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.

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 in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (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 positivo alla mutazione da inserzione dell'esone 20 dell'EGFR utilizzando un metodo di analisi convalidato (vedere paragrafo 5.1).

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

La dose raccomandata di Rybrevant è indicata nella Tabella 1 e lo schema posologico è riportato nella Tabella 2 (vedere di seguito "Velocità di infusione").

Tabella 1. Dose raccomandata di Rybrevant

Peso corporeo del paziente (al basale*)	Dose raccomandata	Numero di flaconcini
Inferiore a 80 kg	1.050 mg	3
Superiore o uguale a 80 kg	1.400 mg	4

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

Tabella 2. Schema posologico per Rybrevant

Settimane	Schema
Settimane da 1 a 4	Settimanale (totale di 4 dosi)
Dalla Settimana 5 in poi	Ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5

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.

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

Peso corporeo (al basale)	Dose iniziale	Dose dopo la 1° interruzione per reazione avversa	Dose dopo la 2° interruzione per reazione avversa	3° interruzione per reazione avversa
Inferiore a 80 kg	1.050 mg	700 mg	350 mg	Interrompere il trattamento con Rybrevant
Superiore o uguale a 80 kg	1.400 mg	1.050 mg	700 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 Tabella 5). Alla dose successiva devono essere somministrati i medicinali concomitanti (vedere Tabella 4).
- Reazioni di Grado 3 o Grado 4 ricorrenti (potenzialmente pericolose per la vita): interrompere definitivamente la somministrazione di Rybrevant.

Reazioni cutanee e ungueali
Se il paziente sviluppa una reazione cutanea o ungueale di Grado 2, devono essere avviate cure di supporto; in assenza di miglioramenti dopo 2 settimane, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose (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. 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 (10 mg) o metilprednisolone (40 mg) o equivalente	Endovenosa	45-60 minuti

* Necessari per tutte le dosi.
‡ Necessari per la dose iniziale (Settimana 1, Giorni 1 e 2); 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 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.

Modalità 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 nella Tabella 5 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 la somministrazione di Rybrevant

Dose da 1.050 mg			
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	
Dose da 1.400 mg			
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, i pazienti ricevono 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 o Grado 4 ricorrenti, 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 (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).

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. 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).

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'interruzionedel 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. Il 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 la 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, affaticamento, 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
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%), affaticamento (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 3% 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 6 riassume le reazioni avverse al farmaco osservate nei pazienti trattati con amivantamab.

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 6. Reazioni avverse nei pazienti trattati con amivantamab

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[a] (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[b]	Molto comune	13	0,3*
Patologie dell'occhio			
Compromissione della visione[c]	Comune	3	0
Crescita delle ciglia[d]		1	0
Altre patologie dell'occhio[e]		6	0
Cheratite	Non comune	0,5	0
Uveite		0,3	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Malattia interstiziale polmonare[f]	Comune	3	0,5*
Patologie gastrointestinali			
Diarrea	Molto comune	11	2*
Stomatite[g]		24	0,5*
Nausea		23	0,5*
Stipsi		23	0
Vomito		12	0,5*
Dolore addominale[h]	Comune	9	0,8*
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[i]	Molto comune	76	3*
Tossicità ungueale[j]		47	2*
Cute secca[k]		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[l]	Molto comune	26	0,8*
Affaticamento[m]		26	0,8*
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			
Reazione correlata all'infusione	Molto comune	67	2

* Solo di Grado 3

[a] Ipoalbuminemia: diminuzione dell'albumina ematica, ipoalbuminemia

[b] Capogiro: capogiro, vertigini da sforzo, vertigini

[c] Compromissione della visione: visione offuscata, acuità visiva ridotta, compromissione della visione

[d] Crescita delle ciglia: crescita delle ciglia, tricomegalia

[e] Altre patologie dell'occhio: blefarite, iperemia congiuntivale, irritazione della cornea, occhio secco, episclerite, patologia dell'occhio, prurito oculare, congiuntivite non infettiva, iperemia oculare

[f] Malattia interstiziale polmonare: malattia interstiziale polmonare, polmonite

[g] Stomatite: ulcera aftosa, cheilite, glossite, ulcerazione delle labbra, ulcerazione della bocca, infiammazione delle mucose, stomatite

[h] Dolore addominale: fastidio addominale, dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio epigastrico, dolore gastrointestinale

[i] Eruzione cutanea: acne, dermatite, dermatite acneiforme, eritema, eritema multiforme, follicolite, impetigine, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, eruzione cutanea perineale, dermatite periorale, pustola, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione maculare, eruzione maculo-papulare, eruzione papulare, eruzione pruriginosa, eruzione pustolosa, eruzione vescicolare, esfoliazione cutanea, lesione cutanea

[j] Tossicità ungueale: unghia incarnita, infezione del letto ungueale, fessura della cuticola ungueale, patologia ungueali, solchi ungueali, onicoclasia, onicolisi, paronichia

[k] Cute secca: cute secca, eczema, eczema asteatotico, fessure cutanee, xeroderma

[l] Edema: edema oculare, edema palpebrale, edema facciale, edema generalizzato, edema localizzato, edema, edema periferico, edema periorbitale, gonfiore periorbitale, gonfiore periferico, edema del volto

[m] Affaticamento: astenia, affaticamento

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione
Si sono verificate reazioni correlate all'infusione nel 67% dei pazienti trattati con amivantamab. Il novantotto percento delle IRR è stata di Grado 1-2. Il 98% 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).

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. 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).

Reazioni cutanee e ungueali
Eruzione cutanea (compresa dermatite acneiforme), prurito e cute secca sono stati osservati nel 76% dei pazienti trattati con amivantamab. 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 (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. 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 (vedere paragrafo 4.4).

Altre 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. In uno studio clinico su pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico trattati con amivantamab, 3 (0,9%) dei 347 pazienti valutabili sono risultati positivi per gli anticorpi anti-amivantamab. 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 all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non è stata determinata alcuna dose massima tollerata in uno studio clinico nel quale i pazienti hanno ricevuto fino a 1.750 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 da inserzione nell'esone 20. Amivantamab si lega ai domini extracellulari diEGFR 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); la concentrazione di albumina si è stabilizzata durante il rimanente trattamento con amivantamab.

Efficacia e sicurezza clinica
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*, BIRC). 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 7.

Tabella 7. 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).

Approvazione subordinata a condizioni
Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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.

Dopo la somministrazione di Rybrevant alla dose e con lo schema posologico raccomandati, l'$AUC_{1\ settimana}$ sierica media è risultata circa 2,9 volte più elevata dopo la quinta dose della somministrazione settimanale rispetto alla prima dose.

Lo stato stazionario di amivantamab è stato raggiunto dopo circa 2 mesi durante il periodo di somministrazione ogni 2 settimane (entro la nona infusione) alla dose di 1.050 mg, e l'$AUC_{1\ settimana}$ sierica media è risultata circa 2,4 volte più elevata rispetto allo stato stazionario alla prima dose.

Distribuzione
La media geometrica (CV%) del volume di distribuzione totale di amivantamab, in base alle stime del parametro di PK di popolazione, è risultato pari a 5.37 (21%) L dopo la somministrazione della dose raccomandata di Rybrevant.

Eliminazione
La clearance di amivantamab è più alta con basse dosi (< 350 mg) ma lineare all'interno dell'intervallo delle dosi cliniche. La media geometrica (CV%) della clearance lineare è stata stimata essere pari a 225 (25%) mL/die, in base ai modelli di PK di popolazione. La media geometrica (CV%) dell'emivita terminale associata alla clearance lineare, derivata dalle stime del parametro PK di popolazione è risultata pari a 15,7 (26%) giorni, dopo la somministrazione della dose raccomandata di Rybrevant in monoterapia.

Popolazioni speciali

Anziani
Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di amivantamab in base all'età (32-87 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) e moderata (29 ≤ CrCl < 60 mL/min). L'effetto della compromissione renale severa (15 ≤ CrCl < 29 mL/min) sulla farmacocinetica di amicantamab 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)]. L'effetto della compromissione epatica moderata (bilirubina totale 1,5-3 volte ULN) e 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 (1.050 mg per pazienti < 80 kg o 1.400 mg per pazienti ≥ 80 kg) 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.
- 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.
- 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: 26 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2023

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