo sistemico è stato di 1,9 volte.

Distribuzione

Sulla base delle stime dei parametri PK individuali di amivantamab nell'analisi farmacocinetica di popolazione, la media geometrica (CV%) del volume totale di distribuzione è 5,12 (27,8%) L, dopo la somministrazione della dose raccomandata di Rybrevant.

Eliminazione

Sulla base delle stime dei parametri PK individuali di amivantamab nell'analisi farmacocinetica di popolazione, la media geometrica (CV%) della clearance lineare (CL) e l'emivita terminale associata alla clearance lineare sono rispettivamente pari a 0,266 (30,4%) L/die e 13,7 (31,9%) giorni.

Popolazioni speciali

Anziani
Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di amivantamab in base all'età (21-88 anni).

Compromissione renale
Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di amivantamab nei pazienti con compromissione renale lieve (60 ≤ clearance della creatinina [CrCl] < 90 mL/min), moderata (29 ≤ CrCl < 60 mL/min) o severa (15 ≤ CrCl < 29 mL/min). I dati nei pazienti con insufficienza renale severa sono limitati (n=1), ma non ci sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose in questi pazienti. L'effetto della malattia renale allo stadio terminale (CrCl < 15 mL/min) sulla farmacocinetica di amivantamab non è noto.

Compromissione epatica
È improbabile che cambiamenti nella funzionalità epatica abbiano alcun effetto sull'eliminazione di amivantamab, poiché le molecole basate sulle IgG1 come amivantamab non sono metabolizzate attraverso le vie epatiche.

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di amivantamab in caso di compromissione epatica lieve [(bilirubina totale ≤ ULN e AST > ULN) o (ULN < bilirubina totale ≤ 1,5 volte ULN)] o moderata (1,5 volte ULN < bilirubina totale ≤ 3 volte ULN e qualsiasi AST). I dati nei pazienti con compromissione epatica moderata sono limitati (n=1), ma non ci sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose in questi pazienti. L'effetto della compromissione epatica severa (bilirubina totale >3 volte ULN) sulla farmacocinetica di amivantamab non è noto.

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica di RYBREVANT non è stata esaminata nei pazienti pediatrici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

Cancerogenicità e mutagenicità
Non sono stati condotti studi sugli animali per stabilire il potenziale cancerogeno di amivantamab. I normali studi di genotossicità e di cancerogenicità non sono generalmente applicabili ai farmaci biologici, perché le proteine di grandi dimensioni non sono in grado di diffondersi nelle cellule e non possono interagire con il DNA o con il materiale cromosomico.

Tossicologia della riproduzione
Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare gli effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo del feto; tuttavia, in base al suo meccanismo d'azione, amivantamab può causare danni al feto o anomalie dello sviluppo. Come riportato in letteratura, la riduzione, l'eliminazione o l'interruzione del signaling dell'EGFR embrio-fetale o materno possono prevenire l'impianto, causare perdita embrio-fetale durante varie fasi della gestazione (attraverso effetti sullo sviluppo placentare), causare anomalie dello sviluppo di vari organi o la morte precoce dei feti che sopravvivono. In modo analogo, il knockout di MET o del suo ligando fattore di crescita degli epatociti (*hepatocyte growth factor*, HGF) è risultato letale per l'embrione a causa di gravi difetti nello sviluppo della placenta, e i feti hanno presentato difetti nello sviluppo dei muscoli in vari organi. È noto che le IgG1 umane attraversano la placenta; pertanto, amivantamab può potenzialmente essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido etilendiamminotetracetico (EDTA), sale bisodico diidrato
L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
L-metionina
Polisorbato 80 (E433)
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto
3 anni

Dopo la diluizione
La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 10 ore a una temperatura compresa tra 15 ºC e 25 °C a luce ambiente. Dal punto di vista microbiologico, eccetto qualora il metodo di diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non sia utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

7 mL di concentrato in un flaconcino di vetro di Tipo 1 con un tappo in materiale elastomerico e sigillo di alluminio con un cappuccio flip-off contenenti 350 mg di amivantamab. Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparare la soluzione per infusione endovenosa utilizzando una tecnica asettica, come di seguito descritto.

Preparazione
- Determinare la dose appropriata e il numero di flaconcini di Rybrevant necessari in base al peso del paziente al basale (vedere paragrafo 4.2). Ogni flaconcino contiene 350 mg di amivantamab.
- Per la posologia ogni 2 settimane, i pazienti < 80 kg ricevono 1 050 mg e per i pazienti ≥80 kg, 1 400 mg una volta alla settimana per un totale di 4 dosi, successivamente ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5.
- Per la posologia ogni 3 settimane, i pazienti < 80 kg ricevono 1 400 mg una volta alla settimana per un totale di 4 dosi, successivamente 1 750 mg ogni 3 settimane a partire dalla Settimana 7, e

per i pazienti ≥ 80 kg, 1 750 mg una volta alla settimana per un totale di 4 dosi, successivamente 2 100 mg ogni 3 settimane a partire dalla Settimana 7.

- Controllare che la soluzione di Rybrevant sia da incolore a giallo pallido. Non usare in presenza di alterazioni del colore o di particelle visibili.
- Prelevare dalla sacca per infusione da 250 mL e quindi eliminare un volume di soluzione di glucosio al 5% o di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) pari al volume necessario di soluzione di Rybrevant da aggiungere (eliminare 7 mL di diluente dalla sacca per infusione per ogni flaconcino). Le sacche per infusione devono essere di polivinilcloruro (PVC), polipropilene (PP), polietilene (PE) o miscela di poliolefine (PP+PE).
- Prelevare 7 mL di Rybrevant da ciascun flaconcino necessario, aggiungendoli quindi alla sacca per infusione. Ogni flaconcino contiene 0,5 mL in eccesso, per garantire che il volume estraibile sia sufficiente. Il volume finale nella sacca per infusione deve essere pari a 250 mL. Eliminare qualsiasi porzione inutilizzata rimanente nel flaconcino.
- Capovolgere delicatamente la sacca per miscelare la soluzione. Non agitare.
- Ispezionare visivamente la soluzione per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione. Non utilizzare la soluzione se sono presenti alterazioni della colorazione o particelle visibili.

Somministrazione

- Somministrare la soluzione diluita mediante infusione endovenosa utilizzando un set per infusione dotato di un regolatore di flusso e di filtro in linea di polieteresulfone (PES) sterile, non pirogenico, a basso legame proteico (diametro dei pori 0,22 o 0,2 micrometri). I set di somministrazione devono essere di poliuretano (PU), polibutadiene (PBD), PVC, PP o PE.
- Il set di somministrazione con filtro deve essere riempito con una soluzione di glucosio al 5% o con una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% prima di iniziare ogni infusione di Rybrevant.
- Non infondere Rybrevant nella stessa linea endovenosa in concomitanza con altri agenti.
- La soluzione diluita deve essere somministrata entro 10 ore (inclusa la durata dell'infusione) a temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C) e a luce ambiente.
- A causa della frequenza di IRR alla prima dose, amivantamab deve essere infuso attraverso una vena periferica alla Settimana 1 e alla Settimana 2; l'infusione attraverso una linea centrale può essere somministrata nelle settimane successive quando il rischio di IRR è inferiore. Vedere le velocità di infusione al paragrafo 4.2.

Smaltimento

Questo medicinale è esclusivamente monouso; l'eventuale medicinale inutilizzato che non venga somministrato entro 10 ore deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1594/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 dicembre 2021
Data del rinnovo più recente: 11 settembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rybrevant 1 600 mg soluzione iniettabile
Rybrevant 2 240 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rybrevant 1 600 mg soluzione iniettabile
Un mL di soluzione iniettabile contiene 160 mg di amivantamab.
Un flaconcino da 10 mL di soluzione iniettabile contiene 1 600 mg di amivantamab.

Rybrevant 2 240 mg soluzione iniettabile
Un mL di soluzione iniettabile contiene 160 mg di amivantamab.Un flaconcino da 14 mL di soluzione iniettabile contiene 2 240 mg di amivantamab.

Amivantamab è un anticorpo bispecifico basato sull'immunoglobulina G1 (IgG1) completamente umano diretto contro i recettori del fattore di crescita dell'epidermide (*epidermal growth factor*, EGF) e della transizione mesenchima-epidermide (*mesenchymal-epidermal transition*, MET), prodotto in una linea cellulare di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese [*Chinese Hamster Ovary*, CHO]) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti:
Un mL di soluzione contiene 0,6 mg di polisorbato 80.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La formulazione sottocutanea di Rybrevant è indicata:
- in associazione con lazertinib per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR.
- in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti dell'EGFR, dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con la formulazione sottocutanea di Rybrevant deve essere iniziato e supervisionato da un medico con esperienza nell'uso di medicinali oncologici.

Prima di iniziare la terapia con la formulazione sottocutanea di Rybrevant, deve essere stabilito lo stato mutazionale dell'EGFR nei campioni di tessuto tumorale o di plasma utilizzando un metodo di analisi validato. Se non viene rilevata alcuna mutazione in un campione di plasma, il tessuto tumorale deve essere testato, se disponibile in quantità e qualità sufficienti, a causa del rischio di risultati falsi negativi utilizzando un test sul plasma. Una volta stabilito lo stato mutazionale dell'EGFR, non è necessario ripetere il test (vedere paragrafo 5.1).

La formulazione sottocutanea di Rybrevant deve essere somministrata da un operatore sanitario con accesso a supporto medico appropriato per gestire le reazioni correlate alla somministrazione in caso si verifichino.

Posologia

Devono essere somministrate premedicazioni per ridurre il rischio di reazioni correlate alla somministrazione con la formulazione sottocutanea di Rybrevant (vedere di seguito "Modifiche della dose" e "Medicinali concomitanti raccomandati").

Le dosi raccomandate della formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib o in monoterapia in base al peso corporeo al basale sono indicate nella Tabella 1.

Tabella 1. Dose raccomandata della formulazione sottocutanea di Rybrevant

Peso corporeo al basale*	**Dose raccomandata**	**Schema posologico**
Inferiore a 80 kg	1 600 mg	• Settimanale (totale di 4 dosi) dalla Settimana 1 alla 4 • Ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5 in poi
Superiore o uguale a 80 kg	2 240 mg	• Settimanale (totale di 4 dosi) dalla Settimana 1 alla 4 • Ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5 in poi

* Non sono necessari aggiustamenti della dose per successive variazioni del peso corporeo.

Quando utilizzato in associazione con lazertinib, si raccomanda di somministrare la formulazione sottocutanea di Rybrevant in qualsiasi momento dopo lazertinib, se viene somministrato lo stesso giorno. Fare riferimento al paragrafo 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di lazertinib per le informazioni sul dosaggio raccomandato.

Durata del trattamento
Si raccomanda di trattare i pazienti con la formulazione sottocutanea di Rybrevant fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Dose mancata
Se una dose della formulazione sottocutanea di Rybrevant viene saltata tra le Settimane da 1 a 4, deve essere somministrata entro 24 ore. Se una dose della formulazione sottocutanea di Rybrevant viene saltata dalla Settimana 5 in poi, deve essere somministrata entro 7 giorni. In caso contrario, la dose saltata non deve essere somministrata e la dose successiva deve essere somministrata secondo lo schema posologico abituale.

Modifiche della dose
La somministrazione deve essere interrotta in caso di reazioni avverse di Grado 3 o 4 fino alla risoluzione della reazione avversa al ≤ Grado 1 o al basale. Se l'interruzione è di 7 giorni o più breve, riprendere la somministrazione alla dose corrente. Se l'interruzione supera i 7 giorni, si raccomanda di riprendere il trattamento a una dose ridotta, come indicato nella Tabella 2. Vedere anche le modifiche specifiche della dose per reazioni avverse specifiche nella Tabella 2 di seguito riportata.

Se utilizzato in associazione con lazertinib, fare riferimento al paragrafo 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di lazertinib per le informazioni sulle modifiche della dose.

Tabella 2. Modifiche della dose raccomandata in caso di reazioni avverse

Dose*	**Dose dopo la 1° interruzione per reazione avversa**	**Dose dopo la 2° interruzione per reazione avversa**	**Dose dopo la 3° interruzione per reazione avversa**
1 600 mg	1 050 mg	700 mg	Interrompere il trattamento con la formulazione sottocutanea di Rybrevant
2 240 mg	1 600 mg	1 050 mg	

* Dose alla quale si è verificata la reazione avversa

Reazioni correlate alla somministrazione
Devono essere somministrate premedicazioni per ridurre il rischio di reazioni correlate alla somministrazione con la formulazione sottocutanea di Rybrevant (vedere "Medicinali concomitanti raccomandati"). Le iniezioni devono essere interrotte al primo segno di reazioni correlate alla somministrazione. Devono essere somministrati medicinali di supporto aggiuntivi (ad es. glucocorticoidi, antistaminici, antipiretici e antiemetici aggiuntivi) come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

- Grado 1-3 (lieve- grave): Al recupero dei sintomi, riprendere le iniezioni della formulazione sottocutanea di Rybrevant. I medicinali concomitanti devono essere somministrati alla dose successiva, compreso desametasone (20 mg) o equivalente (vedere Tabella 3).
- Grado 3 ricorrenti o Grado 4 (potenzialmente pericolose per la vita): interrompere definitivamente Rybrevant.

Eventi tromboembolici venosi (TEV) con l'uso concomitante di lazertinib
Nei pazienti che ricevono la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib somministrare all'inizio del trattamento una profilassi anticoagulante per prevenire gli eventi di TEV. Coerentemente con le linee guida cliniche, i pazienti devono ricevere la somministrazione profilattica di un anticoagulante orale ad azione diretta (*direct acting oral anticoagulant*, DOAC) oppure di un'eparina a basso peso molecolare (*low-molecular weight heparin*, LMWH). L'uso di antagonisti della vitamina K non è raccomandato.

In caso di eventi di TEV associati a instabilità clinica (ad es. insufficienza respiratoria o disfunzione cardiaca), entrambi i medicinali devono essere sospesi fino a quando il paziente non sia clinicamente stabile. Successivamente, entrambi i medicinali possono essere ripresi alla stessa dose. In caso di recidiva nonostante un'adeguata terapia anticoagulante, Rybrevant deve essere interrotto. Il trattamento può continuare con lazertinib alla stessa dose (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni cutanee e ungueali
I pazienti devono essere istruiti a limitare l'esposizione al sole durante e per 2 mesi dopo la terapia con Rybrevant. Per le aree di cute secca si raccomanda una crema emolliente priva di alcol. Per ulteriori informazioni sulla profilassi per le reazioni cutanee e ungueali, vedere il paragrafo 4.4. Se il paziente sviluppa una reazione cutanea o ungueale di Grado 1-2, devono essere avviate cure di supporto; in assenza di miglioramenti dopo 2 settimane, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose in caso di eruzione cutanea persistente di Grado 2 (vedere la Tabella 2). Se il paziente sviluppa una reazione cutanea o ungueale di Grado 3, devono essere avviate cure di supporto e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con la formulazione sottocutanea di Rybrevant fino al miglioramento della reazione avversa. Dopo il miglioramento della reazione cutanea o ungueale a un Grado ≤2, il trattamento con la formulazione sottocutanea di Rybrevant deve essere ripreso a una dose ridotta. Se il paziente sviluppa reazioni cutanee di Grado 4, deve interrompere definitivamente il trattamento con Rybrevant (vedere paragrafo 4.4).

Malattia interstiziale polmonare
La formulazione sottocutanea di Rybrevant deve essere sospesa se si sospetta una malattia polmonare interstiziale (ILD) o reazioni avverse simili all'ILD (polmonite). Se viene confermata la presenza di ILD o reazioni avverse simili all'ILD (ad es. polmonite), il paziente deve interrompere definitivamente il trattamento con Rybrevant (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali concomitanti raccomandati

Prima della dose iniziale (Settimana 1, Giorno 1), devono essere somministrati antistaminici, antipiretici e glucocorticoidi per ridurre il rischio di reazioni correlate alla somministrazione (vedere Tabella 3). Per le dosi successive è necessario somministrare antistaminici e antipiretici. I glucocorticoidi devono essere ripresi dopo interruzioni prolungate. Devono essere somministrati antiemetici, in base alle necessità.

Tabella 3. Schema posologico delle premedicazioni

Premedicazioni	**Dose**	**Via di somministrazione**	**Intervallo di tempo raccomandato prima della somministrazione della formulazione sottocutanea di Rybrevant**
Antistaminici*	Difenidramina (25-50 mg) o equivalente	Endovenosa	15-30 minuti
		Orale	30-60 minuti
Antipiretici*	Paracetamolo/Acetaminofene (650-1 000 mg) o equivalente	Endovenosa	15-30 minuti
		Orale	30-60 minuti
Glucocorticoidi†	Desametasone (20 mg) o equivalente	Endovenosa	45-60 minuti
		Orale	Almeno 60 minuti
Glucocorticoidi‡	Desametasone (10 mg) o equivalente	Endovenosa	45-60 minuti
		Orale	60-90 minuti

* Necessari per tutte le dosi.
† Necessari per la dose iniziale (Settimana 1, Giorno 1) o alla dose successiva in caso di reazione correlata alla somministrazione.
‡ Opzionali per le dosi successive.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di amivantamab nella popolazione pediatrica per il trattamento del NSCLC.

Anziani
Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.8, paragrafo 5.1 e paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi formali su amivantamab in pazienti con compromissione renale. Sulla base delle analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione, non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata. È necessario prestare cautela nei pazienti con compromissione renale severa, in quanto amivantamab non è stato studiato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2). Se il trattamento viene avviato, i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse, con modificazioni della dose in base alle raccomandazioni di cui sopra.

Compromissione epatica
Non sono stati condotti studi formali su amivantamab in pazienti con compromissione epatica. In base alle analisi PK di popolazione, non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con

compromissione epatica lieve. È necessario prestare cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, in quanto amivantamab non è stato studiato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2). Se il trattamento viene avviato, i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse, con modificazioni della dose in base alle raccomandazioni di cui sopra.

Modo di somministrazione

Rybrevant soluzione per iniezione è solo per uso sottocutaneo.

La formulazione sottocutanea di Rybrevant non è destinata alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrata solo mediante iniezione sottocutanea, utilizzando le dosi specificate. Vedere paragrafo 6.6 per istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione.

Iniettare il volume richiesto di formulazione sottocutanea di Rybrevant nel tessuto sottocutaneo dell'addome nell'arco di circa 5 minuti. Non somministrare in altre sedi del corpo in quanto non sono disponibili dati.

Fare una pausa o rallentare la velocità di somministrazione se il paziente avverte dolore. Nel caso in cui il dolore non sia alleviato interrompendo o rallentando la velocità di somministrazione, è possibile scegliere un secondo sito di iniezione sul lato opposto dell'addome per somministrare la dose rimanente.

In caso di somministrazione con un set per infusione sottocutanea, assicurarsi che l'intera dose sia somministrata attraverso il set per infusione. La soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) può essere utilizzata per eliminare il medicinale rimanente attraverso la linea.

Non iniettare in tatuaggi o cicatrici oppure in zone in cui la pelle è arrossata, contusa, dolente, dura, non intatta o entro 5 cm intorno alla zona periombelicale.
I siti di iniezione devono essere alternati per le iniezioni successive.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(i) principio(i) attivo(i) o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate alla somministrazione
Le reazioni correlate alla somministrazione si sono verificate in pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant (vedere paragrafo 4.8).

Prima dell'iniezione iniziale (Settimana 1, Giorno 1), devono essere somministrati antistaminici, antipiretici e glucocorticoidi per ridurre il rischio di reazioni correlate alla somministrazione. Per le dosi successive devono essere somministrati antistaminici e antipiretici.

I pazienti devono essere trattati in un ambiente con adeguato supporto medico per trattare le reazioni correlate alla somministrazione. Al primo segno di reazioni correlate alla somministrazione di qualsiasi severità, le iniezioni devono essere interrotte, se in corso, e i medicinali post-iniezione devono essere somministrati come clinicamente indicato. Dopo la risoluzione dei sintomi, l'iniezione deve essere ripresa. Per le reazioni correlate alla somministrazione di Grado 4 o di Grado 3 ricorrenti, Rybrevant deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

Malattia interstiziale polmonare
Sono state riportate malattia interstiziale polmonare (*interstitial lung disease*, ILD) o reazioni avverse simili all'ILD (ad es. polmonite) nei pazienti trattati con amivantamab, inclusi eventi fatali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per sintomi indicativi di ILD/polmonite (ad es. dispnea, tosse, febbre). Se dovessero insorgere sintomi, il trattamento con Rybrevant deve essere interrotto in attesa che tali sintomi siano indagati. Una sospetta ILD o reazioni avverse simili all'ILD devono essere valutate e deve essere avviato un trattamento adeguato secondo necessità. Il trattamento con Rybrevant deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con ILD confermata o reazioni avverse simili all'ILD (vedere paragrafo 4.2).

Eventi tromboembolici venosi (TEV) con l'uso concomitante di lazertinib
Eventi TEV, tra cui trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP), sono stati segnalati in pazienti trattati con amivantamab (vedere paragrafo 4.8). Sono stati osservati eventi fatali con la formulazione endovenosa di amivantamab.
Coerentemente con le linee guida cliniche, i pazienti devono ricevere la somministrazione profilattica di un anticoagulante orale ad azione diretta (DOAC) o di un'eparina a basso peso molecolare (LMWH). L'uso di antagonisti della vitamina K non è raccomandato.

I segni ed i sintomi di TEV devono essere monitorati. I pazienti con eventi di TEV devono essere trattati con anticoagulanti come clinicamente indicato. Per gli eventi di TEV associati a instabilità clinica, il trattamento deve essere sospeso fino a quando il paziente non sia clinicamente stabile. Successivamente, entrambi i medicinali possono essere ripresi alla stessa dose.

In caso di recidiva nonostante un'adeguata terapia anticoagulante, Rybrevant deve essere interrotto. Il trattamento può continuare con lazertinib alla stessa dose (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee e ungueali
Nei pazienti trattati con amivantamab sono state osservate eruzioni cutanee (compresa dermatite acneiforme), prurito e cute secca (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere istruiti a limitare l'esposizione al sole durante e per 2 mesi dopo la terapia con Rybrevant. È consigliabile l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad ampio spettro UVA/UVB. Per le aree di cute secca sono raccomandate creme emollienti senza alcol. È necessario considerare un approccio profilattico per la prevenzione dell'eruzione cutanea. Questo include la terapia profilattica con un antibiotico orale (ad es. doxiciclina o minociclina, 100 mg due volte al giorno) che inizia il Giorno 1 per le prime 12 settimane di trattamento e, al completamento della terapia antibiotica orale, l'applicazione di una lozione antibiotica topica sul cuoio capelluto (ad es. clindamicina 1%) per i successivi 9 mesi di trattamento. Si deve considerare l'idratazione cutanea non comedogena sul viso e su tutto il corpo (a eccezione del cuoio capelluto) e la soluzione di clorexidina per lavarsi mani e piedi a partire dal Giorno 1 e continuando per i primi 12 mesi di trattamento.

Si raccomanda che le prescrizioni per antibiotici topici e/o orali e corticosteroidi topici siano disponibili al momento della somministrazione iniziale per ridurre al minimo qualsiasi ritardo nella gestione reattiva, qualora si sviluppasse l'eruzione cutanea nonostante il trattamento profilattico. Se si sviluppano reazioni cutanee, devono essere somministrati corticosteroidi per uso topico e antibiotici per uso topico e/o per via orale. In caso di eventi di Grado 3 o di Grado 2 scarsamente tollerati, devono essere somministrati antibiotici sistemici e steroidi per via orale. I pazienti che presentano un'eruzione cutanea severa di aspetto o distribuzione atipici o che non migliora entro 2 settimane devono consultare immediatamente un dermatologo. Il trattamento con Rybrevant deve essere ridotto nel dosaggio, sospeso o interrotto definitivamente in base alla severità (vedere paragrafo 4.2).

E' stata segnalata necrolisi epidermica tossica (*toxic epydermal necrolysis*, TEN). Il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto in caso la TEN sia confermata.

Patologie dell'occhio
Nei pazienti trattati con amivantamab sono state osservate patologie dell'occhio, tra cui cheratite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che presentano un peggioramento di sintomi oculari devono consultare tempestivamente un oculista e devono interrompere l'uso di lenti a contatto fino alla

valutazione dei sintomi. Per le modifiche della dose dovute alle patologie dell'occhio di Grado 3 o 4, vedere paragrafo 4.2.

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio' (vedere paragrafo 6.6).

Contenuto di polisorbato
Questo medicinale contiene 0,6 mg di polisorbato 80 in ogni mL, che è equivalente a 6 mg per flaconcino da 10 mL, o 8,4 mg per flaconcino da 14 ml. I polisorbati possono causare reazioni di ipersensibilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. In quanto anticorpo monoclonale IgG1, è improbabile che l'escrezione renale e il metabolismo mediato dagli enzimi epatici di amivantamab intatto siano le principali vie di eliminazione. Pertanto, non si prevede che variazioni negli enzimi che metabolizzano i farmaci influenzino l'eliminazione di amivantamab. A causa dell'elevata affinità con un epitopo unico su EGFR e MET, non si prevede che amivantamab alteri gli enzimi che metabolizzano i farmaci.

Vaccini
Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e la sicurezza delle vaccinazioni in pazienti che assumono amivantamab. Evitare l'uso di vaccini vivi o vivi attenuati finché i pazienti assumono amivantamab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione
Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento con amivantamab.

Gravidanza
Non esistono dati sull'uomo che permettano di valutare il rischio dell'uso di amivantamab in gravidanza. Non sono stati condotti studi di riproduzione sugli animali per valutare il rischio associato al farmaco. La somministrazione di molecole che inibiscono EGFR e MET in animali in gravidanza ha determinato un aumento dell'incidenza di compromissione dello sviluppo embrio-fetale, letalità embrionale e aborti. Pertanto, in base al suo meccanismo d'azione e ai risultati in modelli animali, amivantamab potrebbe causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza. Amivantamab non deve essere somministrato durante la gravidanza a meno che non si ritenga che il beneficio del trattamento della donna superi i potenziali rischi per il feto. Se una paziente rimanesse incinta mentre assume questo medicinale, deve essere informata del potenziale rischio per il feto (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento
Non è noto se amivantamab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita, per poi ridursi a basse concentrazioni subito dopo. Un rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso durante questo breve periodo subito dopo la nascita, anche se è probabile che le IgG siano degradate nel tratto gastrointestinale del bambino allattato al seno e non assorbite. Deve essere presa una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con amivantamab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Non sono disponibili dati sugli effetti di amivantamab sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati negli studi sugli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rybrevant può alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Vedere il paragrafo 4.8 (ad es. capogiro, stanchezza, compromissione della visione). Se i pazienti sviluppano sintomi correlati al trattamento, comprese reazioni avverse relative alla vista, che influenzano la capacità di concentrazione e di reazione, si raccomanda di non guidare veicoli o utilizzare macchinari fino alla risoluzione di tali effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Rybrevant in monoterapia
Nel set di dati della formulazione endovenosa di Rybrevant in monoterapia (N=380), le reazioni avverse più frequenti di tutti i gradi sono state eruzione cutanea (76%), reazioni correlate all'infusione (67%), tossicità ungueale (47%), ipoalbuminemia (31%), edema (26%), stanchezza (26%), stomatite (24%), nausea (23%) e stipsi (23%). Le reazioni avverse gravi hanno incluso ILD (1,3%), IRR (1,1%) ed eruzione cutanea (1,1%). Il tre % dei pazienti ha interrotto il trattamento con Rybrevant a causa di reazioni avverse. Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state IRR (1,1%), ILD (0,5%) e tossicità ungueale (0,5%).

Tabella delle reazioni avverse
La Tabella 4 riassume le reazioni avverse al farmaco osservate nei pazienti trattati con Rybrevant in monoterapia.

I dati riflettono l'esposizione alla formulazione endovenosa di Rybrevant di 380 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino. I pazienti hanno ricevuto amivantamab 1 050 mg (pazienti di peso <80 kg) o 1 400 mg (pazienti di peso ≥80 kg). L'esposizione mediana ad amivantamab è stata di 4,1 mesi (intervallo: da 0,0 a 39,7 mesi).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000); molto raro (<1/10 000); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate nell'ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Reazioni avverse nei pazienti trattati con Rybrevant in monoterapia (N=380)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA Reazione avversa	**Categoria di frequenza**	**Di qualsiasi Grado (%)**	**Grado 3-4 (%)**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Ipoalbuminemia* (vedere paragrafo 5.1)	Molto comune	31	2†
Appetito ridotto		16	0,5†
Ipocalcemia		10	0,3†
Ipokaliemia	Comune	9	2
Ipomagnesiemia		8	0
Patologie del sistema nervoso			
Capogiro*	Molto comune	13	0,3†
Patologie dell'occhio			
Compromissione della visione*	Comune	3	0
Crescita delle ciglia*		1	0
Altre patologie dell'occhio*		6	0
Cheratite	Non comune	0,5	0

Uveite		0,3	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Malattia interstiziale polmonare*	Comune	3	0,5†
Patologie gastrointestinali			
Diarrea	Molto comune	11	2†
Stomatite*		24	0,5†
Nausea		23	0,5†
Stipsi		23	0
Vomito		12	0,5†
Dolore addominale*	Comune	9	0,8†
Emorroidi		3,7	0
Patologie epatobiliari			
Alanina aminotransferasi aumentata	Molto comune	15	2
Aspartato aminotransferasi aumentata		13	1
Fosfatasi alcalina ematica aumentata		12	0,5†
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea*	Molto comune	76	3†
Tossicità ungueale*		47	2†
Cute secca*		19	0
Prurito		18	0
Necrolisi epidermica tossica	Non comune	0,3	0,3†
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Mialgia	Molto comune	11	0,3†
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Edema*	Molto comune	26	0,8†
Stanchezza*		26	0,8†
Piressia		11	0
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			
Reazione correlata all'infusione	Molto comune	67	2

* Termini raggruppati
† Solo di Grado 3

Rybrevant in associazione con lazertinib
Complessivamente, il profilo di sicurezza della formulazione sottocutanea di Rybrevant era coerente con il profilo di sicurezza stabilito della formulazione endovenosa di Rybrevant, con una minore incidenza di reazioni correlate alla somministrazione e TEV osservati con la formulazione sottocutanea rispetto alla formulazione endovenosa.

Nel set di dati di Rybrevant (formulazioni per via endovenosa o sottocutanea) in associazione con lazertinib (N=752), le reazioni avverse più frequenti di tutti i gradi (≥20% pazienti) sono state eruzione cutanea (87%), tossicità ungueale (67%), ipoalbuminemia (48%), epatotossicità (43%), stomatite (43%), edema (42%), stanchezza (35%), parestesia (29%), stipsi (26%), diarrea (26%), cute secca (25%), appetito ridotto (24%), nausea (24%) e prurito (23%).

Sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra le formulazioni per via endovenosa e sottocutanea, quando somministrate in associazione con lazertinib, per le reazioni correlate alla somministrazione (63% per via endovenosa rispetto al 14% per via sottocutanea) e per il TEV (37% per via endovenosa rispetto all'11% per via sottocutanea).

Sono state segnalate reazioni avverse gravi nel 14% dei pazienti che hanno ricevuto la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib, tra cui ILD (4,2%), TEV (2,7%), epatotossicità (2,1%) e stanchezza (1,5%). Il sette per cento dei pazienti ha interrotto la formulazione sottocutanea di Rybrevant a causa di reazioni avverse. Nei pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib, le reazioni avverse più frequenti di tutti i gradi (≥1% dei pazienti) che hanno portato all'interruzione della formulazione sottocutanea di Rybrevant sono state ILD (3,6%) ed eruzione cutanea (1,5%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse per Rybrevant (sia per formulazione endovenosa o sottocutanea) quando ricevuto in associazione con lazertinib sono riassunte nella Tabella 5.

I dati di sicurezza riportati di seguito riflettono l'esposizione a Rybrevant (sia per formulazione endovenosa o sottocutanea) in associazione con lazertinib in 752 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, compresi 421 pazienti nello studio MARIPOSA, 125 pazienti nelle coorti 1 e 6 dello studio PALOMA-2 e 206 pazienti nel braccio sottocutaneo dello studio PALOMA-3. I pazienti hanno ricevuto Rybrevant (formulazione endovenosa o sottocutanea) fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. La durata mediana del trattamento con amivantamab, complessivamente, per le formulazioni sia per via endovenosa che sottocutanea è stata di 9,9 mesi (intervallo: da 0,1 a 31,4 mesi). La durata mediana del trattamento per la formulazione sottocutanea era di 5,7 mesi (intervallo: da 0,1 a 13,2 mesi), mentre la durata mediana del trattamento per la formulazione endovenosa era di 18,5 mesi (intervallo: da 0,2 a 31,4 mesi).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000); molto raro (<1/10 000); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 5. Reazioni avverse per Rybrevant (sia formulazione endovenosa o sottocutanea) quando ricevuto in associazione con lazertinib (N=752)

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	**Categoria di frequenza**	**Di qualsiasi grado (%)**	**Grado 3-4 (%)**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Ipoalbuminemia*	Molto comune	48	4,5
Appetito ridotto		24	0,8
Ipocalcemia		19	1,2
Ipokaliemia		13	2,7
Ipomagnesiemia	Comune	6	0
Patologie del sistema nervoso			
Parestesia*, [a]	Molto comune	29	1,3
Capogiro*		12	0
Patologie dell'occhio			
Altre patologie dell'occhio*	Molto comune	19	0,5
Compromissione della visione*	Comune	3,6	0
Cheratite		1,7	0,3
Crescita delle ciglia*		1,7	0
Patologie vascolari			
Tromboembolia venosa			
Amivantamab per via endovenosa*, [b]	Molto comune	37	11
Amivantamab per via sottocutanea*, [c]	Molto comune	11	0,9
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Malattia polmonare interstiziale*	Comune	3,6	1,7
Patologie gastrointestinali			
Stomatite*	Molto comune	43	2,0
Stipsi		26	0
Diarrea		26	1,7
Nausea		24	0,8
Vomito		15	0,5
Dolore addominale*		10	0,1
Emorroidi	Comune	8	0,1
Patologie epatobiliari			
Epatotossicità*	Molto comune	43	7

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea*	Molto comune	87	23
Tossicità ungueale*		67	8
Cute secca*		25	0,7
Prurito		23	0,3
Eritrodisestesia palmo-plantare	Comune	3,9	0,1
Orticaria		1,6	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Mialgia	Molto comune	15	0,5
Spasmi muscolari		13	0,4
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Edema*	Molto comune	42	2,7
Stanchezza*		35	3,5
Piressia		11	0
Reazioni in sede di iniezione*[, c, d]	Comune	8	0
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			
Reazioni correlate all'infusione/alla somministrazione			
Amivantamab per via endovenosa[b, e]	Molto comune	63	6
Amivantamab per via sottocutanea[c, f]	Molto comune	14	0,3

* Termini raggruppati.

[a] Applicabile solo a lazertinib.

[b] Frequenza basata solo sullo studio su amivantamab per via endovenosa (MARIPOSA [N=421]).

[c] Frequenza basata solo sugli studi su amivantamab per via sottocutanea (coorti 1 e 6 dello studio PALOMA-2 [N=125] e braccio sottocutaneo dello studio PALOMA-3 [N=206]).

[d] Le reazioni in sede di iniezione sono segni e sintomi locali associati alla modalità di somministrazione sottocutanea.

[e] Le reazioni correlate all'infusione sono segni e sintomi sistemici associati all'infusione endovenosa di amivantamab.

[f] Le reazioni correlate alla somministrazione sono segni e sintomi sistemici associati alla somministrazione sottocutanea di amivantamab.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate alla somministrazione

Complessivamente, le reazioni correlate alla somministrazione si sono verificate nel 14% dei pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib. Nello studio PALOMA-3, sono state segnalate reazioni correlate alla somministrazione nel 13% dei pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib rispetto al 66% dei pazienti trattati con la formulazione endovenosa di Rybrevant in associazione con lazertinib. I segni e sintomi più frequenti di reazioni correlate alla somministrazione includono dispnea, rossore, febbre, brividi, nausea e fastidio al torace. Il tempo mediano all'insorgenza delle reazioni correlate alla prima somministrazione era di 2,1 ore (intervallo: da 0,0 a 176,5 ore). La maggior parte delle reazioni correlate alla somministrazione (98%) era di Grado 1 o 2 come severità.

Reazioni in sede di iniezione

Complessivamente, le reazioni in sede di iniezione si sono verificate nell'8% dei pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib. Tutte le reazioni al sito di iniezione sono state di Grado 1 o 2 come severità. Il sintomo più frequente delle reazioni in sede di iniezione è stato l'eritema.

Malattia interstiziale polmonare

Con l'uso di amivantamab e con altri inibitori dell'EGFR sono state segnalate malattia polmonare interstiziale (ILD) o reazioni avverse simili all'ILD. L'ILD è stata segnalata nel 3,6% dei pazienti trattati con Rybrevant (sia formulazione endovenosa o sottocutanea) in associazione con lazertinib, compresi 2 (0,3%) pazienti con una reazione fatale. I pazienti con anamnesi medica di ILD, tra cui ILD indotta da farmaci o polmonite da radiazioni, sono stati esclusi dagli studi PALOMA-2 e PALOMA-3.

Eventi tromboembolici venosi (TEV) con l'uso concomitante di lazertinib
Eventi di TEV, tra cui trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP), sono stati segnalati nell'11% dei pazienti che hanno ricevuto la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib negli studio PALOMA-2 e PALOMA-3. La maggior parte dei casi era di Grado 1 o 2, con eventi di Grado 3 che si sono verificati in 3 pazienti (0,9%). Inoltre, 269 (81%) di questi 331 pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant hanno assunto la profilassi anticoagulante con un anticoagulante orale diretto o eparina a basso peso molecolare nei primi quattro mesi di trattamento dello studio. Nello studio PALOMA-3, l'incidenza di reazioni di TEV è stata del 9% per i pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib, rispetto al 13% quando trattati con la formulazione endovenosa di Rybrevant in associazione con lazertinib, con tassi simili di uso profilattico di anticoagulanti in entrambi i bracci di trattamento (80% nel braccio sottocutaneo rispetto all'81% nel braccio endovenoso). Per i pazienti che non hanno ricevuto la profilassi anticoagulante, l'incidenza complessiva di TEV è stata del 17% per i pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib con tutte le reazioni di TEV segnalate come reazioni di Grado 1-2 e reazioni di TEV gravi segnalate nel 4,8% di questi pazienti, rispetto a un'incidenza complessiva del 23% per i pazienti trattati con la formulazione endovenosa di Rybrevant in associazione con lazertinib con reazioni di TEV di Grado 3 segnalate nel 10% e reazioni di TEV gravi segnalate nell'8% di questi pazienti.

Reazioni cutanee e ungueali
Eruzione cutanea (compresa dermatite acneiforme), prurito e cute secca si sono verificate in pazienti trattati con Rybrevant (sia formulazione endovenosa o sottocutanea) in associazione con lazertinib. L'eruzione cutanea si è verificata nell'87% dei pazienti, portando all'interruzione di Rybrevant nello 0,7% dei pazienti. La maggior parte dei casi era di Grado 1 o 2, con reazioni di Grado 3 e Grado 4 che si sono verificate rispettivamente nel 23% e nello 0,1% dei pazienti.

Patologie dell'occhio
Le patologie dell'occhio, compresa la cheratite (1,7%), si sono verificate in pazienti trattati con Rybrevant (formulazione endovenosa o sottocutanea). Altre reazioni avverse segnalate includevano crescita delle ciglia, compromissione della visione e altre patologie dell'occhio.

Popolazioni speciali

Anziani
Sono disponibili dati clinici limitati con amivantamab in pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafo 5.1). Non sono state osservate differenze complessive nella sicurezza tra i pazienti di età ≥ 65 anni e i pazienti di età < 65 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono informazioni sul sovradosaggio con la formulazione sottocutanea di Rybrevant e non esiste un antidoto noto specifico per il sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, il trattamento con Rybrevant deve essere interrotto, il paziente deve essere monitorato per eventuali segni o sintomi di eventi avversi e devono essere istituite immediatamente misure generali di supporto fino alla riduzione o alla risoluzione della tossicità clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticorpi monoclonali e coniugato anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FX18.

La formulazione sottocutanea di Rybrevant contiene ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20). rHuPH20 agisce a livello locale e transitorio per degradare lo ialuronano ([HA], un glicoaminoglicano naturalmente presente in tutto il corpo) nella matrice extracellulare dello spazio sottocutaneo clivando il legame tra i due zuccheri (N-acetilglucosamina e acido glucuronico), che compongono HA.

Meccanismo d'azione

Amivantamab è un anticorpo IgG1 bispecifico contro EGFR-MET, completamente umano, a basso fucosio, con attività di indirizzamento delle cellule immunitarie verso i tumori con mutazioni attivanti di EGFR come delezioni nell'esone 19, sostituzione L858R nell'esone 21 e mutazioni da inserzione nell'esone 20. Amivantamab si lega ai domini extracellulari di EGFR e di MET.

Amivantamab interferisce con le funzioni di segnalazione di EGFR e di MET bloccando il legame del ligando e promuovendo la degradazione di EGFR e di MET, prevenendo così la crescita e la progressione del tumore. La presenza di EGFR e MET sulla superficie delle cellule tumorali consente inoltre di rendere tali cellule un bersaglio per la distruzione da parte delle cellule immunitarie effettrici come le cellule natural killer e i macrofagi, mediante meccanismi rispettivamente di citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) e trogocitosi.

Effetti farmacodinamici

Dopo la prima dose completa della formulazione sottocutanea di Rybrevant, le concentrazioni sieriche medie di EGFR e MET si sono ridotte notevolmente e sono rimaste soppresse per la durata del trattamento per tutte le dosi studiate.

Albumina
La formulazione sottocutanea di Rybrevant riduce la concentrazione sierica di albumina, un effetto farmacodinamico dell'inibizione di MET, normalmente durante le prime 8 settimane (vedere paragrafo 4.8); successivamente, la concentrazione di albumina si è stabilizzata durante il rimanente trattamento con amivantamab.

Esperienza clinica della formulazione sottocutanea di Rybrevant

L'efficacia della formulazione sottocutanea di Rybrevant in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione dell'EGFR si basa sul raggiungimento di un'esposizione PK non inferiore ad amivantamab per via endovenosa nello studio di non inferiorità PALOMA-3 (vedere paragrafo 5.2). Lo studio ha dimostrato un'efficacia di amivantamab somministrato per via sottocutanea non inferiore a quella endovenosa in associazione con lazertinib in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione dell'EGFR la cui malattia è progredita durante o dopo il trattamento con osimertinib e chemioterapia a base di platino.

Esperienza clinica della formulazione endovenosa di Rybrevant

NSCLC precedentemente non trattato con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) è uno studio di fase 3 randomizzato, in aperto, con controllo attivo, multicentrico che valuta l'efficacia e la sicurezza della formulazione endovenosa di Rybrevant in associazione con lazertinib rispetto a osimertinib in monoterapia come trattamento di prima linea di pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione di EGFR non idonei alla

terapia curativa. I campioni dei pazienti dovevano presentare una delle due mutazioni comuni di EGFR (delezione nell'esone 19 o mutazione di sostituzione L858R nell'esone 21), come identificato mediante analisi locali. I campioni di tessuto tumorale (94%) e/o plasma (6%) di tutti i pazienti sono stati esaminati localmente per determinare lo stato della delezione nell'esone 19 e/o di mutazione di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR utilizzando la reazione a catena della polimerasi (PCR) nel 65% dei pazienti e il sequenziamento di nuova generazione (NGS) nel 35% dei pazienti.

Un totale di 1 074 pazienti è stato randomizzato (2:2:1) a ricevere la formulazione endovenosa di Rybrevant in associazione con lazertinib, osimertinib in monoterapia o lazertinib in monoterapia fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. La formulazione endovenosa di Rybrevant è stata somministrata per via endovenosa alla dose di 1 050 mg (per i pazienti < 80 kg) o 1 400 mg (per i pazienti ≥ 80 kg) una volta alla settimana per 4 settimane, successivamente ogni 2 settimane a partire dalla settimana 5. Lazertinib è stato somministrato a 240 mg per via orale una volta al giorno. Osimertinib è stato somministrato a una dose di 80 mg per via orale una volta al giorno. La randomizzazione è stata stratificata per tipo di mutazione EGFR (delezione nell'esone 19 o L858R nell'esone 21), etnia (asiatica o non asiatica) e anamnesi di metastasi cerebrali (sì o no).

I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano bilanciati tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di 63 anni (intervallo: 25-88), con il 45% dei pazienti ≥ 65 anni; il 62% era di sesso femminile, il 59% era asiatico e il 38% era bianco. Il performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al basale era 0 (34%) o 1 (66%); il 69% non aveva mai fumato; il 41% presentava precedenti metastasi cerebrali; e il 90% presentava un tumore allo stadio IV alla diagnosi iniziale. Per quanto riguarda lo stato mutazionale dell'EGFR, il 60% era costituito da delezioni nell'esone 19 e il 40% era costituito da mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21.

La formulazione endovenosa di Rybrevant in associazione con lazertinib ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) in base alla valutazione BICR.

Con un follow-up mediano di circa 31 mesi, il rapporto di rischio (HR) aggiornato dell'OS era 0,77 (IC al 95%: 0,61, 0,96; p=0,0185). Ciò non era statisticamente significativo rispetto a un livello di significatività bilaterale di 0,00001.

Tabella 6. Risultati di efficacia dello studio MARIPOSA

	Formulazione endovenosa di Rybrevant + lazertinib (N=429)	**Osimertinib (N=429)**
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)[a]		
Numero di eventi	192 (45%)	252 (59%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	23,7 (19,1, 27,7)	16,6 (14,8, 18,5)
Rapporto di rischio (IC al 95%); p-value	0,70 (0,58, 0,85); p=0,0002	
Sopravvivenza globale (OS)		
Numero di eventi	142 (33%)	177 (41%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NS (NS, NS)	37,3 (32,5, NS)
Rapporto di rischio (IC al 95%); p-value[b]	0,77 (0,61, 0,96); p=0,0185	
Tasso di risposta obiettiva (ORR)[a,c]		
ORR % (IC al 95%)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Durata della risposta (*duration of response,* DOR)[a,c]		
Mediana (IC al 95%), mesi	25,8 (20,3, 33,9)	18,1 (14,8, 20,1)

BICR = revisione centrale indipendente in cieco; IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile.
I risultati della PFS provengono dal cut-off dei dati dell'11 agosto 2023, con un follow-up mediano di 22,0 mesi. I risultati di OS, DOR e ORR provengono dal cut-off dei dati del 13 maggio 2024, con un follow-up mediano di 31,3 mesi.

[a] BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

[b] Il p-value è confrontato con un livello di significatività bilaterale di 0,00001. Pertanto i risultati di OS non sono statisticamente significativi secondo l'analisi ad interim più recente.

[c] In base ai soggetti rispondenti confermati.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della PFS in pazienti con NSCLC precedentemente non trattati in base alla valutazione BICR

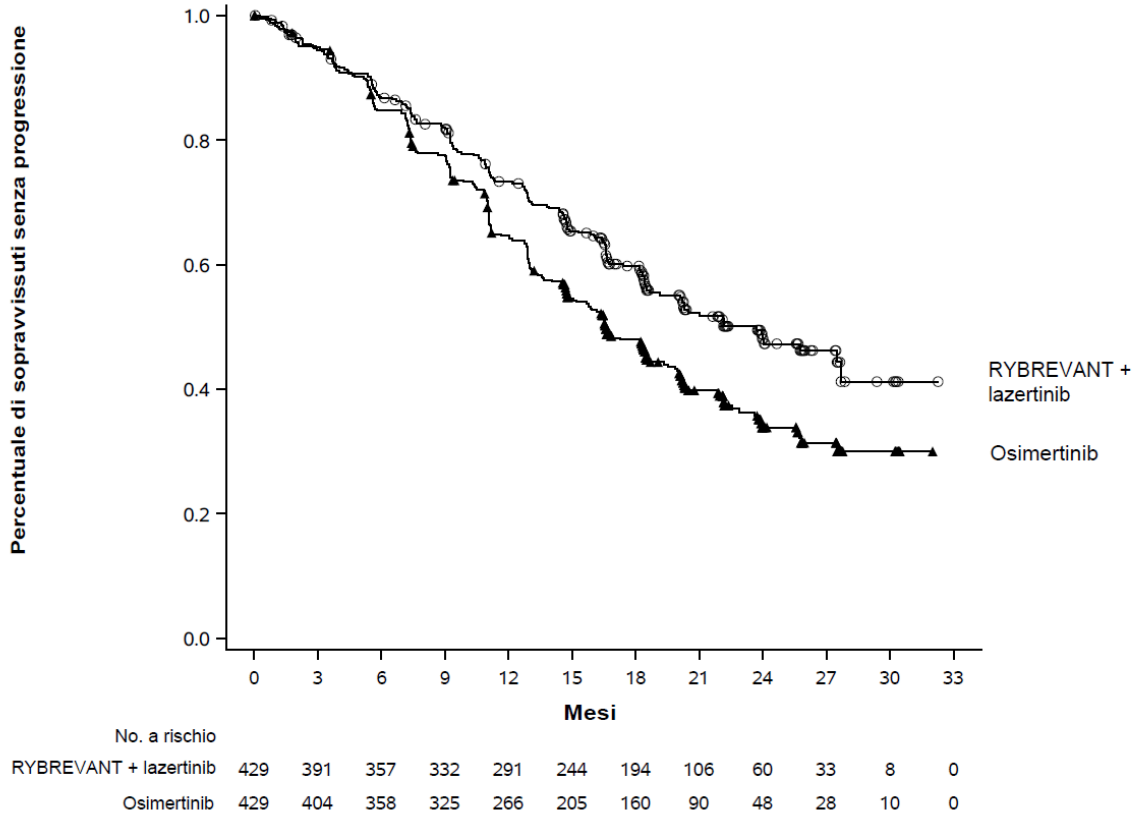
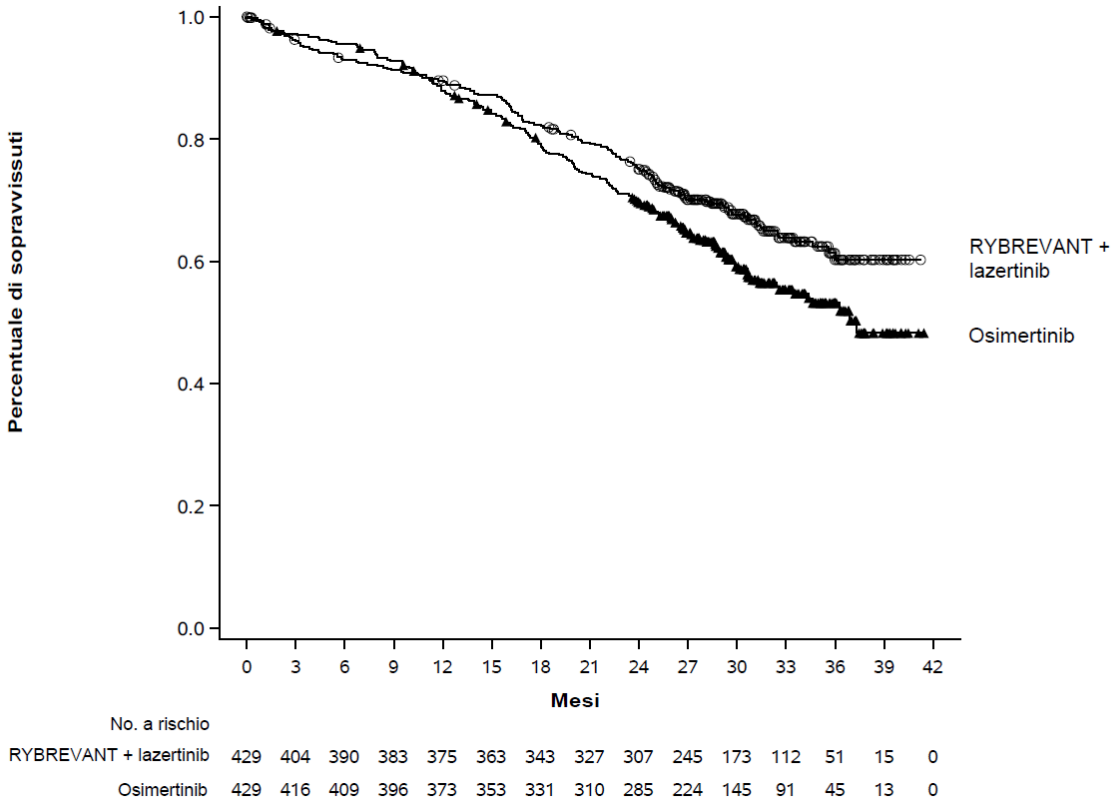


Figura 2. Curva di Kaplan-Meier dell'OS in pazienti con NSCLC precedentemente non trattati



L'ORR e la DOR intracranici valutati dal BICR erano endpoint prespecificati nello studio MARIPOSA. Nel sottogruppo di pazienti con lesioni intracraniche al basale, l'associazione della formulazione endovenosa di Rybrevant e lazertinib ha dimostrato un ORR intracranico simile al controllo. Secondo il protocollo, tutti i pazienti nello studio MARIPOSA sono stati sottoposti a RM cerebrali seriali per valutare la risposta intracranica e la durata. I risultati sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7. ORR e DOR intracranici in base alla valutazione BICR in soggetti con lesioni intracraniche al basale - MARIPOSA

	Formulazione endovenosa di Rybrevant + lazertinib (N=180)	**Osimertinib (N=186)**
Valutazione della risposta tumorale intracranica		
ORR intracranico (CR+PR), % (IC al 95%)	77% (70%, 83%)	77% (70%, 82%)
Risposta completa	63%	59%
DOR intracranica		
Numero di responder	139	144
Mediana, mesi (IC al 95%)	NS (21,4, NS)	24,4 (22,1, 31,2)

IC = intervallo di confidenza
NS = non stimabile
I risultati di ORR e DOR intracranici provengono dal cut-off dei dati del 13 maggio 2024, con un follow-up mediano di 31,3 mesi.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) precedentemente trattato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 (CHRYSALIS)

CHRYSALIS è uno studio multicentrico, in aperto, multi-coorte condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia della formulazione endovenosa di Rybrevant in pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico. L'efficacia è stata valutata in 114 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico che presentavano mutazioni da inserzione nell'esone 20 dell'EGFR, che avevano presentato progressione della malattia durante o dopo la chemioterapia a base di platino, e con un follow-up mediano di 12,5 mesi. I campioni di tessuto tumorale (93%) e/o di plasma (10%) di tutti i pazienti sono stati analizzati localmente al fine di identificare la presenza di una mutazione da inserzione nell'esone 20 dell'EGFR utilizzando il sequenziamento di nuova generazione (*next generation sequencing*-NGS) nel 46% dei pazienti e/o la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction* - PCR) nel 41% dei pazienti. Per il 4% dei pazienti i metodi usati per il test non sono stati specificati. I pazienti con metastasi cerebrali non trattate o con una storia di ILD che ha richiesto un trattamento prolungato con steroidi o altri agenti immunosoppresori durante i 2 anni precedenti non erano eleggibili per lo studio. La formulazione endovenosa di Rybrevant è stata somministrata per via endovenosa alla dose di 1 050 mg per i pazienti di peso <80 kg o di 1 400 mg per i pazienti di peso ≥80 kg, una volta alla settimana per 4 settimane, successivamente ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5 fino alla perdita del beneficio clinico o a tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta complessiva (*overall response rate*, ORR) valutata dallo sperimentatore, definita come risposta completa (*complete response*, CR) o risposta parziale (*partial response*, PR) confermate in base ai criteri RECIST v1.1. Inoltre, l'endpoint primario è stato valutato mediante revisione centrale indipendente in cieco (*blinded independent central review*, BICR). Gli endpoint secondari di efficacia includevano la durata della risposta (*duration of response*, DOR).

L'età mediana era di 62 anni (intervallo: 36-84), con il 41% dei pazienti di età ≥65 anni; il 61% era di sesso femminile; il 52% era asiatico e il 37% caucasico. Il numero mediano di terapie precedenti era 2 (intervallo: da 1 a 7 terapie). Al basale, il 29% dei pazienti aveva uno stato di validità secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) di 0 e il 70% uno stato di validità ECOG pari a 1; il 57% non aveva mai fumato; il 100% aveva un tumore allo stadio IV e il 25% aveva ricevuto trattamento precedente per metastasi cerebrali. Le inserzioni nell'esone 20 osservate hanno riguardato 8 diversi residui; quelli più comuni erano A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) e N771 (11%).

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 8.

Tabella 8. Risultati di efficacia dello studio CHRYSALIS

	Valutazione dello sperimentatore (N=114)
Tasso di risposta complessiva (ORR)[a,b] (IC al 95%)	37% (28%, 46%)
Risposta completa	0%
Risposta parziale	37%
Durata della risposta (DOR)	
Mediana[c] (IC al 95%), mesi	12,5 (6,5, 16,1)
Pazienti con DOR ≥6 mesi	64%

IC= Intervallo di confidenza

[a] Risposta confermata

[b] I risultati di ORR e DOR secondo la valutazione dello sperimentatore sono stati coerenti con quelli riportati dalla valutazione del BICR; l'ORR secondo la valutazione del BICR è stata del 43% (34%, 53%), con un tasso di CR del 3% e un tasso di PR del 40%, la DOR mediana secondo la valutazione del BICR è stata di 10,8 mesi (IC al 95%: 6,9, 15,0) e i pazienti con DOR ≥ 6 mesi secondo la valutazione del BICR sono stati il 55%.

[c] Basata sulla stima di Kaplan-Meier.

È stata osservata attività antitumorale nei sottotipi di mutazioni studiate.

Immunogenicità
Gli anticorpi anti-farmaco (ADA) non sono stati osservati comunemente dopo il trattamento con la formulazione sottocutanea di Rybrevant. Non è stata osservata alcuna evidenza di un impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza. Tra i 389 partecipanti che hanno ricevuto la formulazione sottocutanea di Rybrevant in monoterapia o come parte della terapia di combinazione, 37 partecipanti (10%) sono risultati positivi agli anticorpi emergenti dal trattamento contro rHuPH20. L'immunogenicità di rHuPH20 osservata in questi partecipanti non ha avuto alcun impatto sulla farmacocinetica di amivantamab.

Anziani

Non sono state osservate differenze complessive nell'efficacia tra i pazienti di età ≥ 65 anni e i pazienti di età < 65 anni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rybrevant in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il NSCLC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea, la media geometrica (CV%) della biodisponibilità di amivantamab è del 66,6% (14,9%) con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione massima di 3 giorni, in base alle stime dei parametri PK individuali di amivantamab per i partecipanti che ricevono la somministrazione sottocutanea nell'analisi PK di popolazione.

Per il regime posologico sottocutaneo ogni 2 settimane, la media geometrica (CV%) della concentrazione di valle massima di amivantamab dopo la 4ª dose settimanale era di 335 µg/mL (32,7%). L'$AUC_{1\ settimana}$ media è aumentata di 3,5 volte dalla prima dose al Ciclo 2 Giorno 1. La concentrazione a valle massima di amivantamab dopo la somministrazione sottocutanea in monoterapia e in associazione con lazertinib è tipicamente osservata alla fine della somministrazione settimanale (Ciclo 2 Giorno 1). La concentrazione allo stato stazionario di amivantamab viene raggiunta all'incirca entro la Settimana 13. La media geometrica (CV%) della concentrazione di valle allo stato stazionario di amivantamab al Ciclo 4 Giorno 1 era di 206 µg/mL (39,1%).

La Tabella 9 elenca la media geometrica (CV%) delle concentrazioni di valle massime osservate (C_{valle} al Ciclo 2 Giorno 1) e dell'area sotto la curva concentrazione-tempo ($AUC_{Giorno\ 1\text{-}15}$) al Ciclo 2 dopo le dosi raccomandate di amivantamab somministrato per via sottocutanea ed endovenosa in pazienti con NSCLC. Questi endpoint PK erano la base per la dimostrazione della non inferiorità che supporta il bridging endovenoso-sottocutaneo.

Tabella 9. Riepilogo dei parametri di farmacocinetica sierica di amivantamab in pazienti con NSCLC (studio PALOMA-3)

Parametro	Formulazione sottocutanea di Rybrevant 1 600 mg (2 240 mg per peso corporeo ≥80 kg)	Formulazione endovenosa di Rybrevant 1 050 mg (1 400 mg per peso corporeo ≥80 kg)
	Media geometrica (CV%)	
C_{valle} (µg/mL) al Ciclo 2 Giorno 1	335 (32,7%)	293 (31,7%)
$AUC_{(Giorno\ 1\text{-}15)}$ (µg/mL) al Ciclo 2	135861 (30,7%)	131704 (24,0%)

Distribuzione

In base alle stime dei parametri PK individuali di amivantamab per i partecipanti che ricevono la somministrazione sottocutanea nell'analisi PK di popolazione, la media geometrica (CV%) del volume totale di distribuzione per amivantamab somministrato per via sottocutanea è di 5,69 L (23,8%).

Eliminazione

Sulla base delle stime dei parametri PK individuali di amivantamab per i partecipanti che ricevono la somministrazione sottocutanea nell'analisi PK di popolazione, la media geometrica stimata (CV%) della clearance (CL) lineare e l'emivita terminale associata sono rispettivamente di 0,224 L/giorno (26,0%) e 18,8 giorni (34,3%).

Popolazioni speciali

Anziani
Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di amivantamab in base all'età (21-88 anni).

Compromissione renale
Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di amivantamab nei pazienti con compromissione renale lieve (60 ≤ clearance della creatinina [CrCl] < 90 mL/min), moderata (29 ≤ CrCl < 60 mL/min) o severa (15 ≤ CrCl < 29 mL/min). I dati nei pazienti con insufficienza renale severa sono limitati (n=1), ma non ci sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose in questi pazienti. L'effetto della malattia renale allo stadio terminale (CrCl < 15 mL/min) sulla farmacocinetica di amivantamab non è noto.

Compromissione epatica
È improbabile che cambiamenti nella funzionalità epatica abbiano alcun effetto sull'eliminazione di amivantamab, poiché le molecole basate sulle IgG1 come amivantamab non sono metabolizzate attraverso le vie epatiche.

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di amivantamab in caso di compromissione epatica lieve [(bilirubina totale ≤ ULN e AST > ULN) o (ULN < bilirubina totale ≤ 1,5 volte ULN)] o moderata (1,5 volte ULN < bilirubina totale ≤ 3 volte ULN e qualsiasi AST). I dati nei pazienti con compromissione epatica moderata sono limitati (n=1), ma non ci sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose in questi pazienti. L'effetto della compromissione epatica severa (bilirubina totale >3 volte ULN) sulla farmacocinetica di amivantamab non è noto.

Popolazione pediatrica
La PK di amivantamab nei pazienti pediatrici non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

Cancerogenicità e mutagenicità
Non sono stati condotti studi sugli animali per stabilire il potenziale cancerogeno di amivantamab. I normali studi di genotossicità e di cancerogenicità non sono generalmente applicabili ai farmaci biologici, perché le proteine di grandi dimensioni non sono in grado di diffondersi nelle cellule e non possono interagire con il DNA o con il materiale cromosomico.

Tossicologia della riproduzione
Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare gli effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo del feto; tuttavia, in base al suo meccanismo d'azione, amivantamab può causare danni al feto o

anomalie dello sviluppo. Come riportato in letteratura, la riduzione, l'eliminazione o l'interruzione del signaling dell'EGFR embrio-fetale o materno possono prevenire l'impianto, causare perdita embrio-fetale durante varie fasi della gestazione (attraverso effetti sullo sviluppo placentare), causare anomalie dello sviluppo di vari organi o la morte precoce dei feti che sopravvivono. In modo analogo, il knockout di MET o del suo ligando fattore di crescita degli epatociti (*hepatocyte growth factor*, HGF) è risultato letale per l'embrione a causa di gravi difetti nello sviluppo della placenta, e i feti hanno presentato difetti nello sviluppo dei muscoli in vari organi. È noto che le IgG1 umane attraversano la placenta; pertanto, amivantamab può potenzialmente essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)
EDTA sale bisodico diidrato
Acido acetico glaciale
L-metionina
Polisorbato 80 (E433)
Sodio acetato triidrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto
2 anni

Siringa preparata
La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata fino a 24 ore a una temperatura compresa tra 2 ºC e 8 °C seguita da un massimo di 24 ore a una temperatura compresa tra 15 ºC e 30 °C. Dal punto di vista microbiologico, eccetto qualora il metodo di preparazione della dose precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non sia utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la preparazione della siringa, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mL di soluzione in un flaconcino di vetro di Tipo 1 con un tappo in materiale elastomerico e sigillo di alluminio con un cappuccio flip-off contenente 1 600 mg di amivantamab. Confezione da 1 flaconcino.

14 mL di soluzione in un flaconcino di vetro di Tipo 1 con un tappo in materiale elastomerico e sigillo di alluminio con un cappuccio flip-off contenente 2 240 mg di amivantamab. Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La formulazione sottocutanea di Rybrevant è esclusivamente monouso ed è pronta per l'uso.

La soluzione iniettabile deve essere preparata utilizzando una tecnica asettica come segue:

Preparazione
- Determinare la dose richiesta e l'appropriato flaconcino della formulazione sottocutanea di Rybrevant necessario in base al peso del paziente al basale (vedere paragrafo 4.2).
- I pazienti di peso <80 kg ricevono 1 600 mg e per i pazienti di peso ≥80 kg, 2 240 mg a settimana dalla Settimana 1 alla 4 e successivamente ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5 in poi.
- Rimuovere il flaconcino appropriato della formulazione sottocutanea appropriata di Rybrevant dalla conservazione in frigorifero (tra 2 °C e 8 °C).
- Controllare che la soluzione di Rybrevant sia da incolore a giallo pallido. Non utilizzare in presenza di particelle opache, alterazioni del colore o altre particelle estranee.
- Stabilizzare la formulazione sottocutanea di Rybrevant a temperatura ambiente (tra 15 °C e 30 °C) per almeno 15 minuti. Non riscaldare la formulazione sottocutanea di Rybrevant in alcun altro modo. Non agitare.
- Aspirare il volume richiesto per l'iniezione della formulazione sottocutanea di Rybrevant dal flaconcino in una siringa di dimensioni appropriate usando un ago di trasferimento. Le siringhe più piccole richiedono meno forza durante la preparazione e la somministrazione.
- La formulazione sottocutanea Rybrevant è compatibile con aghi per iniezione in acciaio inossidabile, siringhe in polipropilene e policarbonato e set per infusione sottocutanea in polietilene, poliuretano e polivinilcloruro. Se necessario, è possibile utilizzare anche una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per il lavaggio di un set per infusione.
- Sostituire l'ago di trasferimento con gli accessori appropriati per il trasporto o la somministrazione. Si raccomanda l'uso di un ago da 21G a 23G o di un set per infusione per garantire la facilità di somministrazione.

Conservazione della siringa preparata
La siringa preparata deve essere utilizzata immediatamente. Se la somministrazione immediata non è possibile, conservare la siringa preparata refrigerata a 2-8 °C per un massimo di 24 ore, seguita da una temperatura ambiente compresa tra 15 °C e 30 °C per un massimo di 24 ore. La siringa preparata deve essere smaltita se conservata in frigorifero per più di 24 ore o per più di 24 ore a temperatura ambiente. Se conservata in frigorifero, la soluzione deve raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione.

Smaltimento
Questo medicinale è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1594/002
EU/1/21/1594/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 dicembre 2021
Data del rinnovo più recente: 11 settembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irlanda

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rybrevant 350 mg concentrato per soluzione per infusione
amivantamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 7 mL contiene 350 mg di amivantamab (50 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido etilendiamminotetraacetico (EDTA), L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, polisorbato 80, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1594/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rybrevant 350 mg concentrato sterile
amivantamab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

7 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rybrevant 1 600 mg soluzione iniettabile
amivantamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 10 mL contiene 1 600 mg di amivantamab (160 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), EDTA sale bisodico diidrato, acido acetico glaciale, L-metionina, polisorbato 80, sodio acetato triidrato, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 600 mg/10 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1594/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rybrevant 1 600 mg soluzione iniettabile
amivantamab
Uso sottocutaneo
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 600 mg/10 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rybrevant 2 240 mg soluzione iniettabile
amivantamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 14 mL contiene 2 240 mg di amivantamab (160 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), EDTA sale bisodico diidrato, acido acetico glaciale, L-metionina, polisorbato 80, sodio acetato triidrato, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
2 240 mg/14 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1594/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rybrevant 2 240 mg soluzione iniettabile
amivantamab
Uso sottocutaneo
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 240 mg/14 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Rybrevant 350 mg concentrato per soluzione per infusione
amivantamab

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rybrevant e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rybrevant
3. Come viene somministrato Rybrevant
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rybrevant
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rybrevant e a cosa serve

Cos'è Rybrevant
Rybrevant è un farmaco antitumorale. Contiene il principio attivo "amivantamab", che è un anticorpo (un tipo di proteina) progettato per riconoscere e legarsi a bersagli specifici nell'organismo.

A cosa serve Rybrevant
Rybrevant è usato negli adulti affetti da un tipo di tumore del polmone chiamato "carcinoma polmonare non a piccole a cellule". Viene utilizzato quando il tumore si è diffuso in altre parti dell'organismo e ha subito alcune modificazioni in un gene chiamato "EGFR".
Rybrevant può esser prescritto:
- come primo medicinale per il trattamento del tumore in associazione con lazertinib.
- in associazione con la chemioterapia dopo fallimento di una precedente terapia comprendente un inibitore della tirosin-chinasi (TKI) dell'EGFR.
- come primo medicinale per il trattamento del tumore in associazione con la chemioterapia, oppure
- quando la chemioterapia non è più efficace contro il tumore.

Come agisce Rybrevant
Il principio attivo di Rybrevant, amivantamab, ha come bersaglio due proteine presenti sulle cellule tumorali:
- il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) e
- il fattore di transizione mesenchima-epitelio (MET).

Questo medicinale agisce legandosi a tali proteine. In questo modo può aiutare a rallentare o a fermare la crescita del tumore polmonare. Può anche aiutare a ridurre le dimensioni del tumore.

Rybrevant può essere somministrato in associazione con altri medicinali antitumorali. È importante leggere anche i fogli illustrativi di questi altri medicinali. In caso di eventuali domande su questi medicinali, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rybrevant

Non usi Rybrevant
- se è allergico ad amivantamab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non usi questo medicinale se quanto sopra la riguarda. Se non è sicuro, si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere il medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Rybrevant se:
- ha sofferto di infiammazione dei polmoni (una condizione chiamata "malattia interstiziale polmonare" o "polmonite").

Informi immediatamente il medico o l'infermiere mentre assume questo medicinale se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati (vedere paragrafo 4 per maggiori informazioni):
- Qualsiasi effetto indesiderato mentre il medicinale viene infuso in vena.
- Improvvisa difficoltà a respirare, tosse o febbre, che possono indicare infiammazione dei polmoni. La patologia può essere potenzialmente letale, pertanto gli operatori sanitari la monitoreranno per la comparsa di potenziali sintomi.
- Quando usato con un altro medicinale chiamato lazertinib; possono verificarsi effetti indesiderati potenzialmente letali (dovuti a coaguli di sangue nelle vene). Il medico le darà medicinali aggiuntivi per aiutare a prevenire la formazione di coaguli di sangue nel corso del trattamento e la monitorerà per la comparsa di potenziali sintomi.
- Problemi alla pelle. Per ridurre il rischio di problemi alla pelle, evitare l'esposizione alla luce solare, indossare abiti protettivi, applicare una crema solare e usare regolarmente creme idratanti su pelle e unghie durante l'assunzione del medicinale. Sarà necessario continuare ad adottare queste misure per 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il medico può raccomandare di iniziare la terapia con uno o più medicinali per prevenire i problemi alla pelle, può trattarla con uno o più medicinali o mandarla a fare una visita da uno specialista della pelle (dermatologo) se dovesse presentare reazioni cutanee durante il trattamento.
- Problemi agli occhi. Se nota problemi alla vista o dolore agli occhi si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere. Se usa lenti a contatto e sviluppa qualunque nuovo sintomo agli occhi, interrompa l'uso delle lenti a contatto e informi immediatamente il medico.

Bambini e adolescenti
Non somministrare questo farmaco a bambini o giovani di età inferiore a 18 anni, perché non è noto se il medicinale è sicuro ed efficace in questa fascia di età.

Altri medicinali e Rybrevant
Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Misure contraccettive
- Se è in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Rybrevant e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Gravidanza
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico o all'infermiere prima di usare questo medicinale.
- È possibile che questo medicinale possa recare danno al nascituro. Se dovesse rimanere incinta durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico o l'infermiere. Lei e il medico deciderete se il beneficio del medicinale sia superiore al rischio per il nascituro.

Allattamento
Non è noto se Rybrevant sia escreto nel latte materno. Chieda consiglio al medico prima che il medicinale le venga somministrato. Lei e il medico deciderete se il beneficio dell'allattamento con latte materno sia superiore al rischio per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Se avverte stanchezza, capogiri o se gli occhi sono irritati o la visione viene alterata dopo aver assunto Rybrevant, non guidi veicoli o usi macchinari.

Rybrevant contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'. Tuttavia, prima che Rybrevant le venga somministrato, potrebbe essere miscelato con una soluzione che contiene sodio. Parli con il suo medico se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sale.

Rybrevant contiene polisorbato
Questo medicinale contiene 0,6 mg di polisorbato 80 per mL, equivalente a 4,2 mg per flaconcino da 7 mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato Rybrevant

Quantità somministrata
La dose corretta di Rybrevant viene calcolata dal medico. La dose di questo medicinale dipende dal suo peso corporeo all'inizio della terapia. Sarà trattato con Rybrevant una volta ogni 2 o 3 settimane in base al trattamento che il medico deciderà per Lei.

La dose raccomandata di Rybrevant ogni 2 settimane è:
- 1 050 mg se il peso è inferiore a 80 kg;
- 1 400 mg se il peso è superiore o uguale a 80 kg.

La dose raccomandata di Rybrevant ogni 3 settimane è:
- 1 400 per le prime 4 dosi e 1 750 mg per le dosi successive se pesa meno di 80 kg.
- 1 750 mg per le prime 4 dosi e 2 100 mg per le dosi successive se il suo peso è maggiore o uguale a 80 kg.

Come viene somministrato il medicinale
Questo medicinale viene somministrato da un medico o da un infermiere. Viene somministrato mediante flebo ("infusione endovenosa") nell'arco di alcune ore.

Rybrevant viene somministrato come segue:
- una volta alla settimana per le prime 4 settimane
- quindi una volta ogni 2 settimane a partire dalla settimana 5 o una volta ogni 3 settimane a partire dalla settimana 7, per tutto il tempo in cui continua a ottenere un beneficio dal trattamento.

Nella prima settimana il medico le somministrerà la dose di Rybrevant suddivisa in due giorni.

Medicinali somministrati durante il trattamento con Rybrevant
Prima di ogni infusione di Rybrevant, riceverà dei medicinali che aiutano a ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione. Questi possono includere:
- medicinali per una reazione allergica (antistaminici)
- medicinali per l'infiammazione (corticosteroidi)
- medicinali per la febbre (come paracetamolo).

Potrebbe anche ricevere altri medicinali in base agli eventuali sintomi che potrebbe sviluppare.

Se le viene somministrato più Rybrevant di quanto dovuto
Questo medicinale verrà somministrato da un medico o da un infermiere. Nell'improbabile eventualità che le venga somministrata una quantità eccessiva (sovradosaggio), il medico la terrà sotto controllo per verificare se si manifestano effetti indesiderati.

Se dimentica un appuntamento per ricevere Rybrevant
È molto importante recarsi a tutti gli appuntamenti. Se salta un appuntamento, ne fissi un altro il prima possibile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota i seguenti effetti indesiderati gravi:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- Segni di una reazione all'infusione-come brividi, sensazione di affanno, sensazione di malessere (nausea, vampate, fastidio al torace e vomito mentre il medicinale viene somministrato. Questi effetti possono verificarsi specialmente con la prima dose. Il medico può somministrare altri medicinali oppure l'infusione potrebbe essere rallentata o interrotta.
- Quando somministrato con un altro medicinale chiamato 'lazertinib', si può formare un coagulo di sangue nelle vene, specialmente nei polmoni o nelle gambe. I segni possono includere dolore toracico acuto, respiro affannoso, respirazione accelerata, dolore alle gambe e gonfiore delle braccia o delle gambe.
- Problemi alla pelle, come eruzione cutanea (compresa acne), pelle infetta attorno alle unghie, pelle secca, prurito, dolore e arrossamento. Informi il medico se i problemi della pelle o delle unghie peggiorano.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- Problemi agli occhi, come occhio secco, gonfiore della palpebra, prurito agli occhi, problemi alla vista, crescita delle ciglia.
- Segni di un'infiammazione dei polmoni, come improvvisa difficoltà a respirare, tosse o febbre. I danni possono diventare permanenti ("malattia interstiziale polmonare"). Se dovesse presentare questo effetto indesiderato, il medico potrebbe interrompere il trattamento con Rybrevant.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- cornea (parte anteriore dell'occhio) infiammata
- infiammazione all'interno dell'occhio che può alterare la vista
- eruzione cutanea potenzialmente letale con vesciche e desquamazione della maggior parte del corpo (necrolisi epidermica tossica).

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati negli studi clinici con Rybrevant in associazione con lazertinib:

Altri effetti indesiderati
Informi il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- problemi alle unghie
- basso livello della proteina "albumina" nel sangue
- gonfiore causato dall'accumulo di liquidi nell'organismo

- afte in bocca
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato nel sangue
- danno ai nervi che può causare formicolio, intorpidimento, dolore o perdita della sensazione di dolore
- sensazione di estrema stanchezza
- stipsi
- diarrea
- calo di appetito
- basso livello di calcio nel sangue
- sensazione di malessere (nausea)
- spasmi muscolari
- basso livello di potassio nel sangue
- capogiri
- dolori muscolari
- vomito
- febbre
- mal di stomaco

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- emorroidi
- arrossamento, gonfiore, desquamazione o dolorabilità, soprattutto a livello delle mani o dei piedi (eritrodisestesia palmo-plantare)
- basso livello di magnesio nel sangue
- eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati negli studi clinici con Rybrevant somministrato da solo:

Altri effetti indesiderati
Informi il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- basso livello della proteina ‘albumina’ nel sangue
- gonfiore causato dall’accumulo di liquidi nell’organismo
- sensazione di estrema stanchezza
- afte in bocca
- stipsi o diarrea
- calo di appetito
- aumento del livello dell’enzima del fegato ‘alanina aminotransferasi’ nel sangue, un possibile segno di problemi al fegato
- aumento del livello dell’enzima ‘aspartato aminotransferasi’ nel sangue, un possibile segno di problemi al fegato
- capogiri
- aumento del livello dell’enzima ‘fosfatasi alcalina’ nel sangue
- dolori muscolari
- febbre
- basso livello di calcio nel sangue

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- mal di stomaco
- basso livello di potassio nel sangue
- basso livello di magnesio nel sangue
- emorroidi

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati negli studi clinici con Rybrevant in associazione con la chemioterapia:

Altri effetti indesiderati
Informi il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- basso numero di un tipo di globuli bianchi (neutropenia)
- basso numero di piastrine (cellule che contribuiscono alla coagulazione)
- coagulo di sangue nelle vene
- sensazione di estrema stanchezza
- nausea
- afte in bocca
- stipsi
- gonfiore causato dall'accumulo di liquidi nell'organismo
- calo di appetito
- basso livello della proteina 'albumina' nel sangue
- aumento del livello dell'enzima del fegato 'alanina aminotransferasi' nel sangue, un possibile segno di problemi al fegato
- aumento del livello dell'enzima 'aspartato aminotransferasi' nel sangue, un possibile segno di problemi al fegato
- vomito
- basso livello di potassio nel sangue
- diarrea
- febbre
- basso livello di magnesio nel sangue
- basso livello di calcio nel sangue

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- aumento del livello dell'enzima 'fosfatasi alcalina' nel sangue
- mal di stomaco
- capogiri
- emorroidi
- dolori muscolari

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rybrevant

Rybrevant sarà conservato presso l'ospedale o la clinica.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 10 ore a una temperatura compresa fra 15 ºC e 25 °C a luce ambiente. Dal punto di vista microbiologico, eccetto qualora il metodo di diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rybrevant
- Il principio attivo è amivantamab. Un mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di amivantamab. Un flaconcino da 7 mL di concentrato contiene 350 mg di amivantamab.
- Gli altri componenti sono acido etilendiamminotetraacetico (EDTA), L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, polisorbato 80, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Rybrevant e contenuto della confezione
Rybrevant è un concentrato per soluzione per infusione ed è un liquido da incolore a giallo pallido. Questo medicinale è disponibile in una confezione contenente 1 flaconcino di vetro con 7 mL di concentrato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Produttore
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati di seguito.

Preparare la soluzione per infusione endovenosa utilizzando una tecnica asettica, come di seguito descritto:

Preparazione

- Determinare la dose appropriata e il numero di flaconcini di Rybrevant necessari in base al peso del paziente al basale. Ogni flaconcino di Rybrevant contiene 350 mg di amivantamab.
- Per la posologia ogni 2 settimane, i pazienti < 80 kg ricevono 1 050 mg e per i pazienti ≥ 80 kg, 1 400 mg una volta alla settimana per un totale di 4 dosi, successivamente ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5.
- Per la posologia ogni 3 settimane, i pazienti < 80 kg ricevono 1 400 mg una volta a settimana per un totale di 4 dosi, successivamente 1 750 mg ogni 3 settimane a partire dalla Settimana 7, e per i pazienti ≥ 80 kg, 1 750 mg una volta a settimana per un totale di 4 dosi, successivamente 2 100 mg ogni 3 settimane a partire dalla Settimana 7.
- Controllare che la soluzione di Rybrevant sia da incolore a giallo pallido. Non usare in presenza di alterazioni del colore o di particelle visibili.
- Prelevare dalla sacca per infusione da 250 mL e quindi eliminare un volume di soluzione di glucosio al 5% o di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0.9%) pari al volume necessario di soluzione di Rybrevant da aggiungere (eliminare 7 mL di diluente dalla sacca per infusione per ogni flaconcino). Le sacche per infusione devono essere di polivinilcloruro (PVC), polipropilene (PP), polietilene (PE) o miscela di poliolefine (PP+PE).
- Prelevare 7 mL di Rybrevant da ciascun flaconcino necessario, aggiungendoli quindi alla sacca per infusione. Ogni flaconcino contiene 0,5 mL in eccesso, per garantire che il volume estraibile sia sufficiente. Il volume finale nella sacca per infusione deve essere pari a 250 mL. Eliminare qualsiasi porzione inutilizzata rimanente nel flaconcino.
- Capovolgere delicatamente la sacca per miscelare la soluzione. Non agitare.
- Ispezionare visivamente la soluzione per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione. Non utilizzare la soluzione se sono presenti alterazioni della colorazione o particelle visibili.

Somministrazione

- Somministrare la soluzione diluita mediante infusione endovenosa utilizzando un set per infusione dotato di un regolatore di flusso e di filtro in linea di polieteresulfone (PES), sterile, non pirogenico, a basso legame proteico (diametro dei pori 0,22 o 0,2 micrometri). I set di somministrazione devono essere di poliuretano (PU), polibutadiene (PBD), PVC, PP o PE.
- Il set di somministrazione con filtro **deve** essere riempito con una soluzione di glucosio al 5% o con una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% prima di iniziare ogni infusione di Rybrevant.
- Non infondere Rybrevant nella stessa linea endovenosa in concomitanza con altri agenti.
- La soluzione diluita deve essere somministrata entro 10 ore (inclusa la durata dell'infusione) a temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C) e a luce ambiente.
- A causa della frequenza di IRR alla prima dose, amivantamab deve essere infuso attraverso una vena periferica alla Settimana 1 e alla Settimana 2; l'infusione attraverso una linea centrale può essere somministrata nelle settimane successive quando il rischio di IRR è inferiore.

Smaltimento

Questo medicinale è esclusivamente monouso; l'eventuale medicinale inutilizzato che non venga somministrato entro 10 ore deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Rybrevant 1 600 mg soluzione iniettabile
Rybrevant 2 240 mg soluzione iniettabile
amivantamab

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rybrevant e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rybrevant
3. Come viene somministrato Rybrevant
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rybrevant
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rybrevant e a cosa serve

Cos'è Rybrevant
Rybrevant è un farmaco antitumorale. Contiene il principio attivo "amivantamab", che è un anticorpo (un tipo di proteina) progettato per riconoscere e legarsi a bersagli specifici nell'organismo.

A cosa serve Rybrevant
Rybrevant è usato negli adulti affetti da un tipo di tumore del polmone chiamato "carcinoma polmonare non a piccole a cellule". Viene utilizzato quando il tumore si è diffuso in altre parti dell'organismo e ha subito alcune modificazioni in un gene chiamato "EGFR".

Rybrevant può essere prescritto:
- come primo medicinale per il trattamento del tumore in associazione con lazertinib, oppure
- quando la chemioterapia non è più efficace contro il tumore.

Come agisce Rybrevant
Il principio attivo di Rybrevant, amivantamab, ha come bersaglio due proteine presenti sulle cellule tumorali:
- il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) e
- il fattore di transizione mesenchima-epitelio (MET).

Questo medicinale agisce legandosi a tali proteine. In questo modo può aiutare a rallentare o a fermare la crescita del tumore polmonare. Può anche aiutare a ridurre le dimensioni del tumore.

Rybrevant può essere somministrato in associazione con altri medicinali antitumorali. È importante leggere anche i fogli illustrativi di questi altri medicinali. In caso di eventuali domande su questi medicinali, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rybrevant

Non usi Rybrevant
- se è allergico ad amivantamab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non usi questo medicinale se quanto sopra la riguarda. Se non è sicuro, si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere il medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Rybrevant se:
- ha sofferto di infiammazione dei polmoni (una condizione chiamata "malattia interstiziale polmonare" o "polmonite").

Informi immediatamente il medico o l'infermiere mentre assume questo medicinale se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati (vedere paragrafo 4 per maggiori informazioni):
- Qualsiasi effetto indesiderato mentre il medicinale viene iniettato.
- Improvvisa difficoltà a respirare, tosse o febbre, che possono indicare infiammazione dei polmoni. La patologia può essere potenzialmente letale, pertanto gli operatori sanitari la monitoreranno per la comparsa di potenziali sintomi.
- Quando usato con un altro medicinale chiamato lazertinib; possono verificarsi effetti indesiderati potenzialmente letali (dovuti a coaguli di sangue nelle vene). Il medico le darà medicinali aggiuntivi per aiutare a prevenire la formazione di coaguli di sangue nel corso del trattamento e la monitorerà per la comparsa di potenziali sintomi.
- Problemi alla pelle. Per ridurre il rischio di problemi alla pelle, evitare l'esposizione alla luce solare, indossare abiti protettivi, applicare una crema solare e usare regolarmente creme idratanti su pelle e unghie durante l'assunzione del medicinale. Sarà necessario continuare ad adottare queste misure per 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il medico può raccomandare di iniziare la terapia con uno o più medicinali per prevenire i problemi alla pelle, può trattarla con uno o più medicinali o mandarla a fare una visita da uno specialista della pelle (dermatologo) se dovesse presentare reazioni cutanee durante il trattamento.
- Problemi agli occhi. Se nota problemi alla vista o dolore agli occhi si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere. Se usa lenti a contatto e sviluppa qualunque nuovo sintomo agli occhi, interrompa l'uso delle lenti a contatto e informi immediatamente il medico.

Bambini e adolescenti
Non somministrare questo medicinale a bambini o giovani di età inferiore a 18 anni, perché non è noto se il medicinale è sicuro ed efficace in questa fascia di età.

Altri medicinali e Rybrevant
Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Misure contraccettive
- Se è in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Rybrevant e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Gravidanza
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico o all'infermiere prima di usare questo medicinale.
- È possibile che questo medicinale possa recare danno al nascituro. Se dovesse rimanere incinta durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico o l'infermiere. Lei e il medico deciderete se il beneficio del medicinale sia superiore al rischio per il nascituro.

Allattamento
Non è noto se Rybrevant sia escreto nel latte materno. Chieda consiglio al medico prima che il medicinale le venga somministrato. Lei e il medico deciderete se il beneficio dell'allattamento con latte materno sia superiore al rischio per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Se avverte stanchezza, capogiri o se gli occhi sono irritati o la visione viene alterata dopo aver assunto Rybrevant, non guidi veicoli o usi macchinari.

Rybrevant contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Rybrevant contiene polisorbato
Questo medicinale contiene 0,6 mg di polisorbato 80 per mL, equivalente a 6 mg per flaconcino da 10 mL o a 8,4 mg per flaconcino da 14 mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato Rybrevant

Quantità somministrata
La dose corretta di Rybrevant viene calcolata dal medico. La dose di questo medicinale dipende dal suo peso corporeo all'inizio della terapia.

La dose raccomandata di Rybrevant è:
- 1 600 mg se il peso è inferiore a 80 kg.
- 2 240 mg se il peso è superiore o uguale a 80 kg.

Come viene somministrato il medicinale
Rybrevant le sarà somministrato da un medico o un infermiere mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) nell'arco di circa 5 minuti. Viene somministrato nella zona dello stomaco (addome), non in altre parti del corpo, e non nelle zone dell'addome in cui la pelle è arrossata, contusa, dolente, dura o in cui sono presenti tatuaggi o cicatrici.

Se avverte dolore durante l'iniezione, il medico o l'infermiere possono interrompere l'iniezione e somministrarLe l'iniezione rimanente in un'altra zona dell'addome.

Rybrevant viene somministrato come segue:
- una volta alla settimana per le prime 4 settimane
- quindi una volta ogni 2 settimane a partire dalla settimana 5, per tutto il tempo in cui continua a ottenere un beneficio dal trattamento.

Medicinali somministrati durante il trattamento con Rybrevant
Prima di ogni iniezione di Rybrevant, riceverà dei medicinali che aiutano a ridurre il rischio di reazioni correlate alla somministrazione. Questi possono includere:
- medicinali per una reazione allergica (antistaminici)
- medicinali per l'infiammazione (corticosteroidi)
- medicinali per la febbre (come paracetamolo).

Può anche ricevere altri medicinali in base agli eventuali sintomi che può sviluppare.

Se le viene somministrato più Rybrevant di quanto dovuto
Questo medicinale verrà somministrato da un medico o da un infermiere. Nell'improbabile eventualità che le venga somministrata una quantità eccessiva (sovradosaggio), il medico la terrà sotto controllo per verificare se si manifestano effetti indesiderati.

Se dimentica un appuntamento per ricevere Rybrevant
È molto importante recarsi a tutti gli appuntamenti. Se salta un appuntamento, ne fissi un altro il prima possibile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota i seguenti effetti indesiderati gravi:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- Segni di una reazione all'iniezione - come brividi, sensazione di affanno, sensazione di malessere (nausea), vampate, fastidio al torace e febbre. Questi effetti possono verificarsi specialmente con la prima dose. Il medico può somministrare altri medicinali oppure può essere necessario interrompere l'iniezione.
- Problemi alla pelle - come eruzione cutanea (compresa acne), pelle infetta attorno alle unghie, pelle secca, prurito, dolore e arrossamento. Informi il medico se i problemi della pelle o delle unghie peggiorano.
- Quando somministrato con un altro medicinale chiamato 'lazertinib', si può formare un coagulo di sangue nelle vene, specialmente nei polmoni o nelle gambe. I segni possono includere dolore toracico acuto, respiro affannoso, respirazione accelerata, dolore alle gambe e gonfiore delle braccia o delle gambe.
- Problemi agli occhi - come occhio secco, gonfiore della palpebra e prurito agli occhi.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- Segni di un'infiammazione dei polmoni - come improvvisa difficoltà a respirare, tosse o febbre. I danni possono diventare permanenti ("malattia interstiziale polmonare"). Se dovesse presentare questo effetto indesiderato, il medico può interrompere il trattamento con Rybrevant.
- Problemi agli occhi - come problemi alla vista e crescita delle ciglia.
- Infiammazione della cornea (parte anteriore dell'occhio).

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati negli studi clinici con Rybrevant quando somministrato in monoterapia come infusione in vena:

Altri effetti indesiderati
Informi il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- basso livello della proteina 'albumina' nel sangue
- gonfiore causato dall'accumulo di liquidi nell'organismo
- sensazione di estrema stanchezza
- afte in bocca
- nausea
- vomito
- stipsi o diarrea
- calo di appetito
- aumento del livello nel sangue degli enzimi del fegato 'alanina aminotransferasi' e 'aspartato aminotransferasi'
- capogiri
- aumento del livello dell'enzima 'fosfatasi alcalina' nel sangue
- dolori muscolari

- febbre
- basso livello di calcio nel sangue

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- mal di stomaco
- basso livello di potassio nel sangue
- basso livello di magnesio nel sangue
- emorroidi

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati negli studi clinici con Rybrevant (come infusione in una vena o come iniezione sotto la pelle) in associazione con lazertinib:

Altri effetti indesiderati
Informi il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- basso livello della proteina 'albumina' nel sangue
- afte in bocca
- tossicità epatica
- gonfiore causato dall'accumulo di liquidi nell'organismo
- sensazione di estrema stanchezza
- sensazione insolita nella pelle (come formicolio o sensazione di brulichio)
- stipsi
- diarrea
- calo di appetito
- nausea
- basso livello di calcio nel sangue
- vomito
- dolori muscolari
- basso livello di potassio nel sangue
- spasmi muscolari
- capogiri
- febbre
- mal di stomaco

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- emorroidi
- irritazione o dolore nel punto in cui viene somministrata l'iniezione
- basso livello di magnesio nel sangue
- arrossamento, gonfiore, desquamazione o dolorabilità, soprattutto a livello delle mani o dei piedi (eritrodisestesia palmo-plantare)
- eruzione cutanea pruriginosa (orticaria).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rybrevant

Rybrevant sarà conservato presso l'ospedale o la clinica.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della siringa preparata è stata dimostrata fino a 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C seguita da un massimo di 24 ore a una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C. Dal punto di vista microbiologico, eccetto qualora il metodo di preparazione della dose precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rybrevant
- Il principio attivo è amivantamab. Un mL di soluzione contiene 160 mg di amivantamab. Un flaconcino da 10 mL di soluzione iniettabile contiene 1 600 mg di amivantamab. Un flaconcino da 14 mL di soluzione iniettabile contiene 2 240 mg di amivantamab.
- Gli altri componenti sono ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), EDTA sale bisodico diidrato, acido acetico glaciale, L-metionina, polisorbato 80 (E433), sodio acetato triidrato, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili (vedere "Rybrevant contiene sodio" e "Rybrevant contiene polisorbato" nel paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Rybrevant e contenuto della confezione
La soluzione iniettabile di Rybrevant è un liquido da incolore a giallo pallido. Questo medicinale è disponibile in una confezione di cartone contenente 1 flaconcino di vetro con 10 mL di soluzione o 1 flaconcino di vetro con 14 mL di soluzione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Produttore
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

La formulazione sottocutanea di Rybrevant deve essere somministrata da un operatore sanitario.

Per evitare errori terapeutici, è importante controllare le etichette delle fiale per assicurarsi che la formulazione appropriata (formulazione endovenosa o sottocutanea) e la dose siano somministrate al paziente come prescritto. La formulazione sottocutanea di Rybrevant deve essere somministrata solo mediante iniezione sottocutanea, utilizzando la dose specificata. La formulazione sottocutanea di Rybrevant non è destinata alla somministrazione endovenosa.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali a eccezione di quelli menzionati di seguito.
Preparare la soluzione per iniezione sottocutanea utilizzando una tecnica asettica, come di seguito descritto:

Preparazione
- Determinare la dose richiesta ed il flaconcino appropriato della formulazione sottocutanea di Rybrevant necessario in base al peso basale del paziente.
- I pazienti di peso <80 kg ricevono 1 600 mg ed i pazienti di peso ≥80 kg ricevono 2 240 mg a settimana dalla Settimana 1 alla 4 e successivamente ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5 in poi.
- Rimuovere il flaconcino appropriato della formulazione sottocutanea di Rybrevant dalla conservazione in frigorifero (tra 2 °C e 8 °C).
- Controllare che la soluzione sia da incolore a giallo pallido. Non utilizzare in presenza di particelle opache, alterazioni del colore o particelle estranee.
- Stabilizzare la formulazione sottocutanea di Rybrevant a temperatura ambiente (tra 15 °C e 30 °C) per almeno 15 minuti. Non riscaldare la formulazione sottocutanea di Rybrevant in alcun altro modo. Non agitare.
- Aspirare il volume di iniezione richiesto della formulazione sottocutanea di Rybrevant dal flaconcino in una siringa di dimensioni appropriate usando un ago di trasferimento. Le siringhe più piccole richiedono meno forza durante la preparazione e la somministrazione.
- La formulazione sottocutanea di Rybrevant è compatibile con aghi per iniezione in acciaio inossidabile, siringhe in polipropilene e policarbonato e set per infusione sottocutanea in polietilene, poliuretano e polivinilcloruro. Se necessario, è possibile utilizzare anche una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per il lavaggio di un set per infusione.
- Sostituire l'ago di trasferimento con gli accessori appropriati per il trasporto o la somministrazione. Si raccomanda l'uso di un ago da 21G a 23G o di un set per infusione per garantire la facilità di somministrazione.

Conservazione della siringa preparata
La siringa preparata deve essere utilizzata immediatamente. Se la somministrazione immediata non è possibile, conservare la siringa preparata refrigerata da 2 a 8 °C per un massimo di 24 ore, seguita da una temperatura ambiente compresa tra 15 °C e 30 °C per un massimo di 24 ore. La siringa preparata deve essere smaltita se conservata in frigorifero per più di 24 ore o per più di 24 ore a temperatura ambiente. Se conservata in frigorifero, lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Smaltimento
Questo medicinale è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.