

**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

Rybrevent 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

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

Rybrevent 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 Rybrevent, 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).

#### Posologia

Devono essere somministrate premedicazioni per ridurre il rischio di IRR con Rybrevent (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  $\leq$  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  $\leq 2$ , 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**

<b>Dose da 1.050 mg</b>			
<b>Settimana</b>	<b>Dose (per sacca da 250 mL)</b>	<b>Velocità di infusione iniziale</b>	<b>Velocità di infusione successiva<sup>‡</sup></b>
<b>Settimana 1 (infusione con dose frazionata)</b>			
Settimana 1 <i>Giorno 1</i>	350 mg	50 mL/ora	75 mL/ora
Settimana 1 <i>Giorno 2</i>	700 mg	50 mL/ora	75 mL/ora
<b>Settimana 2</b>	1.050 mg	85 mL/ora	
<b>Settimane successive*</b>	1.050 mg	125 mL/ora	
<b>Dose da 1.400 mg</b>			
<b>Settimana</b>	<b>Dose (per sacca da 250 mL)</b>	<b>Velocità di infusione iniziale</b>	<b>Velocità di infusione successiva<sup>‡</sup></b>
<b>Settimana 1 (infusione con dose frazionata)</b>			
Settimana 1 <i>Giorno 1</i>	350 mg	50 mL/ora	75 mL/ora
Settimana 1 <i>Giorno 2</i>	1.050 mg	35 mL/ora	50 mL/ora
<b>Settimana 2</b>	1.400 mg	65 mL/ora	
<b>Settimana 3</b>	1.400 mg	85 mL/ora	
<b>Settimane successive*</b>	1.400 mg	125 mL/ora	

\* Dopo la Settimana 5, i pazienti ricevono la dose ogni 2 settimane.

<sup>‡</sup> 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 epidermal 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/Contracezione

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. 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**

Rybrevent 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 Rybrevent 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 (%)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
Ipoalbuminemia <sup>a</sup> (vedere paragrafo 5.1)	Molto comune	31	2*
Appetito ridotto		16	0,5*
Ipocalcemia		10	0,3*
Ipokaliemia	Comune	9	2
Ipomagnesiemia		8	0
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Capogiro <sup>b</sup>	Molto comune	13	0,3*
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Compromissione della visione <sup>c</sup>	Comune	3	0
Crescita delle ciglia <sup>d</sup>		1	0
Altre patologie dell'occhio <sup>e</sup>		6	0
Cheratite	Non comune	0,5	0
Uveite		0,3	0
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
Malattia interstiziale polmonare <sup>f</sup>	Comune	3	0,5*
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
Diarrea	Molto comune	11	2*
Stomatite <sup>g</sup>		24	0,5*
Nausea		23	0,5*
Stipsi		23	0
Vomito		12	0,5*
Dolore addominale <sup>h</sup>	Comune	9	0,8*
<b>Patologie epatobiliari</b>			
Alanina aminotransferasi aumentata	Molto comune	15	2
Aspartato aminotransferasi aumentata		13	1
Fosfatasi alcalina ematica aumentata		12	0,5*
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Eruzione cutanea <sup>i</sup>	Molto comune	76	3*
Tossicità ungueale <sup>j</sup>		47	2*
Cute secca <sup>k</sup>		19	0
Prurito		18	0
Necrolisi epidermica tossica	Non comune	0,3	0,3*
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Mialgia	Molto comune	11	0,3*
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Edema <sup>l</sup>	Molto comune	26	0,8*
Affaticamento <sup>m</sup>		26	0,8*

<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>			
Reazione correlata all'infusione	Molto comune	67	2

- \* Solo di Grado 3
- <sup>a</sup> Ipoalbuminemia: diminuzione dell'albumina ematica, ipoalbuminemia
- <sup>b</sup> Capogiro: capogiro, vertigini da sforzo, vertigini
- <sup>c</sup> Compromissione della visione: visione offuscata, acuità visiva ridotta, compromissione della visione
- <sup>d</sup> Crescita delle ciglia: crescita delle ciglia, tricomelia
- <sup>e</sup> Altre patologie dell'occhio: blefarite, iperemia congiuntivale, irritazione della cornea, occhio secco, episclerite, patologia dell'occhio, prurito oculare, congiuntivite non infettiva, iperemia oculare
- <sup>f</sup> Malattia interstiziale polmonare: malattia interstiziale polmonare, polmonite
- <sup>g</sup> Stomatite: ulcera aftosa, cheilite, glossite, ulcerazione delle labbra, ulcerazione della bocca, infiammazione delle mucose, stomatite
- <sup>h</sup> Dolore addominale: fastidio addominale, dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio epigastrico, dolore gastrointestinale
- <sup>i</sup> Eruzione cutanea: acne, dermatite, dermatite acneiforme, eritema, eritema multiforme, follicolite, impetigine, sindrome da eritrodismetria 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
- <sup>j</sup> Tossicità ungueale: unghia incarnita, infezione del letto ungueale, fessura della cuticola ungueale, patologia ungueali, solchi ungueali, onicoclasia, onicolisi, paronichia
- <sup>k</sup> Cute secca: cute secca, eczema, eczema asteatotico, fessure cutanee, xeroderma
- <sup>l</sup> Edema: edema oculare, edema palpebrale, edema facciale, edema generalizzato, edema localizzato, edema, edema periferico, edema periorbitale, gonfiore periorbitale, gonfiore periferico, edema del volto
- <sup>m</sup> 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 per cento 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  $\geq 65$  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 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 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 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); 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 immunosoppressori 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**

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

IC= Intervallo di confidenza

<sup>a</sup> Risposta confermata

<sup>b</sup> I risultati di ORR e DOR secondo la valutazione dello sperimentatore sono stati coerenti con quelli riportati dalla valutazione del BIRC; l'ORR secondo la valutazione del BIRC 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 BIRC è stata di 10,8 mesi (IC al 95%: 6,9, 15,0) e i pazienti con DOR ≥ 6 mesi secondo la valutazione del BIRC sono stati il 55%.

<sup>c</sup> 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 ( $AUC_{1 \text{ settimana}}$ ) 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' $AUC_{1 \text{ settimana}}$  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' $AUC_{1 \text{ settimana}}$  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 ( $60 \leq \text{clearance della creatinina [CrCl]} < 90 \text{ mL/min}$ ) e moderata ( $29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$ ). L'effetto della compromissione renale severa ( $15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ mL/min}$ ) 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  $\leq \text{ULN}$  e AST  $> \text{ULN}$ ) o ( $\text{ULN} < \text{bilirubina totale} \leq 1,5 \text{ volte ULN}$ )]. 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 °C 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**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://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**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-  
AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

## **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).

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di amivantamab nel trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del EGFR, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio 61186372NSC3001, uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto, che confronta amivantamab in associazione alla terapia con carboplatino-pemetrexed rispetto a carboplatino-pemetrexed, in pazienti con NSCLC avanzato o metastatico con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del EGFR, nel setting di prima linea.	31/03/2024

**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**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Rybrevent 350 mg concentrato per soluzione per infusione amivantamab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. 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 Rybrevent e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rybrevent
3. Come viene somministrato Rybrevent
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rybrevent
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Rybrevent e a cosa serve

##### Cos'è Rybrevent

Rybrevent 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 Rybrevent

Rybrevent è usato negli adulti affetti da un tipo di tumore del polmone chiamato "carcinoma polmonare non a piccole cellule". Viene utilizzato quando il tumore si è diffuso in altre parti dell'organismo e ha subito alcune modificazioni (mutazioni da inserzione nell'esone 20) in un gene chiamato "EGFR".

##### Come agisce Rybrevent

Il principio attivo di Rybrevent, 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.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare Rybrevent

##### Non usi Rybrevent

- 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
- 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
- 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 chiedi 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. Chiedi 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.

### **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:

- 1.050 mg se il peso è inferiore a 80 kg;
- 1.400 mg se il peso è superiore 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 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

- 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'infezione 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).

### **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
- 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.

### **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 °C 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

### **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

### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.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: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

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

**Ελλάδα**  
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
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

**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  
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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**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  
medinfo@its.jnj.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "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 questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://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 (1.050 mg o 1.400 mg) 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.
- 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 polietere sulfone (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.

#### 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.