

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rybrevant 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50 mg amivantamab.
Ένα φιαλίδιο των 7 ml περιέχει 350 mg amivantamab.

Το amivantamab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο διειδικό αντίσωμα με βάση την Ανοσοσφαιρίνη G1 (IgG1) που στρέφεται έναντι των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) και της μεσεγχυματικής προς επιθηλιακή μετάβασης (MET), το οποίο παράγεται από μια κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωοθήκη Κινεζικού Κρικητού [CHO]) με χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Ένα ml διαλύματος περιέχει 0,6 mg πολυσορβικού 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το διάλυμα είναι άχρωμο προς ωχροκίτρινο, με pH 5,7 και ωσμωγραμμομοριακότητα κατά βάρος περίπου 310 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rybrevant ενδείκνυται:

- σε συνδυασμό με lazertinib για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με διαγραφές στο Εξώνιο 19 του EGFR ή μεταλλάξεις υποκατάστασης L858R στο Εξώνιο 21.
- σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ με διαγραφές στο Εξώνιο 19 του EGFR ή μεταλλάξεις υποκατάστασης L858R στο Εξώνιο 21 μετά την αποτυχία προηγούμενης θεραπείας που περιλαμβάνει αναστολέα τυροσινικής κινάσης (TKI) του EGFR.
- σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξώνιο 20 του EGFR.
- ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξώνιο 20 του EGFR, μετά την αποτυχία θεραπείας με βάση την πλατίνα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Rybrentant θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Το Rybrentant θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας με πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για την αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs), εφόσον εμφανιστούν.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Rybrentant, πρέπει να έχει τεκμηριωθεί η κατάσταση της μετάλλαξης του EGFR σε δείγματα καρκινικού ιστού ή πλάσματος με τη χρήση επικυρωμένης μεθόδου ελέγχου. Εάν δεν ανιχνευθεί καμία μετάλλαξη σε δείγμα πλάσματος, θα πρέπει να εξεταστεί καρκινικός ιστός εφόσον είναι διαθέσιμος σε επαρκή ποσότητα και ποιότητα, λόγω του ενδεχόμενου ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων όταν χρησιμοποιείται έλεγχος πλάσματος. Ο έλεγχος μπορεί να διενεργηθεί οποιαδήποτε στιγμή από την αρχική διάγνωση έως την έναρξη της θεραπείας. Ο έλεγχος δεν είναι αναγκαίο να επαναληφθεί αφού τεκμηριωθεί η κατάσταση μετάλλαξης του EGFR (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Θα πρέπει να χορηγούνται προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRRs με το Rybrentant (βλ. παρακάτω «Τροποποιήσεις της δόσης» και «Συνιστώμενα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα»).

Κάθε 3 εβδομάδες

Οι συνιστώμενες δοσολογίες του Rybrentant, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη, δίνονται στον Πίνακα 1 (βλ. παρακάτω «Ρυθμοί έγχυσης» και Πίνακα 5).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δοσολογία του Rybrentant κάθε 3 εβδομάδες

Σωματικό βάρος κατά την έναρξη ^a	Δόση του Rybrentant	Σχήμα	Αριθμός φιαλιδίων
Μικρότερο από 80 kg	1.400 mg	Εβδομαδιαία (συνολικά 4 δόσεις) από τις Εβδομάδες 1 έως 4 - Εβδομάδα 1 - διαιρεμένη έγχυση την Ημέρα 1 και την Ημέρα 2 - Εβδομάδες 2 έως 4 - έγχυση την Ημέρα 1	4
	1.750 mg	Κάθε 3 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7 και εφεξής	5
Μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg	1.750 mg	Εβδομαδιαία (συνολικά 4 δόσεις) από τις Εβδομάδες 1 έως 4 - Εβδομάδα 1 - διαιρεμένη έγχυση την Ημέρα 1 και την Ημέρα 2 - Εβδομάδες 2 έως 4 - έγχυση την Ημέρα 1	5
	2.100 mg	Κάθε 3 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7 και εφεξής	6

^a Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για επακόλουθες μεταβολές του σωματικού βάρους.

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη, το Rybrentant θα πρέπει να χορηγείται μετά την καρβοπλατίνη και την πεμετρεξέδη με την ακόλουθη σειρά: πεμετρεξέδη, καρβοπλατίνη και έπειτα Rybrentant. Βλ. παράγραφο 5.1 και τις συνταγογραφικές πληροφορίες του παρασκευαστή σχετικά με οδηγίες δοσολογίας για την καρβοπλατίνη και την πεμετρεξέδη.

Κάθε 2 εβδομάδες

Οι συνιστώμενες δοσολογίες του Rybrentant ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με lazertinib δίνονται στον Πίνακα 2 (βλ. παρακάτω «Ρυθμοί έγχυσης» και Πίνακα 6).

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δοσολογία του Rybrevant κάθε 2 εβδομάδες

Σωματικό βάρος κατά την έναρξη ^α	Δόση του Rybrevant	Σχήμα	Αριθμός φιαλιδίων Rybrevant 350 mg/7 ml
Μικρότερο από 80 kg	1.050 mg	Εβδομαδιαία (συνολικά 4 δόσεις) από τις εβδομάδες 1 έως 4 - Εβδομάδα 1 – διαιρεμένη έγχυση την Ημέρα 1 και την Ημέρα 2 - Εβδομάδες 2 έως 4 – έγχυση την Ημέρα 1	3
		Κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 και εφεξής	
Μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg	1.400 mg	Εβδομαδιαία (συνολικά 4 δόσεις) από τις Εβδομάδες 1 έως 4 - Εβδομάδα 1 – διαιρεμένη έγχυση την Ημέρα 1 και την Ημέρα 2 - Εβδομάδες 2 έως 4 – έγχυση την Ημέρα 1	4
		Κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 και εφεξής	

^α Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για επακόλουθες μεταβολές του σωματικού βάρους.

Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με lazertinib, συνιστάται η χορήγηση του Rybrevant να γίνεται οποιαδήποτε στιγμή μετά από το lazertinib όταν χορηγούνται την ίδια ημέρα. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του lazertinib για πληροφορίες σχετικά με τη συνιστώμενη δοσολογία του lazertinib.

Διάρκεια θεραπείας

Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία με Rybrevant έως την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Παραλειφθείσα δόση

Σε περίπτωση παράλειψης μιας προγραμματισμένης δόσης, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό και το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα, διατηρώντας το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των θεραπειών.

Τροποποιήσεις της δόσης

Η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 μέχρι την αποδρομή της ανεπιθύμητης ενέργειας σε ≤ Βαθμού 1 ή στα αρχικά επίπεδα. Εάν μία διακοπή διαρκέσει 7 ημέρες ή λιγότερο, ξεκινήστε εκ νέου στην τρέχουσα δόση. Εάν μία διακοπή διαρκέσει περισσότερο από 7 ημέρες, συνιστάται επανέναρξη σε μειωμένη δόση, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Βλέπε επίσης τις συγκεκριμένες τροποποιήσεις της δόσης για συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, κάτω από τον Πίνακα 3.

Εάν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με lazertinib, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του lazertinib για πληροφορίες σχετικά με τροποποιήσεις της δόσης.

Πίνακας 3: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Δόση στην οποία εμφανίστηκε η ανεπιθύμητη ενέργεια	Δόση μετά την 1 ^η διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας	Δόση μετά τη 2 ^η διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας	Δόση μετά την 3 ^η διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας
1.050 mg	700 mg	350 mg	Διακόψτε το Rybrevant
1.400 mg	1.050 mg	700 mg	
1.750 mg	1.400 mg	1.050 mg	
2.100 mg	1.750 mg	1.400 mg	

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται με το πρώτο σημείο IRRs. Πρόσθετα υποστηρικτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. πρόσθετα γλυκοκορτικοειδή, αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και αντιεμετικά) θα πρέπει να χορηγούνται ως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

- Βαθμού 1-3 (ήπια-σοβαρή): Μετά την αποκατάσταση των συμπτωμάτων, ξεκινήστε εκ νέου την έγχυση στο 50% του προηγούμενου ρυθμού. Εάν δεν υπάρχουν πρόσθετα συμπτώματα, ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί σύμφωνα με τον συνιστώμενο ρυθμό έγχυσης (βλέπε Πίνακες 5 και 6). Στην επόμενη δόση θα πρέπει να χορηγηθούν συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένης δεξαμεθαζόνης (20 mg) ή ισοδύναμου) (βλ. Πίνακα 4).
- Υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή): Διακόψτε οριστικά το Rybrentant.

Συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ταυτόχρονη χρήση με lazertinib

Κατά την έναρξη της θεραπείας, προφυλακτικά αντιπηκτικά θα πρέπει να χορηγηθούν για την πρόληψη των ΦΘΕ σε ασθενείς που λαμβάνουν Rybrentant σε συνδυασμό με lazertinib. Σε συμφωνία με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν προφυλακτική δοσολογία είτε ενός άμεσα δρώντος από στόματος αντιπηκτικού (DOAC) είτε μιας ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH). Η χρήση ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ δεν συνιστάται.

Για τα συμβάντα ΦΘΕ που σχετίζονται με κλινική αστάθεια (π.χ. αναπνευστική ανεπάρκεια ή καρδιακή δυσλειτουργία), και τα δύο φάρμακα θα πρέπει να διακόπτονται προσωρινά μέχρις ότου ο ασθενής να σταθεροποιηθεί κλινικά. Στη συνέχεια, και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να ξεκινήσουν εκ νέου στην ίδια δόση. Σε περίπτωση επανεμφάνισης παρά την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή, διακόψτε το Rybrentant. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με το lazertinib στην ίδια δόση.

Αντιδράσεις του δέρματος και των ονύχων

Συνιστάται προφυλακτική θεραπεία με από στόματος και τοπικά αντιβιοτικά για τη μείωση του κινδύνου και της βαρύτητας των αντιδράσεων του δέρματος και των ονύχων σε ασθενείς που λαμβάνουν Rybrentant. Συνιστάται επίσης μη φαγεσворόγο προϊόν ενυδάτωσης του δέρματος (προτιμώνται προϊόντα με βάση τα κεραμίδια ή άλλα σκευάσματα που παρέχουν μακράς διάρκειας ενυδάτωση του δέρματος και αποκλείουν τους ξηραντικούς παράγοντες) για το πρόσωπο και για ολόκληρο το σώμα (εκτός από το τριχωτό της κεφαλής) και διάλυμα χλωρεξιδίνης για το πλύσιμο των χεριών και των ποδιών. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η οδηγία να περιορίζουν την έκθεση στον ήλιο κατά τη διάρκεια και για 2 μήνες μετά τη θεραπεία με Rybrentant. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την προφύλαξη από αντιδράσεις του δέρματος και των ονύχων, βλ. παράγραφο 4.4.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει μία αντίδραση του δέρματος ή των ονύχων Βαθμού 1-2, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική φροντίδα ως ενδείκνυται κλινικά. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση μετά από 2 εβδομάδες, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης για επίμονο εξάνθημα Βαθμού 2 (βλ. Πίνακα 3). Εάν ο ασθενής εμφανίσει μία αντίδραση του δέρματος ή των ονύχων Βαθμού 3, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική φροντίδα ως ενδείκνυται κλινικά και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Rybrentant μέχρι να βελτιωθεί η ανεπιθύμητη ενέργεια. Μετά την αποκατάσταση της αντίδρασης του δέρματος ή των ονύχων σε $\leq$ Βαθμού 2, Rybrentant θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση. Εάν ο ασθενής εμφανίσει δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 4, διακόψτε οριστικά το Rybrentant (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Η χορήγηση του Rybrentant θα πρέπει να αναστέλλεται εάν υπάρχει υποψία διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) ή ανεπιθύμητων ενεργειών που προσομοιάζουν με ILD (πνευμονίτιδα). Εάν επιβεβαιωθεί ότι ο ασθενής έχει ILD ή ανεπιθύμητες ενέργειες που προσομοιάζουν με ILD (π.χ., πνευμονίτιδα), διακόψτε οριστικά το Rybrentant (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστώμενα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Δύο ημέρες πριν από την πρώτη έγχυση:

Κατά τη διάρκεια των δύο ημερών πριν από την αρχική έγχυση Rybrentant, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν 8 mg δεξαμεθαζόνης από στόματος, δύο φορές ημερησίως.

Ημέρα της έγχυσης:

Την ημέρα της αρχικής έγχυσης (Εβδομάδα 1, Ημέρα 1), οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν 8 mg δεξαμεθαζόνης από στόματος, μία ώρα πριν από την έγχυση επιπλέον της ενδοφλέβιας δεξαμεθαζόνης για την περαιτέρω μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRRs.

Πριν από την έγχυση (Εβδομάδα 1, Ημέρες 1 και 2), θα πρέπει να χορηγούνται αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και γλυκοκορτικοειδή, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRRs (βλ. Πίνακα 4). Για τις επόμενες δόσεις, είναι απαραίτητο να χορηγηθούν αντιισταμινικά και αντιπυρετικά. Θα πρέπει επίσης να γίνεται επανέναρξη των γλυκοκορτικοειδών μετά από παρατεταμένες διακοπές της δόσης. Αντιεμετικά θα πρέπει να χορηγούνται όπως απαιτείται.

Πίνακας 4: Δοσολογικό σχήμα των προκαταρκτικών φαρμακευτικών αγωγών

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή	Δόση	Οδός χορήγησης	Συνιστώμενο περιθώριο χορήγησης πριν από τη χορήγηση του Rybrevant
Αντιισταμινικό*	Διφαινυδραμίνη (25 έως 50 mg) ή ισοδύναμο	Ενδοφλεβίως	15 έως 30 λεπτά
		Από στόματος	30 έως 60 λεπτά
Αντιπυρετικό*	Παρακεταμόλη/Ακεταμινοφαίνη (650 έως 1.000 mg)	Ενδοφλεβίως	15 έως 30 λεπτά
		Από στόματος	30 έως 60 λεπτά
Γλυκοκορτικοειδές [‡]	Δεξαμεθαζόνη (8 mg)	Από στόματος	60 λεπτά
Γλυκοκορτικοειδές [‡]	Δεξαμεθαζόνη (20 mg) ή ισοδύναμο	Ενδοφλεβίως	60 έως 120 λεπτά
Γλυκοκορτικοειδές ⁺	Δεξαμεθαζόνη (10 mg) ή ισοδύναμο	Ενδοφλεβίως	45 έως 60 λεπτά

* Απαιτείται σε όλες τις δόσεις.

[‡] Απαιτείται στην αρχική δόση (Εβδομάδα 1, Ημέρα 1), ή στην επόμενη επακόλουθη δόση σε περίπτωση μιας IRR.

⁺ Απαιτείται στη δεύτερη δόση (Εβδομάδα 1, Ημέρα 2), προαιρετικό για τις επόμενες δόσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του amivantamab στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης (βλ. παράγραφο 4.8, παράγραφο 5.1 και παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του amivantamab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής (ΦΚ) πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς το amivantamab δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2). Εάν ξεκινήσει η θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες με τροποποιήσεις της δόσης σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του amivantamab σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Με βάση αναλύσεις ΦΚ πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, καθώς το amivantamab δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2). Εάν ξεκινήσει η θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες με τροποποιήσεις της δόσης σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.

Τρόπος χορήγησης

Το Rybrevant προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση με αποστειρωμένο ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5% ή χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Το Rybrevant πρέπει να χορηγείται με διήθηση εντός της γραμμής.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Ρυθμοί έγχυσης

Μετά την αραίωση, η έγχυση θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως με τους ρυθμούς έγχυσης που παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 ή 6 παρακάτω. Λόγω της συχνότητας των IRRs κατά την πρώτη δόση, το amivantamab θα πρέπει να εγχύεται μέσω μίας περιφερικής φλέβας την Εβδομάδα 1 και την Εβδομάδα 2. Έγχυση μέσω κεντρικής γραμμής μπορεί να χορηγηθεί κατά τις επόμενες εβδομάδες, όταν ο κίνδυνος IRR είναι χαμηλότερος (βλ. παράγραφο 6.6). Όσον αφορά την πρώτη δόση, συνιστάται η προετοιμασία της να γίνεται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στη χορήγηση, ώστε να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα ολοκλήρωσης της έγχυσης σε περίπτωση μιας IRR.

Πίνακας 5: Ρυθμοί έγχυσης του Rybrevant κάθε 3 εβδομάδες

Σωματικό βάρος μικρότερο από 80 kg			
Εβδομάδα	Δόση (ανά ασκό των 250 ml)	Αρχικός ρυθμός έγχυσης	Επακόλουθος ρυθμός έγχυσης [†]
Εβδομάδα 1 (έγχυση διαιρεμένης δόσης)			
Εβδομάδα 1 <i>Ημέρα 1</i>	350 mg	50 ml/ώρα	75 ml/ώρα
Εβδομάδα 1 <i>Ημέρα 2</i>	1.050 mg	33 ml/ώρα	50 ml/ώρα
Εβδομάδα 2	1.400 mg	65 ml/ώρα	
Εβδομάδα 3	1.400 mg	85 ml/ώρα	
Εβδομάδα 4	1.400 mg	125 ml/ώρα	
Επόμενες εβδομάδες*	1.750 mg	125 ml/ώρα	
Σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg			
Εβδομάδα	Δόση (ανά ασκό των 250 ml)	Αρχικός ρυθμός έγχυσης	Επακόλουθος ρυθμός έγχυσης [†]
Εβδομάδα 1 (έγχυση διαιρεμένης δόσης)			
Εβδομάδα 1 <i>Ημέρα 1</i>	350 mg	50 ml/ώρα	75 ml/ώρα
Εβδομάδα 1 <i>Ημέρα 2</i>	1.400 mg	25 ml/ώρα	50 ml/ώρα
Εβδομάδα 2	1.750 mg	65 ml/ώρα	
Εβδομάδα 3	1.750 mg	85 ml/ώρα	
Εβδομάδα 4	1.750 mg	125 ml/ώρα	
Επόμενες εβδομάδες*	2.100 mg	125 ml/ώρα	

* Ξεκινώντας την Εβδομάδα 7, η χορήγηση των δόσεων στους ασθενείς γίνεται κάθε 3 εβδομάδες.

[†] Αυξήστε τον αρχικό ρυθμό έγχυσης στον επακόλουθο ρυθμό έγχυσης μετά από 2 ώρες, απουσία σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων.

Πίνακας 6: Ρυθμοί έγχυσης του Rybrevant κάθε 2 εβδομάδες

Σωματικό βάρος μικρότερο από 80 kg			
Εβδομάδα	Δόση (ανά ασκό των 250 ml)	Αρχικός ρυθμός έγχυσης	Επακόλουθος ρυθμός έγχυσης [‡]
Εβδομάδα 1 (έγχυση διαιρεμένης δόσης)			
Εβδομάδα 1 <i>Ημέρα 1</i>	350 mg	50 ml/ώρα	75 ml/ώρα
Εβδομάδα 1 <i>Ημέρα 2</i>	700 mg	50 ml/ώρα	75 ml/ώρα
Εβδομάδα 2	1.050 mg	85 ml/ώρα	
Επόμενες εβδομάδες*	1.050 mg	125 ml/ώρα	

Σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg			
Εβδομάδα	Δόση (ανά ασκό των 250 ml)	Αρχικός ρυθμός έγχυσης	Επακόλουθος ρυθμός έγχυσης [‡]
Εβδομάδα 1 (έγχυση διαιρεμένης δόσης)			
Εβδομάδα 1 <i>Ημέρα 1</i>	350 mg	50 ml/ώρα	75 ml/ώρα
Εβδομάδα 1 <i>Ημέρα 2</i>	1.050 mg	35 ml/ώρα	50 ml/ώρα
Εβδομάδα 2	1.400 mg	65 ml/ώρα	
Εβδομάδα 3	1.400 mg	85 ml/ώρα	
Επόμενες εβδομάδες*	1.400 mg	125 ml/ώρα	

* Μετά την Εβδομάδα 5, η χορήγηση των δόσεων στους ασθενείς γίνεται κάθε 2 εβδομάδες.

‡ Αυξήστε τον αρχικό ρυθμό έγχυσης στον επακόλουθο ρυθμό έγχυσης μετά από 2 ώρες, απουσία IRRs.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρουσιάστηκαν συχνά στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από την αρχική έγχυση (Εβδομάδα 1), θα πρέπει να χορηγηθούν αντισταμινικά, αντιπυρετικά και γλυκοκορτικοειδή, για τη μείωση του κινδύνου IRRs. Για τις επόμενες δόσεις, θα πρέπει να χορηγηθούν αντισταμινικά και αντιπυρετικά. Η αρχική έγχυση θα πρέπει να χορηγηθεί σε διαιρεμένες δόσεις την Εβδομάδα 1, τις Ημέρες 1 και 2.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τη θεραπεία σε περιβάλλον με κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για την αντιμετώπιση των IRRs. Οι εγχύσεις θα πρέπει να διακόπτονται με το πρώτο σημείο IRRs οποιασδήποτε βαρύτητας και θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα μετά την έγχυση ως ενδείκνυται κλινικά. Μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων, η έγχυση θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου στο 50% του προηγούμενου ρυθμού. Για υποτροπιάζουσες IRRs βαθμού 3 ή IRRs Βαθμού 4, το Rybrentant θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή ανεπιθύμητες ενέργειες που προσομοιάζουν με ILD (π.χ. πνευμονίτιδα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας (π.χ. δύσπνοια, βήχας, πυρετός). Εάν εμφανιστούν συμπτώματα, η θεραπεία με Rybrentant θα πρέπει να διακοπεί για όσο διάστημα εκκρεμεί η διερεύνηση αυτών των συμπτωμάτων. Η πιθανολογούμενη ILD ή ανεπιθύμητες ενέργειες που προσομοιάζουν με ILD θα πρέπει να αξιολογούνται και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία, ως απαιτείται. Το Rybrentant θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ILD ή ανεπιθύμητες ενέργειες που προσομοιάζουν με ILD (βλ. παράγραφο 4.2).

Συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ταυτόχρονη χρήση με lazertinib

Σε ασθενείς που έλαβαν Rybrentant σε συνδυασμό με lazertinib, αναφέρθηκαν συμβάντα ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.8). Σε συμφωνία με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική δοσολογία είτε ενός

άμεσα δρώντος από στόματος αντιπηκτικού (DOAC) είτε μιας ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH). Η χρήση ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ δεν συνιστάται.

Τα σημεία και συμπτώματα των συμβάντων ΦΘΕ θα πρέπει να παρακολουθούνται. Οι ασθενείς με συμβάντα ΦΘΕ θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή, ως ενδείκνυται κλινικά. Για τα συμβάντα ΦΘΕ που σχετίζονται με κλινική αστάθεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά μέχρις ότου ο ασθενής να σταθεροποιηθεί κλινικά. Στη συνέχεια, και τα δύο φάρμακα μπορούν να ξεκινήσουν εκ νέου στην ίδια δόση.

Σε περίπτωση επανεμφάνισης παρά την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή, το Rybrentan θα πρέπει να διακοπεί. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με το lazertinib στην ίδια δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις του δέρματος και των ονύχων

Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή), κνησμός, ξηρό δέρμα και έλκος δέρματος παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab (βλ. παράγραφο 4.8). Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η οδηγία να περιορίζουν την έκθεσή τους στον ήλιο κατά τη διάρκεια και για 2 μήνες μετά τη θεραπεία με Rybrentan. Συνιστάται η χρήση προστατευτικών ρούχων και αντηλιακού ευρέος φάσματος UVA/UVB. Συνιστάται μια προφυλακτική προσέγγιση για την πρόληψη του εξανθήματος. Αυτό περιλαμβάνει προφυλακτική θεραπεία, κατά την έναρξη της θεραπείας, με ένα από στόματος αντιβιοτικό (π.χ. δοξυκυκλίνη ή μινκυκλίνη, 100 mg δύο φορές ημερησίως) ξεκινώντας την Ημέρα 1 για τις πρώτες 12 εβδομάδες θεραπείας και μετά την ολοκλήρωση της από στόματος αντιβιοτικής αγωγής, τοπική αντιβιοτική λοσιόν στο τριχωτό της κεφαλής (π.χ. κλινδαμυκίνη 1%) για τους επόμενους 9 μήνες θεραπείας. Συνιστάται μη φαγεσφορογόνο προϊόν ενυδάτωσης του δέρματος (προτιμώνται προϊόντα με βάση τα κεραμίδια ή άλλα σκευάσματα που παρέχουν μακράς διάρκειας ενυδάτωση του δέρματος και αποκλείουν τους ξηραντικούς παράγοντες) για το πρόσωπο και για ολόκληρο το σώμα (εκτός από το τριχωτό της κεφαλής) και διάλυμα χλωρεξιδίνης για το πλύσιμο των χεριών και των ποδιών ξεκινώντας την Ημέρα 1 και συνεχίζοντας για τη διάρκεια της θεραπείας.

Συνιστάται να υπάρχουν διαθέσιμες συνταγές για τοπικά και/ή από στόματος αντιβιοτικά και τοπικά κορτικοστεροειδή κατά τον χρόνο χορήγησης της αρχικής δόσης, για την ελαχιστοποίηση τυχόν καθυστέρησης στην αντιδραστική διαχείριση σε περίπτωση που εμφανιστεί εξάνθημα παρά την προφυλακτική αγωγή. Εάν εμφανιστούν δερματικές αντιδράσεις, θα πρέπει να χορηγηθούν υποστηρικτική φροντίδα, τοπικά κορτικοστεροειδή και τοπικά και/ή από στόματος αντιβιοτικά. Για συμβάντα Βαθμού 3 ή μη επαρκώς ανεκτά συμβάντα Βαθμού 2, θα πρέπει επίσης να χορηγηθούν συστηματικά αντιβιοτικά και από στόματος στεροειδή. Οι ασθενείς που προσέρχονται με σοβαρό εξάνθημα το οποίο έχει άτυπη εμφάνιση ή κατανομή ή δεν εμφανίζουν βελτίωση εντός 2 εβδομάδων θα πρέπει να παραπέμπονται αμέσως σε δερματολόγο. Θα πρέπει να γίνει μείωση της δόσης, προσωρινή διακοπή ή οριστική διακοπή του Rybrentan, με βάση τη βαρύτητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχει αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN). Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί TEN.

Διαταραχές του οφθαλμού

Διαταραχές του οφθαλμού, συμπεριλαμβανομένης κερατίτιδας, παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που προσέρχονται με επιδεινούμενα οφθαλμικά συμπτώματα θα πρέπει να παραπέμπονται αμέσως σε οφθαλμίατρο και θα πρέπει να διακόπτουν τη χρήση φακών επαφής μέχρι την αξιολόγηση των συμπτωμάτων. Για τροποποιήσεις της δόσης λόγω διαταραχών του οφθαλμού Βαθμού 3 ή 4, βλ. παράγραφο 4.2.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αραιωθεί σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου προς έγχυση 9 mg/ml (0,9%). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενο νάτριο (βλ. παράγραφο 6.6).

Περιεκτικότητα σε πολυσορβικό

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,6 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε ml που ισοδυναμούν με 4,2 mg ανά φιαλίδιο των 7 ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Επειδή πρόκειται για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, η νεφρική απέκκριση και ο μεσολαβούμενος από ηπατικά ένζυμα μεταβολισμός του ακέραιου amivantamab δεν είναι πιθανό να αποτελούν μείζονες οδούς αποβολής. Ως εκ τούτου, παραλλαγές σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αποβολή του amivantamab. Εξαιτίας της υψηλής συγγένειας για ένα μοναδικό επίτοπο των EGFR και MET, το amivantamab δεν αναμένεται να επηρεάσει τα ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα.

Εμβόλια

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των εμβολιασμών σε ασθενείς που λαμβάνουν amivantamab. Αποφεύγετε τη χρήση ζώντων ή ζώντων - εξασθενημένων εμβολίων ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν amivantamab.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με amivantamab.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο για την αξιολόγηση του κινδύνου από τη χρήση του amivantamab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα προς ενημέρωση του σχετιζόμενου με το φάρμακο κινδύνου. Η χορήγηση μορίων τα οποία αναστέλλουν τα EGFR και MET σε κυοφορούντα ζώα οδήγησε σε αυξημένη επίπτωση διαταραχής της εμβρυϊκής ανάπτυξης, εμβρυϊκής θνητότητας και αποβολής. Επομένως, με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα ευρήματα σε ζωικά μοντέλα, το amivantamab θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα. Το amivantamab δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα θεωρείται ότι υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων για το έμβryo. Αν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το amivantamab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Είναι γνωστό ότι οι ανθρώπινες IgG απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό και σύντομα εν συνεχεία μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη διάρκεια αυτού του σύντομου διαστήματος λίγο μετά τον τοκετό, αν και οι IgG είναι πιθανό να αποικοδομούνται στον γαστρεντερικό σωλήνα του παιδιού που θηλάζει και να μην απορροφούνται. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με amivantamab, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του amivantamab στην ανθρώπινη γονιμότητα. Οι επιδράσεις στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Rybrevant μπορεί να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Βλ. παράγραφο 4.8 (π.χ. ζάλη, κόπωση, έκπτωση της όρασης). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων ανεπιθύμητων ενεργειών που

σχετίζονται με την όραση, τα οποία επηρεάζουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης, συνιστάται να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσει η επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Στο σύνολο δεδομένων του amivantamab ως μονοθεραπεία (N=380), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών ήταν εξάνθημα (76%), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (67%), τοξικότητα ονύχων (47%), υποαλβουμιναιμία (31%), οίδημα (26%), κόπωση (26%), στοματίτιδα (24%), ναυτία (23%) και δυσκοιλιότητα (23%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν ILD (1,3%), IRR (1,1%) και εξάνθημα (1,1%). Το τρίτο τοις εκατό των ασθενών διέκοψε το Rybrent λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν IRR (1,1%), ILD (0,5%) και τοξικότητα των ονύχων (0,5%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 7 συνορίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν amivantamab ως μονοθεραπεία.

Τα δεδομένα αποτυπώνουν την έκθεση στο amivantamab σε 380 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μετά την αποτυχία χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς έλαβαν amivantamab σε δόση 1.050 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 1.400 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg). Η διάμεση έκθεση στο amivantamab ήταν 4,1 μήνες (εύρος: 0,0 έως 39,7 μήνες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατίθενται ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν amivantamab ως μονοθεραπεία

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας	Οποιοδήποτε βαθμού (%)	Βαθμού 3-4 (%)
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
Υποαλβουμιναιμία* (βλ. παράγραφο 5.1)	Πολύ συχνές	31	2 [†]
Μειωμένη όρεξη		16	0,5 [†]
Υπασβεσταιμία		10	0,3 [†]
Υποκαλιαιμία	Συχνές	9	2
Υπομαγνησταιμία		8	0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ζάλη*	Πολύ συχνές	13	0,3 [†]
Διαταραχές του οφθαλμού			
Ελάττωση της όρασης*	Συχνές	3	0
Ανάπτυξη των βλεφαρίδων*		1	0
Άλλες διαταραχές του οφθαλμού*		6	0
Κερατίτιδα	Όχι συχνές	0,5	0
Ραγοειδίτιδα		0,3	0
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			
Διάμεση πνευμονοπάθεια*	Συχνές	3	0,5 [†]
Γαστρεντερικές διαταραχές			
Διάρροια	Πολύ συχνές	11	2 [†]
Στοματίτιδα*		24	0,5 [†]
Ναυτία		23	0,5 [†]
Δυσκοιλιότητα		23	0
Έμετος		12	0,5 [†]

Κοιλιακό άλγος*	Συχνές	9	0,8 [†]
Αιμορροΐδες		3,7	0
Ηπατοχολικές διαταραχές			
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Πολύ συχνές	15	2
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση		13	1
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος		12	0,5 [†]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Εξάνθημα*	Πολύ συχνές	76	3 [†]
Τοξικότητα ονύχων*		47	2 [†]
Ξηρό δέρμα*		19	0
Κνησμός		18	0
Έλκος δέρματος	Όχι συχνές	0,8	0
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση		0,3	0,3 [†]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Μυαλγία	Πολύ συχνές	11	0,3 [†]
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
Οίδημα*	Πολύ συχνές	26	0,8 [†]
Κόπωση*		26	0,8 [†]
Πυρεξία		11	0
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση			
Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση	Πολύ συχνές	67	2

* Ομαδοποιημένοι όροι

[†] Μόνο συμβάντα Βαθμού 3

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Στο σύνολο δεδομένων του amivantamab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη (N=301), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών ήταν εξάνθημα (83%), ουδετεροπενία (57%), τοξικότητα ονύχων (53%), αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (51%), κόπωση (43%), στοματίτιδα (39%), ναυτία (43%), θρομβοπενία (40%), δυσκοιλιότητα (40%), οίδημα (40%), μειωμένη όρεξη (33%), υποαλβουμιναιμία (32%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (26%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (23%), έμετος (22%) και υποκαλιαιμία (20%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν εξάνθημα (2,7%), φλεβική θρομβοεμβολή (2,3%), θρομβοπενία (2,3%) και ILD (2,0%). Οκτώ τοις εκατό των ασθενών διέκοψαν το Rybrentan λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν IRR (2,7%), εξάνθημα (2,3%), ILD (2,3%) και τοξικότητα ονύχων (1,0%).

Ο Πίνακας 8 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν amivantamab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Τα δεδομένα αποτυπώνουν την έκθεση στο amivantamab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη σε 301 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Οι ασθενείς έλαβαν amivantamab σε δόση 1.400 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 1.750 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg) κάθε εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Ξεκινώντας την Εβδομάδα 7, οι ασθενείς έλαβαν amivantamab σε δόση 1.750 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 2.100 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg). Η διάμεση έκθεση στο amivantamab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη ήταν 7,7 μήνες (εύρος: 0,0 έως 28,1 μήνες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατίθενται ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας.

Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν amivantamab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας	Οποιοδήποτε βαθμού (%)	Βαθμού 3-4 (%)
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος			
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	57	39
Θρομβοπενία		40	12
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	33	1,3
Υποαλβουμιναιμία*		32	3,7
Υποκαλιαιμία		20	6,6
Υπομαγνησισαιμία		13	1,3
Υπασβεστιαίμια		12	1,0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ζάλη*	Συχνές	10	0,3
Αγγειακές διαταραχές			
Φλεβική θρομβοεμβολή*	Πολύ συχνές	14	3,0
Διαταραχές του οφθαλμού			
Άλλες διαταραχές του οφθαλμού*	Συχνές	7,3	0
Ελάττωση της όρασης*		3,0	0
Ανάπτυξη των βλεφαρίδων	Όχι συχνές	0,3	0
Κερατίτιδα		0,3	0
Ραγοειδίτιδα		0,3	0
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			
Διάμεση πνευμονοπάθεια*	Συχνές	2,3	1,7
Γαστρεντερικές διαταραχές			
Ναυτία	Πολύ συχνές	43	1,0
Δυσκοιλιότητα		40	0,3
Στοματίτιδα*		39	3,0
Έμετος		22	2,0
Διάρροια		19	2,3
Κοιλιακό άλγος*	Συχνές	11	0,3
Αιμορροΐδες		9,3	0,7
Ηπατοχολικές διαταραχές			
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Πολύ συχνές	26	4,3
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση		23	0,7
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Συχνές	10	0,3
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Εξάνθημα*	Πολύ συχνές	83	14
Τοξικότητα ονύχων*		53	4,3
Ξηρό δέρμα*		16	0
Κνησμός		10	0
Έλκος δέρματος	Συχνές	3,7	0,7
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Μυαλγία	Συχνές	5,0	0,7
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
Κόπωση*	Πολύ συχνές	43	4,7
Οίδημα*		40	1,3
Πυρεξία		14	0
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση			
Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση	Πολύ συχνές	51	3,0

* Ομαδοποιημένοι όροι

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Στο σύνολο δεδομένων του amivantamab σε συνδυασμό με lazertinib (N=421), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών ήταν εξάνθημα (89%), τοξικότητα ονύχων (71%), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (63%), υποαλβουμιναιμία (48%), ηπατοτοξικότητα (47%), οίδημα (47%), στοματίτιδα (43%), φλεβική θρομβοεμβολή (37%), παραισθησία (lazertinib) (34%), κόπωση (32%), διάρροια (29%), δυσκοιλιότητα (29%), ξηρό δέρμα (26%), κνησμός (24%), μειωμένη

όρεξη (24%), υπασβεστιαμία (21%), ναυτία (21%) και άλλες διαταραχές του οφθαλμού (21%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν φλεβική θρομβοεμβολή (11%), πνευμονία (4,0%), εξάνθημα (3,1%), ILD/πνευμονίτιδα (2,9%), ηπατοτοξικότητα (2,4%), COVID-19 (2,4%) και IRR και πλευριτική συλλογή (2,1%). Είκοσι τρία τοις εκατό των ασθενών διέκοψε το Rybrevant λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή του Rybrevant ήταν εξάνθημα (5,5%), αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (4,5%), τοξικότητα ονύχων (3,6%), ILD (2,9%) και ΦΘΕ (2,9%).

Ο Πίνακας 9 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν amivantamab σε συνδυασμό με lazertinib.

Τα δεδομένα αποτυπώνουν την έκθεση στο amivantamab σε συνδυασμό με lazertinib σε 421 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Οι ασθενείς έλαβαν amivantamab σε δόση 1.050 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 1.400 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg) μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες. Η διάμεση έκθεση στη θεραπεία της μελέτης στην ομάδα συνδυασμού amivantamab και lazertinib ήταν 18,5 μήνες (εύρος: 0,2 έως 31,4 μήνες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατίθενται ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με τη σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 9: Ανεπιθύμητες ενέργειες του amivantamab σε ασθενείς που έλαβαν amivantamab σε συνδυασμό με lazertinib

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας	Οποιοδήποτε βαθμού (%)	Βαθμού 3-4 (%)
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
Υποαλβουμιναιμία*	Πολύ συχνές	48	5
Μειωμένη όρεξη		24	1,0
Υπασβεστιαμία		21	2,1
Υποκαλσιαιμία		14	3,1
Υπομαγνησιαιμία	Συχνές	5,0	0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Παραίσθησία*‡	Πολύ συχνές	34	1,7
Ζάλη*		13	0
Αγγειακές διαταραχές			
Φλεβική θρομβοεμβολή*	Πολύ συχνές	37	11
Διαταραχές του οφθαλμού			
Άλλες διαταραχές του οφθαλμού*	Πολύ συχνές	21	0,5
Ελάττωση της όρασης*	Συχνές	4,5	0
Κερατίτιδα		2,6	0,5
Ανάπτυξη των βλεφαρίδων*		1,9	0
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			
Διάμεση πνευμονοπάθεια/Πνευμονίτιδα *	Συχνές	3,1	1,2
Γαστρεντερικές διαταραχές			
Στοματίτιδα*	Πολύ συχνές	43	2,4
Διάρροια		29	2,1
Δυσκοιλιότητα		29	0
Ναυτία		21	1,2
Έμετος		12	0,5
Κοιλιακό άλγος*		11	0
Αιμορροΐδες	Συχνές	10	0,2
Ηπατοχολικές διαταραχές			
Ηπατοτοξικότητα†	Πολύ συχνές	47	9

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Εξάνθημα*	Πολύ συχνές	89	27
Τοξικότητα ονύχων*		71	11
Ξηρό δέρμα*		26	1,0
Κνησμός		24	0,5
Σύνδρομο παλαμποελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας	Συχνές	6	0,2
Έλκος δέρματος		5	0,7
Κνίδωση		1,2	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Μυϊκοί σπασμοί	Πολύ συχνές	17	0,5
Μυαλγία		13	0,7
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
Οίδημα*	Πολύ συχνές	47	2,9
Κόπωση*		32	3,8
Πυρεξία		12	0
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			
Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση	Πολύ συχνές	63	6

* Ομαδοποιημένοι όροι

‡ Αξιολογήθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια μόνο για το lazertinib.

† Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα περιελάμβαναν ALT (36%), αυξημένη AST (29%) και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος (12%).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab ως μονοθεραπεία, σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 67% των ασθενών. Το ενενήντα οκτώ τοις εκατό των IRRs ήταν Βαθμού 1-2. Το ενενήντα εννέα τοις εκατό των IRRs εμφανίστηκε στην πρώτη έγχυση και ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 60 λεπτά, και η πλειοψηφία εμφανίστηκε εντός 2 ωρών από την έναρξη της έγχυσης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν ρίγη, δύσπνοια, ναυτία, ερυθρίαση, δυσφορία στο θώρακα και έμετο (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη, σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 50% των ασθενών. Περισσότερο από το 94% των IRR ήταν Βαθμού 1-2. Η πλειοψηφία των IRR εμφανίστηκε στην πρώτη έγχυση με διάμεσο χρόνο έως την έναρξη 60 λεπτά (εύρος 0-7 ώρες), και η πλειοψηφία εμφανίστηκε εντός 2 ωρών από την έναρξη της έγχυσης. Περιστασιακά, μια IRR μπορεί να εμφανιστεί κατά την επανέναρξη του amivantamab μετά από παρατεταμένες διακοπές της δόσης διάρκειας μεγαλύτερης των 6 εβδομάδων.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab σε συνδυασμό με lazertinib, σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 63% των ασθενών. Το ενενήντα τέσσερα τοις εκατό των IRRs ήταν Βαθμού 1-2. Η πλειοψηφία των IRRs εμφανίστηκε στην πρώτη έγχυση με διάμεσο χρόνο έως την έναρξη 1 ώρα, και η πλειοψηφία εμφανίστηκε εντός 2 ωρών από την έναρξη της έγχυσης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν ρίγη, δύσπνοια, ναυτία, ερυθρίαση, δυσφορία στο θώρακα και έμετο (βλ. παράγραφο 4.4)

Περιστασιακά, μια IRR μπορεί να εμφανιστεί κατά την επανέναρξη του amivantamab μετά από παρατεταμένες διακοπές της δόσης διάρκειας μεγαλύτερης των 6 εβδομάδων.

Σε μια Φάσης 2, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με MMKP, χορηγήθηκαν στους ασθενείς 8 mg δεξαμεθαζόνης από στόματος, δύο φορές ημερησίως και τις δύο ημέρες πριν από την πρώτη έγχυση Rybrent και 8 mg από στόματος, 60 λεπτά πριν από την έγχυση την ημέρα της πρώτης έγχυσης (συνολικά 5 δόσεις) επιπλέον της ενδοφλέβιας δεξαμεθαζόνης. Με την προσθήκη της από στόματος δεξαμεθαζόνης, αναφέρθηκε μια 22,5% επίπτωση των IRRs και δεν αναφέρθηκαν IRRs βαθμού ≥ 3 την ημέρα της αρχικής έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Διάμεση πνευμονοπάθεια ή ανεπιθύμητες ενέργειες που προσομοιάζουν με ILD έχουν αναφερθεί με τη χρήση του amivantamab, καθώς και με άλλους αναστολείς του EGFR. Διάμεση πνευμονοπάθεια ή πνευμονίτιδα αναφέρθηκε στο 2,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με amivantamab ως μονοθεραπεία, στο 2,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με amivantamab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη και στο 3,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με amivantamab σε συνδυασμό με lazertinib, συμπεριλαμβανομένου 1 (0,2%) θανατηφόρου περιστατικού. Ασθενείς με ιατρικό ιστορικό ILD, φαρμακοεπαγόμενη ILD, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία που έχρηζε θεραπείας με στεροειδή ή οποιαδήποτε ένδειξη κλινικά ενεργής ILD αποκλείστηκαν από την κλινική μελέτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ταυτόχρονη χρήση με lazertinib

Όταν το Rybrentant χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με lazertinib, συμβάντα ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), αναφέρθηκαν στο 37% των 421 ασθενών που έλαβαν Rybrentant σε συνδυασμό με lazertinib. Τα περισσότερα περιστατικά ήταν Βαθμού 1 ή 2, ενώ συμβάντα Βαθμού 3-4 παρουσιάστηκαν στο 11% των ασθενών που έλαβαν Rybrentant σε συνδυασμό με lazertinib και θάνατοι παρουσιάστηκαν στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν Rybrentant σε συνδυασμό με lazertinib. Για πληροφορίες σχετικά με την προφυλακτική χρήση αντιπηκτικών και τη διαχείριση των συμβάντων ΦΘΕ, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Σε ασθενείς που έλαβαν Rybrentant σε συνδυασμό με lazertinib, ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη έναρξη ενός συμβάντος ΦΘΕ ήταν 84 ημέρες. Τα συμβάντα ΦΘΕ οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με Rybrentant στο 2,9% των ασθενών.

Αντιδράσεις του δέρματος και των ονύχων

Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή), κνησμός και ξηρό δέρμα παρουσιάστηκαν στο 76% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με amivantamab ως μονοθεραπεία. Τα περισσότερα περιστατικά ήταν Βαθμού 1 ή 2, ενώ συμβάντα εξανθήματος Βαθμού 3 παρουσιάστηκαν στο 3% των ασθενών. Εξάνθημα που οδήγησε σε διακοπή του amivantamab παρουσιάστηκε στο 0,3% των ασθενών. Το εξάνθημα εμφανίστηκε συνήθως εντός των πρώτων 4 εβδομάδων θεραπείας, με διάμεσο χρόνο έως την έναρξη 14 ημέρες. Τοξικότητα των ονύχων εμφανίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν Βαθμού 1 ή 2, ενώ τοξικότητα των ονύχων Βαθμού 3 παρουσιάστηκε στο 1,8% των ασθενών.

Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή), παρουσιάστηκε στο 83% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με amivantamab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη. Τα περισσότερα περιστατικά ήταν Βαθμού 1 ή 2, ενώ συμβάντα εξανθήματος Βαθμού 3 παρουσιάστηκαν στο 14% των ασθενών. Εξάνθημα που οδήγησε σε διακοπή του amivantamab παρουσιάστηκε στο 2,3% των ασθενών. Το εξάνθημα εμφανίστηκε συνήθως εντός των πρώτων 4 εβδομάδων θεραπείας, με διάμεσο χρόνο έως την έναρξη 14 ημέρες. Τοξικότητα των ονύχων εμφανίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν Βαθμού 1 ή 2, ενώ τοξικότητα των ονύχων Βαθμού 3 παρουσιάστηκε στο 4,3% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή), παρουσιάστηκε στο 89% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με amivantamab σε συνδυασμό με lazertinib. Τα περισσότερα περιστατικά ήταν Βαθμού 1 ή 2, ενώ συμβάντα εξανθήματος Βαθμού 3 παρουσιάστηκαν στο 27% των ασθενών. Εξάνθημα που οδήγησε σε διακοπή του amivantamab παρουσιάστηκε στο 5,5% των ασθενών. Το εξάνθημα εμφανίστηκε συνήθως εντός των πρώτων 4 εβδομάδων θεραπείας, με διάμεσο χρόνο έως την έναρξη 14 ημέρες. Τοξικότητα ονύχων παρουσιάστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab σε συνδυασμό με lazertinib. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν Βαθμού 1 ή 2, με τοξικότητα ονύχων Βαθμού 3 να παρουσιάζεται στο 11% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Διεξήχθη μια μελέτη Φάσης 2 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Rybrentant σε συνδυασμό με lazertinib προκειμένου να αξιολογηθεί η χρήση προφυλακτικής θεραπείας με ένα από στόματος αντιβιοτικό, ένα τοπικό αντιβιοτικό στο τριχωτό της κεφαλής, ένα προϊόν ενυδάτωσης για το πρόσωπο και για ολόκληρο το σώμα (εκτός από το τριχωτό της κεφαλής) και ένα αντισηπτικό στα

χέρια και τα πόδια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Καταδείχθηκε μείωση της επίπτωσης των δερματολογικών ανεπιθύμητων συμβάντων $\geq$ Βαθμού 2 κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας, σε σύγκριση με την τυπική δερματολογική αντιμετώπιση που χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική (38,6% έναντι 76,5%, $p < 0,0001$). Επιπλέον, σημειώθηκε μείωση των ανεπιθύμητων συμβάντων $\geq$ Βαθμού 2 που αφορούσαν το τριχωτό της κεφαλής κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες της θεραπείας (8,6% έναντι 29,4%), καθώς και χαμηλότερη επίπτωση μειώσεων της δόσης (7,1% έναντι 19,1%), προσωρινών διακοπών (15,7% έναντι 33,8%) και οριστικών διακοπών της θεραπείας (1,4% έναντι 4,4%) λόγω δερματολογικών ανεπιθύμητων συμβάντων.

Διαταραχές του οφθαλμού

Διαταραχές του οφθαλμού, συμπεριλαμβανομένης κερατίτιδας (0,5%), παρουσιάστηκαν στο 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με amivantamab ως μονοθεραπεία. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν ανάπτυξη των βλεφαρίδων, ελάττωση της όρασης και άλλες διαταραχές του οφθαλμού. Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 1-2.

Διαταραχές του οφθαλμού, συμπεριλαμβανομένης κερατίτιδας (0,3%), παρουσιάστηκαν στο 11% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με amivantamab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιλαμβάνουν ανάπτυξη των βλεφαρίδων, ελάττωση της όρασης, ραγοειδίτιδα και άλλες διαταραχές του οφθαλμού. Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 1-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του οφθαλμού, συμπεριλαμβανομένης κερατίτιδας (2,6%), παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab σε συνδυασμό με lazertinib. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν ανάπτυξη των βλεφαρίδων, ελάττωση της όρασης και άλλες διαταραχές του οφθαλμού. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν Βαθμού 1-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα με το amivantamab σε ασθενείς 75 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών.

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει το ενδεχόμενο ανοσογονικότητας. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που έλαβαν θεραπεία με amivantamab, 4 από τους 1.862 (0,2%) συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με Rybrevant και ήταν αξιολογήσιμοι για την παρουσία αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADA), βρέθηκαν θετικοί για αντι-amivantamab αντισώματα που εμφανίστηκαν κατά τη θεραπεία. Δεν υπήρξαν ενδείξεις μεταβολής του προφίλ φαρμακοκινητικής, αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας λόγω των αντι-amivantamab αντισωμάτων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει καθοριστεί μέγιστη ανεκτή δόση σε μια κλινική μελέτη στην οποία οι ασθενείς έλαβαν έως 2.100 mg με ενδοφλέβια χορήγηση. Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με amivantamab. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με Rybrevant θα πρέπει να σταματήσει, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να λαμβάνονται αμέσως τα κατάλληλα γενικά υποστηρικτικά μέτρα μέχρις ότου περιοριστεί ή αποδράσει η κλινική τοξικότητα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, κωδικός ATC: L01FX18.

Μηχανισμός δράσης

Το amivantamab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο, διειδικό για EGFR-MET, χαμηλής περιεκτικότητας σε φουκόζη, με βάση την IgG1 αντίσωμα, με δραστηριότητα καθοδήγησης των ανοσοκυττάρων, το οποίο στοχεύει όγκους με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR όπως διαγραφές στο Εξώνιο 19, υποκατάσταση L858R στο Εξώνιο 21 και μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξώνιο 20. Το amivantamab προσδένεται στις εξωκυττάριας περιοχές των EGFR και MET.

Το amivantamab διαταράσσει τις σηματοδοτικές λειτουργίες των EGFR και MET μέσω αποκλεισμού της σύνδεσης του προσδέτη και ενίσχυσης της αποικοδόμησης των EGFR και MET, προλαμβάνοντας έτσι την ανάπτυξη και εξέλιξη του όγκου. Η παρουσία των EGFR και MET στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων καθιστά επίσης δυνατή τη στόχευση αυτών των κυττάρων προς καταστροφή από ανοσοδραστικά κύτταρα όπως είναι τα κύτταρα-φυσικοί φονείς και τα μακροφάγα, μέσω μηχανισμών εξαρτημένης από αντίσωμα, κυτταρικά επαγόμενης κυτταροτοξικότητας (ADCC) και τρωγοκυττάρωσης, αντίστοιχα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Λευκοματίνη

Το amivantamab μείωσε τη συγκέντρωση της λευκοματίνης στον ορό, κάτι που αποτελεί φαρμακοδυναμική επίδραση της αναστολής του MET, συνήθως κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.8). Στη συνέχεια, η συγκέντρωση της λευκοματίνης σταθεροποιήθηκε για το υπόλοιπο της θεραπείας με amivantamab.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μη προθεραπευμένος MMKP με διαγραφές στο Εξώνιο 19 του EGFR ή μεταλλάξεις υποκατάστασης L858R στο Εξώνιο 21 (MARIPOSA)

Η NSC3003 (MARIPOSA) είναι μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με οσιμερτινίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP με μεταλλάξεις στο EGFR που δεν επιδέχεται θεραπεία η οποία αποβλέπει στην ίαση. Τα δείγματα των ασθενών ήταν απαραίτητο να έχουν μία από τις δύο κοινές μεταλλάξεις του EGFR (διαγραφή στο Εξώνιο 19 ή μετάλλαξη υποκατάστασης L858R στο Εξώνιο 21), όπως προσδιορίζονται από τοπική εξέταση. Δείγματα καρκινικού ιστού (94%) και/ή πλάσματος (6%) εξετάστηκαν τοπικά για όλους τους ασθενείς για να προσδιοριστεί η κατάσταση μετάλλαξης διαγραφής στο Εξώνιο 19 του EGFR και/ή μετάλλαξης υποκατάστασης L858R στο Εξώνιο 21, με χρήση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) στο 65% των ασθενών και αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS) στο 35% των ασθενών.

Συνολικά 1.074 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:2:1) ώστε να λάβουν Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib, μονοθεραπεία με οσιμερτινίνη ή μονοθεραπεία με lazertinib έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Το Rybrevant χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 1.050 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 1.400 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg) μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5. Το lazertinib χορηγήθηκε σε δόση 240 mg από στόματος μία φορά ημερησίως. Η οσιμερτινίνη χορηγήθηκε σε δόση 80 mg από στόματος μία φορά ημερησίως. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τον τύπο μετάλλαξης

του EGFR (διαγραφή στο Εξώνιο 19 ή L858R στο Εξώνιο 21), τη φυλή (Ασιάτες ή μη Ασιάτες) και το ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων (ναι ή όχι).

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν εξισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 63 έτη (εύρος: 25–88) έτη με το 45% των ασθενών να είναι ≥ 65 ετών, το 62% γυναίκες, το 59% Ασιάτες και το 38% Λευκοί. Η κατάσταση απόδοσης ECOG (Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών) κατά την έναρξη ήταν 0 (34%) ή 1 (66%), το 69% δεν είχαν καπνίσει ποτέ, το 41% είχαν προηγούμενες εγκεφαλικές μεταστάσεις και το 90% είχαν καρκίνο Σταδίου IV κατά την αρχική διάγνωση. Όσον αφορά την κατάσταση μετάλλαξης του EGFR, το 60% ήταν διαγραφές στο Εξώνιο 19 και το 40% ήταν μεταλλάξεις υποκατάστασης L858R στο Εξώνιο 21.

Το Rybrent σε συνδυασμό με lazertinib επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) βάσει αξιολόγησης BICR.

Η τελική ανάλυση της OS επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS για το Rybrent σε συνδυασμό με lazertinib σε σύγκριση με την οσιμερτινίμη (βλ. Πίνακα 10 και Εικόνα 2).

Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη MARIPOSA

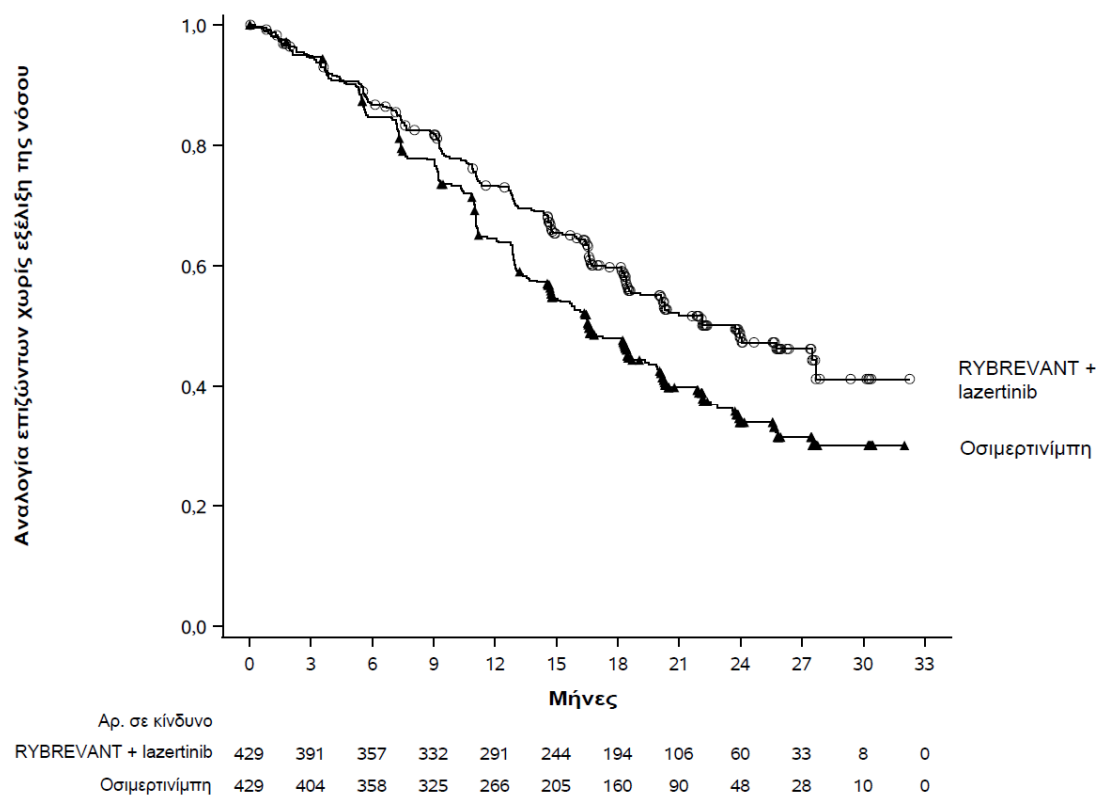
	Rybrentant + lazertinib (N=429)	Οσιμερτινίμη (N=429)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ^α		
Αριθμός συμβάντων	192 (45%)	252 (59%)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	23,7 (19,1, 27,7)	16,6 (14,8, 18,5)
Λόγος κινδύνου (95% CI), p-τιμή	0,70 (0,58, 0,85), p=0,0002	
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αριθμός συμβάντων	173 (40%)	217 (51%)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	M/E (42,9, M/E)	36,7 (33,4, 41,0)
Λόγος κινδύνου (95% CI), p-τιμή	0,75 (0,61, 0,92), p=0,0048	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) ^{α,β}		
ORR % (95% CI)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) ^{α,β}		
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	25.8 (20.3, 33.9)	18.1 (14.8, 20.1)

BICR = τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, M/E = μη εκτιμήσιμο
Τα αποτελέσματα PFS είναι από την αποκοπή δεδομένων στις 11 Αυγούστου 2023 με διάμεση παρακολούθηση 22,0 μηνών. Τα αποτελέσματα DOR και ORR είναι από την αποκοπή δεδομένων στις 13 Μαΐου 2024 με διάμεση παρακολούθηση 31,3 μηνών. Τα αποτελέσματα OS είναι από την αποκοπή δεδομένων στις 04 Δεκεμβρίου 2024 με διάμεση παρακολούθηση 37,8 μηνών.

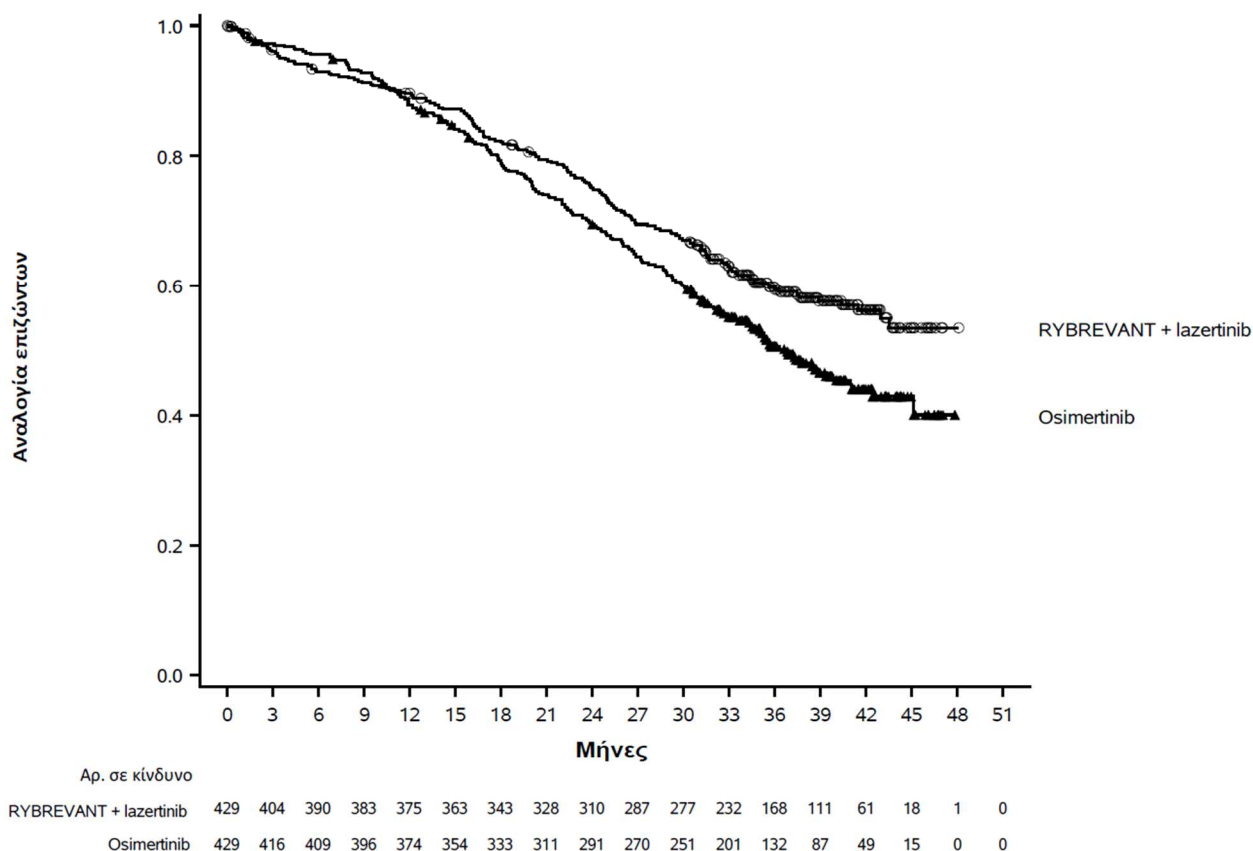
^a BICR κατά RECIST έκδ.1.1.

^β Με βάση τους επιβεβαιωμένα ανταποκριθέντες.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με MMΚΠ βάσει αξιολόγησης BICR



Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΜΜΚΠ



Το ενδοκρανιακό ORR και η ενδοκρανιακή DOR βάσει BICR ήταν προκαθορισμένα τελικά σημεία στη μελέτη MARIPOSA. Στο υποσύνολο των ασθενών με ενδοκρανιακές βλάβες κατά την έναρξη, ο συνδυασμός Rybrevant και lazertinib επέδειξε παρόμοιο ενδοκρανιακό ORR με αυτό της ομάδας μαρτύρων. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, όλοι οι ασθενείς στη μελέτη MARIPOSA υποβλήθηκαν σε διαδοχικές MRI εγκεφάλου για την αξιολόγηση της ενδοκρανιακής ανταπόκρισης και διάρκειας. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Ενδοκρανιακό ORR και ενδοκρανιακή DOR βάσει αξιολόγησης BICR σε ασθενείς με ενδοκρανιακές βλάβες κατά την έναρξη - MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (N=180)	Οσιμερτινίμη (N=186)
Αξιολόγηση ανταπόκρισης ενδοκρανιακού όγκου		
Ενδοκρανιακό ORR (CR+PR), % (95% CI)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Πλήρης ανταπόκριση	64%	59%
Ενδοκρανιακή DOR		
Αριθμός ανταποκριθέντων	140	144
Διάρκεια τιμή, μήνες (95% CI)	35,0 (20,4, M/E)	25,1 (22,1, 31,2)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

M/E= μη εκτιμήσιμο

Τα αποτελέσματα ενδοκρανιακού ORR και ενδοκρανιακής DOR είναι από την αποκοπή δεδομένων στις 04 Δεκεμβρίου 2024 με διάρκεια παρακολούθηση 37,8 μηνών.

Προθεραπευμένος ΜΜΚΠ με διαγραφές στο Εξώνιο 19 του EGFR ή μεταλλάξεις υποκατάστασης L858R στο Εξώνιο 21 (MARIPOSA-2)

Η MARIPOSA-2 είναι μια τυχαιοποιημένη (2:2:1), ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ με διαγραφές στο Εξώνιο 19 του EGFR ή μεταλλάξεις υποκατάστασης L858R στο Εξώνιο 21 (έλεγχος των μεταλλάξεων μπορούσε να έχει διενεργηθεί κατά τον χρόνο της διάγνωσης της τοπικά προχωρημένης ή μεταστατικής νόσου ή πιο μετά. Ο έλεγχος δεν ήταν αναγκαίο να επαναληφθεί κατά τον χρόνο εισόδου στη μελέτη εφόσον η

κατάσταση μετάλλαξης του EGFR είχε προηγουμένως τεκμηριωθεί) μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας συμπεριλαμβανομένου ενός τρίτης γενιάς αναστολέα τυροσινικής κινάσης (TKI) του EGFR. Συνολικά 657 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη, εκ των οποίων 263 έλαβαν καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη (CP) και 131 οι οποίοι έλαβαν Rybrentant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη (Rybrentant-CP). Επιπροσθέτως, 263 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν Rybrentant σε συνδυασμό με lazertinib, καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη σε ένα ξεχωριστό σκέλος της μελέτης. Το Rybrentant χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 1.400 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 1.750 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg) μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες με δόση 1.750 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 2.100 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg) ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7 έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η καρβοπλατίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου 5 mg/ml ανά λεπτό (AUC 5) μία φορά κάθε 3 εβδομάδες, για διάστημα έως 12 εβδομάδων. Η πεμετρεξέδη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 500 mg/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν με βάση τη γραμμή θεραπείας με οσιμερτινίνη (πρώτη γραμμή ή δεύτερη γραμμή), τις προηγούμενες εγκεφαλικές μεταστάσεις (ναι ή όχι) και την Ασιατική φυλή (ναι ή όχι).

Από τους 394 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος που έλαβε Rybrentant-CP ή στο σκέλος που έλαβε CP, η διάμεση ηλικία ήταν 62 (εύρος: 31-85) έτη, με το 38% των ασθενών να είναι ηλικίας ≥ 65 ετών, το 60% ήταν γυναίκες, και το 48% ήταν Ασιάτες και το 46% ήταν Λευκοί. Η κατάσταση απόδοσης ECOG (Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών) κατά την έναρξη ήταν 0 (40%) ή 1 (60%), το 66% δεν είχαν καπνίσει ποτέ, το 45% είχαν ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων και το 92% είχαν καρκίνο Σταδίου IV κατά την αρχική διάγνωση.

Το Rybrentant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε σύγκριση με την καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη, με HR 0,48 (95% CI: 0,36, 0,64, p<0,0001). Κατά τον χρόνο της δεύτερης ενδιάμεσης ανάλυσης για την OS, με διάμεση παρακολούθηση περίπου 18,6 μηνών για το σκέλος Rybrentant-CP και περίπου 17,8 μηνών για το σκέλος CP, το HR για την OS ήταν 0,73 (95% CI: 0,54, 0,99, p=0,0386). Αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (ελέγχθηκε στο προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας 0,0142).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη MARIPOSA-2

	Rybrentant+ καρβοπλατίνη+ πεμετρεξέδη (N=131)	καρβοπλατίνη+ πεμετρεξέδη (N=263)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ^α		
Αριθμός συμβάντων (%)	74 (57)	171 (65)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	6,3 (5,6, 8,4)	4,2 (4,0, 4,4)
HR (95% CI), p-τιμή	0,48 (0,36, 0,64), p<0,0001	
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αριθμός συμβάντων (%)	65 (50)	143 (54)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	17,7 (16,0, 22,4)	15,3 (13,7, 16,8)
HR (95% CI), p-τιμή ^β	0,73 (0,54, 0,99), p=0,0386	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ^α		
ORR, % (95% CI)	64% (55%, 72%)	36% (30%, 42%)
Λόγος Πιθανοτήτων (95% CI), p-τιμή	3,10 (2,00, 4,80), p<0,0001	
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) ^α		
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	6.90 (5.52, M/E)	5.55 (4.17, 9.56)

Ασθενείς με DOR $\geq$ 6 μήνες	31,9%	20,0%
--------------------------------	-------	-------

CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης

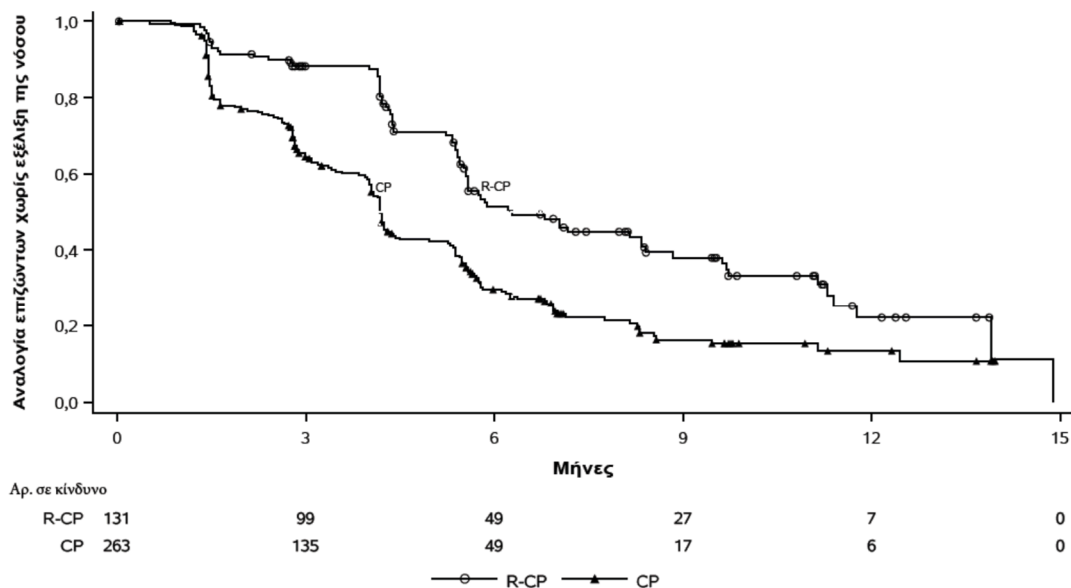
M/E= μη εκτιμήσιμο

Τα αποτελέσματα PFS, DOR και ORR είναι από την αποκοπή δεδομένων στις 10 Ιουλίου 2023, οπότε πραγματοποιήθηκε έλεγχος της υπόθεσης και η τελική ανάλυση για αυτά τα καταληκτικά σημεία. Τα αποτελέσματα OS είναι από την αποκοπή δεδομένων στις 26 Απριλίου 2024, από τη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση OS.

^α Βάσει αξιολόγησης BICR

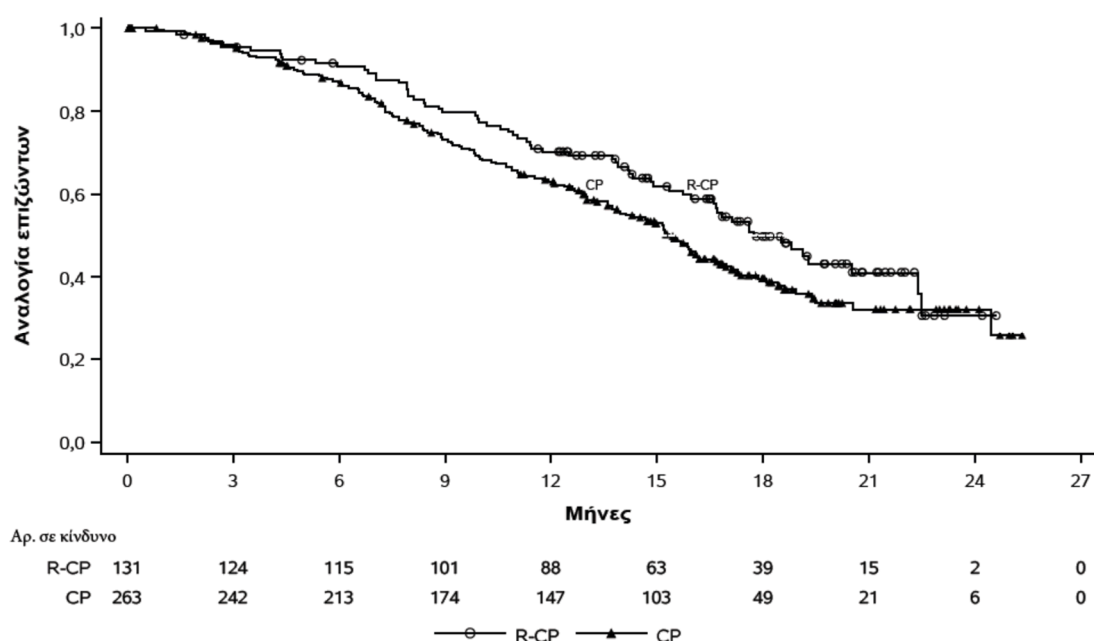
^β Η p-τιμή συγκρίνεται με ένα αμφίπλευρο διάστημα σημαντικότητας 0,0142. Συνεπώς, τα αποτελέσματα της OS δεν είναι σημαντικά κατά τη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση.

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS σε προθεραπευμένους ασθενείς με MMΚΠ βάσει αξιολόγησης BICR



Το όφελος στην PFS από τη θεραπεία με Rybrevant-CP σε σύγκριση με τη θεραπεία με CP ήταν σταθερό σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανόμενης της εθνικότητας, της ηλικίας, του φύλου, του ιστορικού καπνίσματος και της κατάστασης μεταστάσεων στο ΚΝΣ κατά την είσοδο στη μελέτη.

Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS σε προθεραπευμένους ασθενείς με ΜΜΚΠ



Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ενδοκρανιακές μεταστάσεις

Οι ασθενείς με ασυμπτωματικές ή προθεραπευμένες και σταθεροποιημένες ενδοκρανιακές μεταστάσεις ήταν επιλέξιμοι για να τυχαιοποιηθούν στη MARIPOSA-2. Η θεραπεία με Rybrevant-CP συσχετίστηκε με αριθμητική αύξηση του ενδοκρανιακού ORR (23,3% για θεραπεία με Rybrevant-CP έναντι 16,7% για θεραπεία με CP, λόγος πιθανοτήτων 1,52, 95% CI (0,51, 4,50), καθώς και της ενδοκρανιακής DOR (13,3 μήνες, 95% CI (1,4, M/E) στο σκέλος Rybrevant-CP σε σύγκριση με 2,2 μήνες, 95% CI (1,4, M/E) στο σκέλος CP). Η διάμεση παρακολούθηση για τη θεραπεία Rybrevant-CP ήταν περίπου 18,6 μήνες.

Μη προθεραπευμένος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξώνιο 20 (PAPILLON)

Η PAPILLON είναι μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3 για τη σύγκριση της θεραπείας με Rybrevant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη με χημειοθεραπεία μόνον (καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξώνιο 20 του EGFR, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Δείγματα καρκινικού ιστού (92,2%) και/ή πλάσματος (7,8%) εξετάστηκαν τοπικά και για τους 308 ασθενείς προκειμένου να προσδιοριστεί η κατάσταση μετάλλαξης ένθεσης στο Εξώνιο 20 του EGFR με χρήση αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS) στο 55,5% των ασθενών και/ή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) στο 44,5% των ασθενών. Διεξήχθη επίσης έλεγχος σε κεντρικό εργαστήριο με χρήση του ελέγχου σε δείγμα ιστού AmoyDx[®] LC10, του Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test, καθώς και του ελέγχου σε δείγμα πλάσματος Guardant 360[®] CDx.

Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά τον έλεγχο διαλογής ήταν επιλέξιμοι για συμμετοχή εφόσον ήταν πέραν αμφιβολίας θεραπευμένοι, κλινικά σταθεροί, ασυμπτωματικοί και εκτός θεραπείας με κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση.

Το Rybrevant χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 1.400 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 1.750 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg) μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες με δόση 1.750 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 2.100 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg) ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7 έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η καρβοπλατίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου 5 mg/ml ανά λεπτό (AUC 5) μία φορά κάθε 3 εβδομάδες, για διάστημα έως 12 εβδομάδων. Η πεμετρεξέδη

χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 500 mg/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την κατάσταση απόδοσης ECOG (0 ή 1), και τις προηγούμενες εγκεφαλικές μεταστάσεις (ναι ή όχι). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος καρβοπλατίνης και πεμετρεξέδης και είχαν επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου επιτράπηκε να αλλάξουν θεραπεία και να λάβουν Rybrevant ως μονοθεραπεία.

Συνολικά, 308 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε Rybrevant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη (N=153) ή σε καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη (N=155). Η διάμεση ηλικία ήταν τα 62 (εύρος: 27 έως 92) έτη, με το 39% των συμμετεχόντων να είναι ηλικίας ≥ 65 ετών, το 58% γυναίκες, το 61% Ασιάτες και το 36% Λευκοί. Η κατάσταση απόδοσης ECOG (Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών) κατά την έναρξη ήταν 0 (35%) ή 1 (64%), το 58% δεν είχαν καπνίσει ποτέ, το 23% είχαν ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων και το 84% είχαν καρκίνο Σταδίου IV κατά την αρχική διάγνωση.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για την PAPILLON ήταν η PFS, όπως αξιολογήθηκε με BICR. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 14,9 μήνες (εύρος: 0,3 έως 27,0).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη PAPILLON

	Rybrevant + καρβοπλατίνη+ πεμετρεξέδη (N=153)	καρβοπλατίνη+ πεμετρεξέδη (N=155)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)^α		
Αριθμός συμβάντων	84 (55%)	132 (85%)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	11,4 (9,8, 13,7)	6,7 (5,6, 7,3)
HR (95% CI), p-τιμή	0,395 (0,29, 0,52), p<0,0001	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης^{α, β}		
ORR, % (95% CI)	73% (65%, 80%)	47% (39%, 56%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), p-τιμή	3,0 (1,8, 4,8), p<0,0001	
Πλήρης ανταπόκριση	3,9%	0,7%
Μερική ανταπόκριση	69%	47%
Συνολική επιβίωση (OS)^γ		
Αριθμός συμβάντων	40	52
Διάμεση OS, μήνες (95% CI)	M/E (28,3, M/E)	28,6 (24,4, M/E)
HR (95% CI), p-τιμή	0,756 (0,50, 1,14), p=0,1825	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

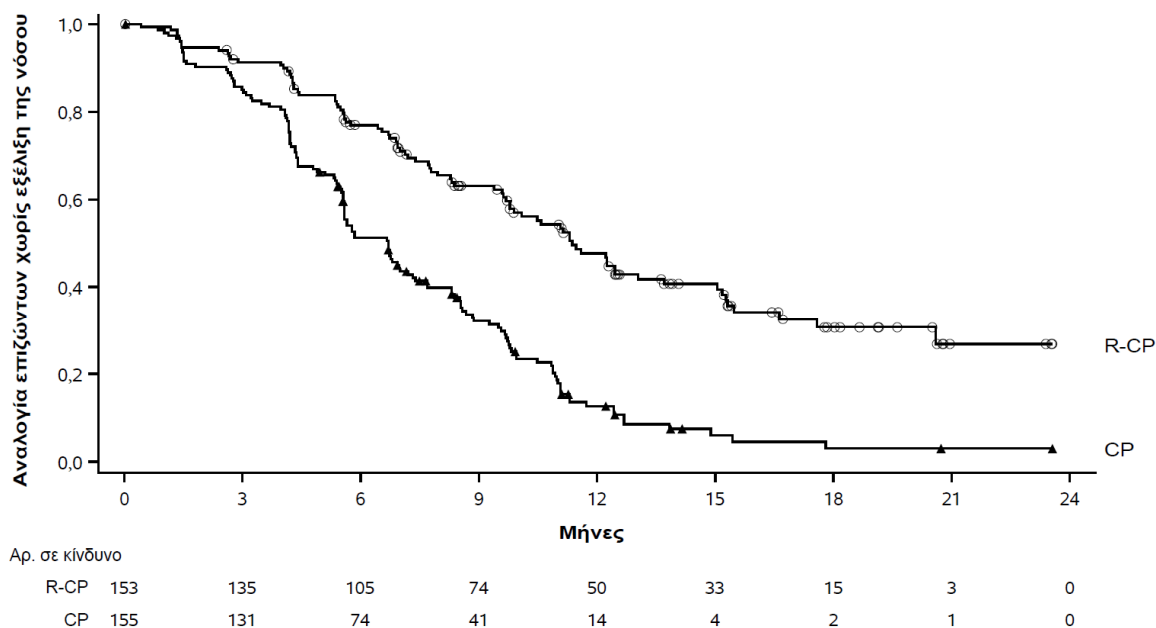
M/E= μη εκτιμήσιμο

^α Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Κεντρική Αξιολόγηση κατά RECIST έκδ. 1.1

^β Βάσει εκτίμησης Kaplan-Meier.

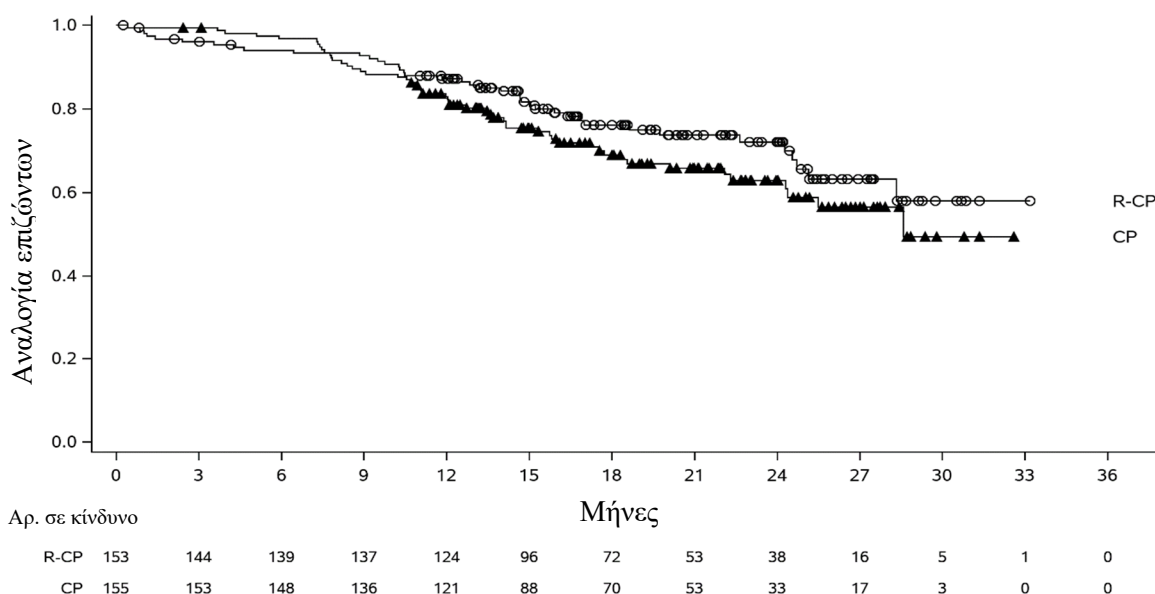
^γ Με βάση τα αποτελέσματα επικαιροποιημένης OS με διάμεση παρακολούθηση 20,9 μηνών. Στην ανάλυση OS δεν έγινε προσαρμογή για τις ενδεχόμενες συγχυτικές επιδράσεις της αλλαγής θεραπείας (78 [50,3%] ασθενείς στο σκέλος καρβοπλατίνης + πεμετρεξέδης που έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με Rybrevant ως μονοθεραπεία).

Εικόνα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με MMKΠ βάσει αξιολόγησης BICR



Το όφελος στην PFS από το Rybrevant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη σε σύγκριση με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη ήταν σταθερό σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες με βάση τις εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την είσοδο στη μελέτη (ναι ή όχι), την ηλικία (< 65 ή ≥ 65 ετών), το φύλο (άρρεν ή θήλυ), τη φυλή (Ασιατική ή μη Ασιατική), το βάρος (< 80 kg ή ≥ 80 kg), την κατάσταση απόδοσης ECOG (0 ή 1), και το ιστορικό καπνίσματος (ναι ή όχι).

Εικόνα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με MMKΠ



Προθεραπευμένος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (MMKΠ) με μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20 (CHRYSLIS)

Η CHRYSLIS είναι μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη πολλαπλών κοορτών που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Rybrevant σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKΠ. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 114 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKΠ που είχαν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20 του EGFR, των οποίων η νόσος είχε εμφανίσει εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή

μετά τη χημειοθεραπεία με βάση την πλάτινα και η διάμεση παρακολούθηση ήταν 12,5 μήνες. Δείγματα καρκινικού ιστού (93%) και/ή πλάσματος (10%) εξετάστηκαν τοπικά για όλους τους ασθενείς προκειμένου να προσδιοριστεί η κατάσταση μετάλλαξης ένθεσης στο Εξώνιο 20 του EGFR με αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS) στο 46% των ασθενών και/ή με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) στο 41% των ασθενών. Για το 4% των ασθενών οι μέθοδοι ελέγχου δεν προσδιορίστηκαν. Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις για τις οποίες δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ιστορικό ILD που απαιτούσε θεραπεία με παρατεταμένη χρήση στεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων εντός των τελευταίων 2 ετών δεν ήταν επιλέξιμοι για τη μελέτη. Το Rybrentant χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 1.050 mg για ασθενείς < 80 kg ή 1.400 mg για ασθενείς ≥ 80 kg μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 έως την απώλεια του κλινικού οφέλους ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή, που ορίζεται ως επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση (CR) ή μερική ανταπόκριση (PR) με βάση τα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1. Επιπλέον, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολογήθηκε και με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση (BICR). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν τη διάρκεια ανταπόκρισης (DOR).

Η διάμεση ηλικία ήταν τα 62 (εύρος: 36–84) έτη, με το 41% των ασθενών να είναι ηλικίας ≥ 65 ετών, το 61% γυναίκες, το 52% Ασιάτες και το 37% Λευκοί. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 7 θεραπείες). Κατά την έναρξη, το 29% είχε κατάσταση απόδοσης ECOG (Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών) 0 και το 70% είχε κατάσταση απόδοσης ECOG 1, το 57% δεν είχε καπνίσει ποτέ, το 100% είχε καρκίνο Σταδίου IV και το 25% είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία για εγκεφαλικές μεταστάσεις. Ενθέσεις στο Εξώνιο 20 παρατηρήθηκαν σε 8 διαφορετικά κατάλοιπα: τα πιο συχνά κατάλοιπα ήταν τα A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) και N771 (11%).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη CHRYSALIS

	Αξιολόγηση ερευνητή (N=114)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης^{a,b} (95% CI)	37% (28%, 46%)
Πλήρης ανταπόκριση	0%
Μερική ανταπόκριση	37%
Διάρκεια ανταπόκρισης	
Διάμεση τιμή ^γ (95% CI), μήνες	12,5 (6,5, 16,1)
Ασθενείς με DOR ≥ 6 μήνες	64%

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης

^a Επιβεβαιωμένη ανταπόκριση

^b Τα αποτελέσματα ORR και DOR βάσει αξιολόγησης ερευνητή ήταν συμβατά με εκείνα που αναφέρθηκαν βάσει αξιολόγησης BICR. Το ORR βάσει αξιολόγησης BICR ήταν 43% (34%, 53%), με ποσοστό CR ίσο με 3% και ποσοστό PR ίσο με 40%, η διάμεση DOR βάσει αξιολόγησης BICR ήταν 10,8 μήνες (95% CI: 6,9, 15,0), και οι ασθενείς με DOR ≥ 6 μήνες βάσει αξιολόγησης BICR ήταν 55%.

^γ Βάσει εκτίμησης Kaplan-Meier.

Αντικαρκινική δράση παρατηρήθηκε στους υποτύπους μεταλλάξεων που μελετήθηκαν.

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rybrentant σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού

πληθυσμού στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Με βάση τα δεδομένα μονοθεραπείας με Rybrent, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου για το amivantamab ($AUC_{1\text{ week}}$) αυξάνεται αναλογικά για το εύρος δόσεων από 350 έως 1.750 mg.

Με βάση προσομοιώσεις από το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η $AUC_{1\text{ week}}$ ήταν περίπου 2,8 φορές μεγαλύτερη μετά την πέμπτη δόση για το σχήμα χορήγησης κάθε 2 εβδομάδες και 2,6 φορές μεγαλύτερη μετά την τέταρτη δόση για το σχήμα χορήγησης κάθε 3 εβδομάδες. Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του amivantamab επιτεύχθηκαν έως την Εβδομάδα 13 και για τα δύο σχήματα χορήγησης, κάθε 3 εβδομάδες και κάθε 2 εβδομάδες, και η συστηματική συσσώρευση ήταν 1,9 φορές μεγαλύτερη.

Κατανομή

Με βάση τις επιμέρους εκτιμώμενες παραμέτρους ΦΚ του amivantamab σε ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, ο γεωμετρικός μέσος (CV%) συνολικός όγκος κατανομής είναι 5,12 (27,8%) l, μετά από χορήγηση της συνιστώμενης δόσης του Rybrent.

Αποβολή

Με βάση τις επιμέρους εκτιμώμενες παραμέτρους ΦΚ του amivantamab σε ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, η γεωμετρική μέση (CV%) της γραμμικής κάθαρσης (CL) και της τελικής ημίσειας ζωής που σχετίζεται με γραμμική κάθαρση είναι 0,266 (30,4%) l/ημέρα και 13,7 (31,9%) ημέρες αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του amivantamab με βάση την ηλικία (21-88 ετών).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του amivantamab σε ασθενείς με ήπια ($60 \leq$ κάθαρση κρεατινίνης $[CrCl] < 90$ ml/min), μέτρια ($29 \leq CrCl < 60$ ml/min) ή σοβαρή ($15 \leq CrCl < 29$ ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα ($n=1$), όμως δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς. Η επίδραση της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ($CrCl < 15$ ml/min) στη φαρμακοκινητική του amivantamab είναι άγνωστη.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας δεν είναι πιθανό να έχουν οποιαδήποτε επίδραση στην αποβολή του amivantamab, δεδομένου ότι τα μόρια με βάση την IgG1, όπως το amivantamab, δεν μεταβολίζονται μέσω της ηπατικής οδού.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του amivantamab με βάση την ήπια [(ολική χολερυθρίνη $\leq$ ULN και AST $>$ ULN) ή (ULN $<$ ολική χολερυθρίνη $\leq 1,5 \times$ ULN)] ή μέτρια ($1,5 \times$ ULN $<$ ολική χολερυθρίνη $\leq 3 \times$ ULN και οποιοδήποτε επίπεδο AST) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Τα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας είναι περιορισμένα ($n=1$), όμως δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς. Η επίδραση της σοβαρής (ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ULN) έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική του amivantamab είναι άγνωστη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του Rybrent σε παιδιατρικούς πληθυσμούς δεν έχει διερευνηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την τεκμηρίωση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του amivantamab. Οι συνήθεις μελέτες γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης γενικά δεν έχουν εφαρμογή στα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς οι μεγάλες πρωτεΐνες δεν διαχέονται μέσα στα κύτταρα και δεν μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το DNA ή το χρωμοσωματικό υλικό.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των επιδράσεων στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, με βάση τον μηχανισμό δράσης του, το amivantamab μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο ή αναπτυξιακές ανωμαλίες. Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, η μείωση, εξάλειψη ή διαταραχή της εμβρυϊκής ή μητρικής σηματοδότησης του EGFR μπορεί να εμποδίσει την εμφύτευση, να προκαλέσει απώλεια εμβρύου κατά τη διάρκεια διάφορων σταδίων της κύησης (μέσω επιδράσεων στην ανάπτυξη του πλακούντα), να προκαλέσει αναπτυξιακές ανωμαλίες σε πολλαπλά όργανα ή πρόωμο θάνατο στα έμβρυα που επιβιώνουν. Παρόμοια, η απενεργοποίηση του MET ή του προσδέτη του, που είναι ο ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας (HGF), ήταν θανατηφόρα για το έμβρυο λόγω σοβαρών διαταραχών στην ανάπτυξη του πλακούντα, και τα έμβρυα εμφάνισαν διαταραχές στην ανάπτυξη των μυών σε πολλαπλά όργανα. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG1 διαπερνά τον πλακούντα. Ως εκ τούτου, το amivantamab μπορεί ενδεχομένως να μεταφερθεί από τη μητέρα στο έμβρυο που αναπτύσσεται.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διυδρικό δινατριούχο άλας του αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (EDTA)

L-Ιστιδίνη

L-Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

L-Μεθειονίνη

Πολυσορβικό 80 (E433)

Σακχαρόζη

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Μετά την αραίωση

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 10 ώρες στους 15°C έως 25°C σε φωτισμό δωματίου. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

7 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα, ασφάλεια από αλουμίνιο και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης που περιέχει 350 mg amivantamab. Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Παρασκευάστε το διάλυμα προς ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική ως εξής:

Παρασκευή

- Προσδιορίστε τη δόση που απαιτείται και τον αριθμό των φιαλιδίων Rybrent που απαιτούνται με βάση το βάρος του ασθενούς κατά την έναρξη (βλ. παράγραφο 4.2). Κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg amivantamab.
- Για χορήγηση δόσεων κάθε 2 εβδομάδες, οι ασθενείς βάρους < 80 kg λαμβάνουν 1.050 mg και οι ασθενείς βάρους ≥ 80 kg 1.400 mg μία φορά την εβδομάδα για συνολικά 4 δόσεις και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5.
- Για χορήγηση δόσεων κάθε 3 εβδομάδες, οι ασθενείς βάρους < 80 kg λαμβάνουν 1.400 mg μία φορά την εβδομάδα για συνολικά 4 δόσεις και στη συνέχεια 1.750 mg κάθε 3 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7, και οι ασθενείς βάρους ≥ 80 kg, 1.750 mg μία φορά την εβδομάδα για συνολικά 4 δόσεις και στη συνέχεια 2.100 mg κάθε 3 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7.
- Ελέγξτε ότι το διάλυμα του Rybrent είναι άχρωμο προς ωχροκίτρινο. Να μην χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αποχρωματισμός ή ορατά σωματίδια.
- Αφαιρέστε και στη συνέχεια απορρίψτε όγκο είτε διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από τον ασκό έγχυσης 250 ml ίσο με τον απαιτούμενο όγκο του διαλύματος Rybrent που θα προστεθεί (απορρίψτε 7 ml του αραιωτικού μέσου από τον ασκό έγχυσης για κάθε φιαλίδιο). Οι ασκοί έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυπροπυλένιο (PP), πολυαιθυλένιο (PE) ή μείγμα πολυολεφινών (PP+PE).
- Αφαιρέστε 7 ml Rybrent από κάθε φιαλίδιο που απαιτείται και στη συνέχεια προσθέστε τα στον ασκό έγχυσης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει όγκο υπερπλήρωσης 0,5 ml για να διασφαλιστεί ότι ο όγκος που μπορεί να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο είναι επαρκής. Ο τελικός όγκος στον ασκό έγχυσης θα πρέπει να είναι 250 ml. Απορρίψτε οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ποσότητα παραμένει στο φιαλίδιο.
- Αναστρέψτε απαλά τον ασκό για να αναμείξετε το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Πριν από τη χορήγηση, εξετάστε οπτικά για αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Να μην χρησιμοποιείται αν παρατηρούνται αποχρωματισμός ή ορατά σωματίδια.

Χορήγηση

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης με προσαρμοσμένο ρυθμιστή ροής και ενσωματωμένο εν σειρά, αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES) (μέγεθος πόρων 0,22 ή 0,2 μικρόμετρα). Τα σετ χορήγησης πρέπει να είναι κατασκευασμένα από πολυουρεθάνη (PU), πολυβουταδιένιο (PBD), PVC, PP ή PE.
- Το σετ χορήγησης με φίλτρο πρέπει να ενεργοποιηθεί με διάλυμα γλυκόζης 5% ή με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% πριν από την έναρξη κάθε έγχυσης του Rybrent.

- Το Rybrevant δεν πρέπει να συγχωρηγείται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.
- Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται εντός 10 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C) και φωτισμό δωματίου.
- Λόγω της συχνότητας των IRRs κατά την πρώτη δόση, το amivantamab θα πρέπει να εγχύεται μέσω περιφερικής φλέβας την Εβδομάδα 1 και την Εβδομάδα 2. Έγχυση μέσω κεντρικής γραμμής μπορεί να χορηγηθεί κατά τις επόμενες εβδομάδες, όταν ο κίνδυνος IRR είναι χαμηλότερος. Για τους ρυθμούς έγχυσης, βλ. παράγραφο 4.2.

Απόρριψη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι μόνο για εφάπαξ χρήση και κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χορηγηθεί εντός 10 ωρών πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1594/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Δεκεμβρίου 2021
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Σεπτεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rybrevant 1.600 mg ενέσιμο διάλυμα

Rybrevant 2.240 mg ενέσιμο διάλυμα

Rybrevant 2.400 mg ενέσιμο διάλυμα

Rybrevant 3.520 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Rybrevant 1.600 mg ενέσιμο διάλυμα

Ένα ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 160 mg amivantamab.

Ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος των 10 ml περιέχει 1.600 mg amivantamab.

Rybrevant 2.240 mg ενέσιμο διάλυμα

Ένα ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 160 mg amivantamab.

Ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος των 14 ml περιέχει 2.240 mg amivantamab.

Rybrevant 2.400 mg ενέσιμο διάλυμα

Ένα ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 160 mg amivantamab.

Ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος των 15 ml περιέχει 2.400 mg amivantamab.

Rybrevant 3.520 mg ενέσιμο διάλυμα

Ένα ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 160 mg amivantamab.

Ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος των 22 ml περιέχει 3.520 mg amivantamab.

Το amivantamab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο διειδικό αντίσωμα με βάση την Ανοσοσφαιρίνη G1 (IgG1) που στρέφεται έναντι των υποδοχών του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) και της μεσεγχυματικής προς επιθηλιακή μετάβασης (MET), το οποίο παράγεται από μια κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωοθήκη Κινεζικού Κρικητού [CHO]) με χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Ένα ml διαλύματος περιέχει 0,6 mg πολυσορβικού 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι άχρωμο προς ωχροκίτρινο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant ενδείκνυται:

- σε συνδυασμό με lazertinib για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με διαγραφές στο Εξώνιο 19 του EGFR ή μεταλλάξεις υποκατάστασης L858R στο Εξώνιο 21.

- σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο MMKP με διαγραφές στο Εξόνιο 19 του EGFR ή μεταλλάξεις υποκατάστασης L858R στο Εξόνιο 21 μετά την αποτυχία προηγούμενης θεραπείας που περιλαμβάνει αναστολέα τυροσινικής κινάσης (TKI) του EGFR.
- σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με προχωρημένο MMKP με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20 του EGFR.
- ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο MMKP με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20 του EGFR, μετά την αποτυχία θεραπείας με βάση την πλατίνα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant, πρέπει να έχει τεκμηριωθεί η κατάσταση της μετάλλαξης του EGFR σε δείγματα καρκινικού ιστού ή πλάσματος με τη χρήση επικυρωμένης μεθόδου ελέγχου. Εάν δεν ανιχνευθεί καμία μετάλλαξη σε δείγμα πλάσματος, θα πρέπει να εξεταστεί καρκινικός ιστός εφόσον είναι διαθέσιμος σε επαρκή ποσότητα και ποιότητα, λόγω του ενδεχόμενου ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων όταν χρησιμοποιείται έλεγχος πλάσματος. Ο έλεγχος δεν είναι αναγκαίο να επαναληφθεί αφού τεκμηριωθεί η κατάσταση μετάλλαξης του EGFR (βλ. παράγραφο 5.1).

Το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας με πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για την αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων, εφόσον εμφανιστούν.

Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν ενδοφλέβιο σκεύασμα amivantamab, το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά του ενδοφλεβίου σκευάσματος amivantamab ξεκινώντας από την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν υποδόριο σκεύασμα Rybrevant σε δοσολογικό σχήμα κάθε 2 εβδομάδες, ένα δοσολογικό σχήμα κάθε 4 εβδομάδες μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά ξεκινώντας από την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Δοσολογία

Θα πρέπει να χορηγούνται προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές για τη μείωση του κινδύνου σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων με το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant (βλ. παρακάτω «Τροποποιήσεις της δόσης» και «Συνιστώμενα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα»).

Υποδόριο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib ή ως μονοθεραπεία

Οι συνιστώμενες δοσολογίες του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib ή ως μονοθεραπεία, με βάση το σωματικό βάρος κατά την έναρξη, παρέχονται στον Πίνακα 1 (δοσολογία κάθε 4 εβδομάδες) και στον Πίνακα 2 (δοσολογία κάθε 2 εβδομάδες).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δοσολογία του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib ή ως μονοθεραπεία (Δοσολογία κάθε 4 εβδομάδες)

Σωματικό βάρος κατά την έναρξη *	Συνιστώμενη δόση	Δοσολογικό σχήμα
Μικρότερο από 80 kg	1.600 mg	• Εβδομαδιαία (συνολικά 4 δόσεις) από τις Εβδομάδες 1 έως 4
	3.520 mg	• Κάθε 4 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 και εφεξής

Μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg	2.240 mg	• Εβδομαδιαία (συνολικά 4 δόσεις) από τις Εβδομάδες 1 έως 4
	4.640 mg	• Κάθε 4 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 και εφεξής

* Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για επακόλουθες μεταβολές του σωματικού βάρους.

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δοσολογία του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib ή ως μονοθεραπεία (Δοσολογία κάθε 2 εβδομάδες)

Σωματικό βάρος κατά την έναρξη*	Συνιστώμενη δόση	Δοσολογικό σχήμα
Μικρότερο από 80 kg	1.600 mg	- Εβδομαδιαία (συνολικά 4 δόσεις) από τις Εβδομάδες 1 έως 4 - Κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 και εφεξής
Μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg	2.240 mg	- Εβδομαδιαία (συνολικά 4 δόσεις) από τις Εβδομάδες 1 έως 4 - Κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 και εφεξής

* Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για επακόλουθες μεταβολές του σωματικού βάρους.

Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με lazertinib, συνιστάται η χορήγηση του υποδόριου σκευάσματος του Rybrevant να γίνεται οποιαδήποτε στιγμή μετά από το lazertinib όταν χορηγούνται την ίδια ημέρα. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του lazertinib για πληροφορίες σχετικά με τη συνιστώμενη δοσολογία του lazertinib.

Υποδόριο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη

Οι συνιστώμενες δοσολογίες του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη, με βάση το σωματικό βάρος κατά την έναρξη, παρέχονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Συνιστώμενη δοσολογία του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη (Δοσολογία κάθε 3 εβδομάδες)

Σωματικό βάρος κατά την έναρξη*	Συνιστώμενη δόση	Δοσολογικό σχήμα
Μικρότερο από 80 kg	1.600 mg	Πρώτη δόση την Ημέρα 1 της Εβδομάδας 1
	2.400 mg	- Εβδομαδιαία (συνολικά 3 δόσεις) από τις Εβδομάδες 2 έως 4 - Κάθε 3 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7 και εφεξής
Μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg	2.240 mg	Πρώτη δόση την Ημέρα 1 της Εβδομάδας 1
	3.360 mg	- Εβδομαδιαία (συνολικά 3 δόσεις) από τις Εβδομάδες 2 έως 4 - Κάθε 3 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7 και εφεξής

* Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για επακόλουθες μεταβολές του σωματικού βάρους.

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη, το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant θα πρέπει να χορηγείται μετά την καρβοπλατίνη και την πεμετρεξέδη με την ακόλουθη σειρά: πεμετρεξέδη, καρβοπλατίνη και έπειτα Rybrevant. Βλ. παράγραφο 5.1 και τις συνταγογραφικές πληροφορίες του παρασκευαστή σχετικά με οδηγίες δοσολογίας για την καρβοπλατίνη και την πεμετρεξέδη.

Διάρκεια θεραπείας

Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία με το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant έως την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Παραλείφθαισα δόση

Δοσολογία κάθε 4 εβδομάδες ή κάθε 2 εβδομάδες: Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant μεταξύ των Εβδομάδων 1 έως 4, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί εντός 24 ωρών. Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant από την Εβδομάδα 5 και μετά, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί εντός 7 ημερών.

Δοσολογία κάθε 3 εβδομάδες: Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant μεταξύ των Εβδομάδων 1 έως 3, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί εντός 24 ωρών. Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant από την Εβδομάδα 4 και μετά, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί εντός 7 ημερών.

Εάν η δόση που παραλείφθηκε δεν χορηγηθεί σύμφωνα με αυτή την οδηγία, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να χορηγηθεί και η επόμενη δόση θα πρέπει να χορηγηθεί σύμφωνα με το σύνηθες δοσολογικό σχήμα.

Τροποποιήσεις της δόσης

Η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 μέχρι την αποδρομή της ανεπιθύμητης ενέργειας σε ≤ Βαθμού 1 ή στα αρχικά επίπεδα. Εάν μία διακοπή διαρκέσει 7 ημέρες ή λιγότερο, ξεκινήστε εκ νέου στην τρέχουσα δόση. Εάν μία διακοπή διαρκέσει περισσότερο από 7 ημέρες, συνιστάται επανέναρξη σε μειωμένη δόση, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Βλέπε επίσης τις συγκεκριμένες τροποποιήσεις της δόσης για συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, κάτω από τον Πίνακα 4.

Εάν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με lazertinib, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του lazertinib για πληροφορίες σχετικά με τροποποιήσεις της δόσης.

Πίνακας 4: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Δόση*	Δόση μετά την 1 ^η διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας	Δόση μετά τη 2 ^η διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας	Δόση μετά την 3 ^η διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας
1.600 mg	1.050 mg	700 mg	Διακόψτε το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant
2.240 mg	1.600 mg	1.050 mg	
2.400 mg	1.600 mg	1.050 mg	
3.360 mg	2.240 mg	1.600 mg	
3.520 mg	2.400 mg	1.600 mg	
4.640 mg	3.360 mg	2.240 mg	

* Δόση στην οποία εμφανίστηκε η ανεπιθύμητη ενέργεια

Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις

Θα πρέπει να χορηγούνται προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές για τη μείωση του κινδύνου σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων με το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant (βλ. «Συνιστώμενα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα»). Οι ενέσεις θα πρέπει να διακόπτονται με το πρώτο σημείο αντιδράσεων που σχετίζονται με τη χορήγηση. Πρόσθετα υποστηρικτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. πρόσθετα γλυκοκορτικοειδή, αντισταμινικά, αντιπυρετικά και αντιεμετικά) θα πρέπει να χορηγούνται ως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

- Βαθμού 1-3 (ήπια-σοβαρή): Μετά την αποκατάσταση των συμπτωμάτων, ξεκινήστε εκ νέου τις ενέσεις του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant. Στην επόμενη δόση θα πρέπει να χορηγηθούν συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένης δεξαμεθαζόνης (20 mg) ή ισοδύναμου (βλ. Πίνακα 5).
- Υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή): Διακόψτε οριστικά το Rybrevant.

Συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ταυτόχρονη χρήση με lazertinib

Κατά την έναρξη της θεραπείας, προφυλακτικά αντιπηκτικά θα πρέπει να χορηγηθούν για την πρόληψη των ΦΘΕ σε ασθενείς που λαμβάνουν το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib. Σε συμφωνία με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν

προφυλακτική δοσολογία είτε ενός άμεσα δρώντος από στόματος αντιπηκτικού (DOAC) είτε μιας ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH). Η χρήση ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ δεν συνιστάται.

Για τα συμβάντα ΦΘΕ που σχετίζονται με κλινική αστάθεια (π.χ. αναπνευστική ανεπάρκεια ή καρδιακή δυσλειτουργία), και τα δύο φάρμακα θα πρέπει να διακόπτονται προσωρινά μέχρις ότου ο ασθενής να σταθεροποιηθεί κλινικά. Στη συνέχεια, και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να ξεκινήσουν εκ νέου στην ίδια δόση. Σε περίπτωση επανεμφάνισης παρά την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή, διακόψτε το Rybrevant. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με το lazertinib στην ίδια δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις του δέρματος και των ονύχων

Συνιστάται προφυλακτική θεραπεία με από στόματος και τοπικά αντιβιοτικά για τη μείωση του κινδύνου και της βαρύτητας των αντιδράσεων του δέρματος και των ονύχων σε ασθενείς που λαμβάνουν Rybrevant. Συνιστάται επίσης μη φαγεσворόγνο προϊόν ενυδάτωσης του δέρματος (προτιμώνται προϊόντα με βάση τα κεραμίδια ή άλλα σκευάσματα που παρέχουν μακράς διάρκειας ενυδάτωση του δέρματος και αποκλείουν τους ξηραντικούς παράγοντες) για το πρόσωπο και για ολόκληρο το σώμα (εκτός από το τριχωτό της κεφαλής) και διάλυμα χλωρεξιδίνης για το πλύσιμο των χεριών και των ποδιών. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η οδηγία να περιορίζουν την έκθεση στον ήλιο κατά τη διάρκεια και για 2 μήνες μετά τη θεραπεία με Rybrevant. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την προφύλαξη από αντιδράσεις του δέρματος και των ονύχων, βλ. παράγραφο 4.4.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει μία αντίδραση του δέρματος ή των ονύχων Βαθμού 1-2, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική φροντίδα ως ενδείκνυται κλινικά. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση μετά από 2 εβδομάδες, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης για επίμονο εξάνθημα Βαθμού 2 (βλ. Πίνακα 4). Εάν ο ασθενής εμφανίσει μία αντίδραση του δέρματος ή των ονύχων Βαθμού 3, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική φροντίδα ως ενδείκνυται κλινικά και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant μέχρι να βελτιωθεί η ανεπιθύμητη ενέργεια. Μετά την αποκατάσταση της αντίδρασης του δέρματος ή των ονύχων σε ≤ Βαθμού 2, το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση. Εάν ο ασθενής εμφανίσει δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 4, διακόψτε οριστικά το Rybrevant (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Η χορήγηση του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant θα πρέπει να αναστέλλεται εάν υπάρχει υποψία διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) ή ανεπιθύμητων ενεργειών που προσομοιάζουν με ILD (πνευμονίτιδα). Εάν επιβεβαιωθεί ότι ο ασθενής έχει ILD ή ανεπιθύμητες ενέργειες που προσομοιάζουν με ILD (π.χ., πνευμονίτιδα), διακόψτε οριστικά το Rybrevant (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστώμενα συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Πριν από την αρχική δόση (Εβδομάδα 1, Ημέρα 1), θα πρέπει να χορηγηθούν αντισταμινικά, αντιπυρετικά και γλυκοκορτικοειδή, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων (βλ. Πίνακα 5). Για τις επόμενες δόσεις, είναι απαραίτητο να χορηγηθούν αντισταμινικά και αντιπυρετικά. Θα πρέπει επίσης να γίνεται επανέναρξη των γλυκοκορτικοειδών μετά από παρατεταμένες διακοπές της δόσης. Αντιεμετικά θα πρέπει να χορηγούνται όπως απαιτείται.

Πίνακας 5: Δοσολογικό σχήμα των προκαταρκτικών φαρμακευτικών αγωγών

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή	Δόση	Οδός χορήγησης	Συνιστώμενο περιθώριο χορήγησης πριν από τη χορήγηση του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant
Αντισταμινικό*	Διφαινυδραμίνη (25 έως 50 mg) ή ισοδύναμο	Ενδοφλεβίως	15 έως 30 λεπτά
		Από στόματος	30 έως 60 λεπτά
Αντιπυρετικό*		Ενδοφλεβίως	15 έως 30 λεπτά

	Παρακεταμόλη/Ακεταμινοφαίνη (650 έως 1.000 mg) ή ισοδύναμο	Από στόματος	30 έως 60 λεπτά
Γλυκοκορτικοειδές[†]	Δεξαμεθαζόνη (20 mg) ή ισοδύναμο	Ενδοφλεβίως	45 έως 60 λεπτά
		Από στόματος	Τουλάχιστον 60 λεπτά
Γλυκοκορτικοειδές[‡]	Δεξαμεθαζόνη (10 mg) ή ισοδύναμο	Ενδοφλεβίως	45 έως 60 λεπτά
		Από στόματος	60 έως 90 λεπτά

* Απαιτείται σε όλες τις δόσεις.

† Απαιτείται στην αρχική δόση (Εβδομάδα 1, Ημέρα 1) ή στην επόμενη επακόλουθη δόση σε περίπτωση μιας σχετιζόμενης με τη χορήγηση αντίδρασης.

‡ Προαιρετικό για τις επόμενες δόσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του amivantamab στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία του ΜΜΚΠ.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης (βλ. παράγραφο 4.8, παράγραφο 5.1 και παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του amivantamab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής (ΦΚ) πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς το amivantamab δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2). Εάν ξεκινήσει η θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες με τροποποιήσεις της δόσης σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του amivantamab σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Με βάση αναλύσεις ΦΚ πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, καθώς το amivantamab δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2). Εάν ξεκινήσει η θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες με τροποποιήσεις της δόσης σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.

Τρόπος χορήγησης

Το ενέσιμο διάλυμα Rybrevant προορίζεται μόνο για υποδόρια χρήση.

Το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση, χρησιμοποιώντας τις καθορισμένες δόσεις. Για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Ενέστε τον απαιτούμενο όγκο του υποδόριου σκεύασματος Rybrevant στον υποδόριο ιστό της κοιλιακής χώρας σε διάστημα περίπου 5 λεπτών. Μην χορηγείτε σε άλλα σημεία του σώματος, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Στην περίπτωση που ο ασθενής αισθανθεί άλγος, διακόψτε προσωρινά ή επιβραδύνετε τον ρυθμό χορήγησης. Στην περίπτωση που το άλγος δεν μετριαστεί με την προσωρινή διακοπή ή την επιβράδυνση του ρυθμού χορήγησης, μπορεί να επιλεγεί μία δεύτερη θέση ένεσης στην αντίθετη πλευρά της κοιλιακής χώρας για τη χορήγηση της υπόλοιπης δόσης.

Εάν η χορήγηση γίνεται με σετ υποδόριας έγχυσης, βεβαιωθείτε ότι η πλήρης δόση χορηγείται μέσω του σετ έγχυσης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για την έκπλυση του υπολειπόμενου φαρμακευτικού προϊόντος μέσω της γραμμής.

Μην χορηγείτε την ένεση σε τατουάζ ή ουλές ή σε περιοχές όπου το δέρμα είναι κόκκινο, μωλωπισμένο, ευαίσθητο, σκληρό ή δεν είναι άθικτο, ή εντός 5 cm γύρω από την περιομφαλική περιοχή.

Οι θέσεις των ενέσεων θα πρέπει να εναλλάσσονται κατά τις διαδοχικές ενέσεις.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις

Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα Rybrent (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από την αρχική ένεση (Εβδομάδα 1 Ημέρα 1), θα πρέπει να χορηγηθούν αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και γλυκοκορτικοειδή, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων. Για τις επόμενες δόσεις, θα πρέπει να χορηγηθούν αντιισταμινικά και αντιπυρετικά.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τη θεραπεία σε περιβάλλον με κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για την αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων. Με το πρώτο σημείο σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων οποιασδήποτε βαρύτητας, οι ενέσεις θα πρέπει να διακόπτονται, εάν είναι σε εξέλιξη, και θα πρέπει να χορηγούνται τα φαρμακευτικά προϊόντα μετά την ένεση ως ενδείκνυται κλινικά. Μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων, η ένεση θα πρέπει να συνεχιστεί. Για σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις Βαθμού 3, το Rybrent θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή ανεπιθύμητες ενέργειες που προσομοιάζουν με ILD (π.χ. πνευμονίτιδα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας (π.χ. δύσπνοια, βήχας, πυρετός). Εάν εμφανιστούν συμπτώματα, η θεραπεία με Rybrent θα πρέπει να διακοπεί για όσο διάστημα εκκρεμεί η διερεύνηση αυτών των συμπτωμάτων. Η πιθανολογούμενη ILD ή ανεπιθύμητες ενέργειες που προσομοιάζουν με ILD θα πρέπει να αξιολογούνται και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία, ως απαιτείται. Το Rybrent θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ILD ή ανεπιθύμητες ενέργειες που προσομοιάζουν με ILD (βλ. παράγραφο 4.2).

Συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ταυτόχρονη χρήση με lazertinib

Σε ασθενείς που έλαβαν amivantamab σε συνδυασμό με lazertinib, αναφέρθηκαν συμβάντα ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) (βλ. παράγραφο 4.8). Θανατηφόρα συμβάντα παρατηρήθηκαν με ενδοφλέβιο σκεύασμα amivantamab.

Σε συμφωνία με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική δοσολογία είτε ενός άμεσα δρώντος από στόματος αντιπηκτικού (DOAC) είτε μιας ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH). Η χρήση ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ δεν συνιστάται.

Τα σημεία και συμπτώματα των συμβάντων ΦΘΕ θα πρέπει να παρακολουθούνται. Οι ασθενείς με συμβάντα ΦΘΕ θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή, ως ενδείκνυται κλινικά. Για τα συμβάντα ΦΘΕ που σχετίζονται με κλινική αστάθεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά μέχρις ότου ο ασθενής να σταθεροποιηθεί κλινικά. Στη συνέχεια, και τα δύο φάρμακα μπορούν να ξεκινήσουν εκ νέου στην ίδια δόση.

Σε περίπτωση επανεμφάνισης παρά την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή, το Rybrent θα πρέπει να διακοπεί. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με το lazertinib στην ίδια δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις του δέρματος και των ονύχων

Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή), κνησμός, ξηρό δέρμα και έλκος δέρματος παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab (βλ. παράγραφο 4.8). Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η οδηγία να περιορίζουν την έκθεσή τους στον ήλιο κατά τη διάρκεια και για 2 μήνες μετά τη θεραπεία με Rybrent. Συνιστάται η χρήση προστατευτικών ρούχων και αντηλιακού ευρέος φάσματος UVA/UVB. Συνιστάται μια προφυλακτική προσέγγιση για την πρόληψη του εξανθήματος. Αυτό περιλαμβάνει προφυλακτική θεραπεία, κατά την έναρξη της θεραπείας, με ένα από στόματος αντιβιοτικό (π.χ. δοξυκυκλίνη ή μινοκυκλίνη, 100 mg δύο φορές ημερησίως) ξεκινώντας την Ημέρα 1 για τις πρώτες 12 εβδομάδες θεραπείας και μετά την ολοκλήρωση της από στόματος αντιβιοτικής αγωγής, τοπική αντιβιοτική λοσιόν στο τριχωτό της κεφαλής (π.χ. κλινδαμυκίνη 1%) για τους επόμενους 9 μήνες θεραπείας. Συνιστάται μη φαγεσφορογόνο προϊόν ενυδάτωσης του δέρματος (προτιμώνται προϊόντα με βάση τα κεραμίδια ή άλλα σκευάσματα που παρέχουν μακράς διάρκειας ενυδάτωση του δέρματος και αποκλείουν τους ξηραντικούς παράγοντες) για το πρόσωπο και για ολόκληρο το σώμα (εκτός από το τριχωτό της κεφαλής) και διάλυμα χλωρεξιδίνης για το πλύσιμο των χεριών και των ποδιών, ξεκινώντας την Ημέρα 1 και συνεχίζοντας για τη διάρκεια της θεραπείας.

Συνιστάται να υπάρχουν διαθέσιμες συνταγές για τοπικά και/ή από στόματος αντιβιοτικά και τοπικά κορτικοστεροειδή κατά τον χρόνο χορήγησης της αρχικής δόσης, για την ελαχιστοποίηση τυχόν καθυστέρησης στην αντιδραστική διαχείριση σε περίπτωση που εμφανιστεί εξάνθημα παρά την προφυλακτική αγωγή. Εάν εμφανιστούν δερματικές αντιδράσεις, θα πρέπει να χορηγηθούν υποστηρικτική φροντίδα, τοπικά κορτικοστεροειδή και τοπικά και/ή από στόματος αντιβιοτικά. Για συμβάντα Βαθμού 3 ή μη επαρκώς ανεκτά συμβάντα Βαθμού 2, θα πρέπει επίσης να χορηγηθούν συστηματικά αντιβιοτικά και από στόματος στεροειδή. Οι ασθενείς που προσέρχονται με σοβαρό εξάνθημα το οποίο έχει άτυπη εμφάνιση ή κατανομή ή δεν εμφανίζουν βελτίωση εντός 2 εβδομάδων θα πρέπει να παραπέμπονται αμέσως σε δερματολόγο. Θα πρέπει να γίνει μείωση της δόσης, προσωρινή διακοπή ή οριστική διακοπή του Rybrent, με βάση τη βαρύτητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχει αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN). Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί TEN.

Διαταραχές του οφθαλμού

Διαταραχές του οφθαλμού, συμπεριλαμβανομένης κερατίτιδας, παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που προσέρχονται με επιδεινούμενα οφθαλμικά συμπτώματα θα πρέπει να παραπέμπονται αμέσως σε οφθαλμίατρο και θα πρέπει να διακόπτουν τη χρήση φακών επαφής μέχρι την αξιολόγηση των συμπτωμάτων. Για τροποποιήσεις της δόσης λόγω διαταραχών του οφθαλμού Βαθμού 3 ή 4, βλ. παράγραφο 4.2.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου» (βλ. παράγραφο 6.6).

Περιεκτικότητα σε πολυσορβικό

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,6 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε ml που ισοδυναμούν με 6 mg ανά φιαλίδιο των 10 ml, 8,4 mg ανά φιαλίδιο των 14 ml, 9 mg ανά φιαλίδιο των 15 ml ή 13,2 mg ανά φιαλίδιο των 22 ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Επειδή πρόκειται για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, η νεφρική απέκκριση και ο μεσολαβούμενος από ηπατικά ένζυμα μεταβολισμός του ακέραιου amivantamab δεν είναι πιθανό να αποτελούν μείζονες οδούς αποβολής. Ως εκ τούτου, παραλλαγές σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αποβολή του amivantamab. Εξαιτίας της υψηλής συγγένειας για ένα μοναδικό επίτοπο των EGFR και MET, το amivantamab δεν αναμένεται να επηρεάσει τα ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα.

Εμβόλια

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των εμβολιασμών σε ασθενείς που λαμβάνουν amivantamab. Αποφεύγετε τη χρήση ζώντων ή ζώντων - εξασθενημένων εμβολίων ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν amivantamab.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με amivantamab.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο για την αξιολόγηση του κινδύνου από τη χρήση του amivantamab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα προς ενημέρωση του σχετιζόμενου με το φάρμακο κινδύνου. Η χορήγηση μορίων τα οποία αναστέλλουν τα EGFR και MET σε κυοφορούντα ζώα οδήγησε σε αυξημένη επίπτωση διαταραχής της εμβρυϊκής ανάπτυξης, εμβρυϊκής θνητότητας και αποβολής. Επομένως, με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα ευρήματα σε ζωικά μοντέλα, το amivantamab θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα. Το amivantamab δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα θεωρείται ότι υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων για το έμβρυο. Αν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το amivantamab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Είναι γνωστό ότι οι ανθρώπινες IgG απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό και σύντομα εν συνεχεία μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη διάρκεια αυτού του σύντομου διαστήματος λίγο μετά τον τοκετό, αν και οι IgG είναι πιθανό να αποικοδομούνται στον γαστρεντερικό σωλήνα του παιδιού που θηλάζει και να μην απορροφούνται. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με amivantamab, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του amivantamab στην ανθρώπινη γονιμότητα. Οι επιδράσεις στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Rybrevant μπορεί να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Βλ. παράγραφο 4.8 (π.χ. ζάλη, κόπωση, έκπτωση της όρασης). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων ανεπιθύμητων ενεργειών που

σχετίζονται με την όραση, τα οποία επηρεάζουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης, συνιστάται να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσει η επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το Rybrevant ως μονοθεραπεία

Στο σύνολο δεδομένων του ενδοφλέβιου σκευάσματος Rybrevant ως μονοθεραπεία (N=380), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών ήταν εξάνθημα (76%), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (67%), τοξικότητα ονύχων (47%), υποαλβουμιναιμία (31%), οίδημα (26%), κόπωση (26%), στοματίτιδα (24%), ναυτία (23%) και δυσκοιλιότητα (23%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν ILD (1,3%), IRR (1,1%) και εξάνθημα (1,1%). Το τρία τοις εκατό των ασθενών διέκοψε το Rybrevant λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν IRR (1,1%), ILD (0,5%) και τοξικότητα των ονύχων (0,5%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 6 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Rybrevant ως μονοθεραπεία.

Τα δεδομένα αποτυπώνουν την έκθεση στο ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrevant σε 380 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μετά την αποτυχία χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς έλαβαν amivantamab σε δόση 1.050 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 1.400 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg). Η διάμεση έκθεση στο amivantamab ήταν 4,1 μήνες (εύρος: 0,0 έως 39,7 μήνες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατίθενται ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας.

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν Rybrevant ως μονοθεραπεία (N=380)

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας	Οποιοδήποτε βαθμού (%)	Βαθμού 3-4 (%)
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
Υποαλβουμιναιμία* (βλ. παράγραφο 5.1)	Πολύ συχνές	31	2 [†]
Μειωμένη όρεξη		16	0,5 [†]
Υπασβεσταιμία		10	0,3 [†]
Υποκαλιαιμία	Συχνές	9	2
Υπομαγνησιαίμια		8	0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ζάλη*	Πολύ συχνές	13	0,3 [†]
Διαταραχές του οφθαλμού			
Ελάττωση της όρασης*	Συχνές	3	0
Ανάπτυξη των βλεφαρίδων*		1	0
Άλλες διαταραχές του οφθαλμού*		6	0
Κερατίτιδα	Όχι συχνές	0,5	0
Ραγοειδίτιδα		0,3	0
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			
Διάμεση πνευμονοπάθεια*	Συχνές	3	0,5 [†]
Γαστρεντερικές διαταραχές			
Διάρροια	Πολύ συχνές	11	2 [†]

Στοματίτιδα*		24	0,5 [†]
Ναυτία		23	0,5 [†]
Δυσκοιλιότητα		23	0
Έμετος		12	0,5 [†]
Κοιλιακό άλγος*	Συχνές	9	0,8 [†]
Αιμορροΐδες		3,7	0
Ηπατοχολικές διαταραχές			
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Πολύ συχνές	15	2
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση		13	1
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος		12	0,5 [†]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Εξάνθημα*	Πολύ συχνές	76	3 [†]
Τοξικότητα ονύχων*		47	2 [†]
Ξηρό δέρμα*		19	0
Κνησμός		18	0
Έλκος δέρματος	Όχι συχνές	0,8	0
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση		0,3	0,3 [†]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Μυαλγία	Πολύ συχνές	11	0,3 [†]
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
Οίδημα*	Πολύ συχνές	26	0,8 [†]
Κόπωση*		26	0,8 [†]
Πυρεξία		11	0
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση			
Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση	Πολύ συχνές	67	2

* Ομαδοποιημένοι όροι

[†] Μόνο συμβάντα Βαθμού 3

Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant ήταν συνεπές με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας του ενδοφλέβιου σκευάσματος Rybrevant, με χαμηλότερη επίπτωση των σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων και θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) που παρατηρήθηκαν με το υποδόριο σκεύασμα σε σύγκριση με το ενδοφλέβιο σκεύασμα.

Στο σύνολο δεδομένων του Rybrevant (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα) σε συνδυασμό με lazertinib (N=829), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού ($\geq 20\%$ των ασθενών) ήταν εξάνθημα (87%), τοξικότητα ονύχων (68%), υποαλβουμιναιμία (49%), ηπατοτοξικότητα (43%), στοματίτιδα (43%), οίδημα (42%), κόπωση (34%), παραισθησία (29%), διάρροια (26%), δυσκοιλιότητα (25%), ξηρό δέρμα (25%), ναυτία (24%), κνησμός (24%) και μειωμένη όρεξη (23%).

Κλινικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στο ενδοφλέβιο και στο υποδόριο σκεύασμα, όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με lazertinib, παρατηρήθηκαν όσον αφορά τις σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις (63% για το ενδοφλέβιο σκεύασμα έναντι 14% για το υποδόριο σκεύασμα) και τα ΦΘΕ (37% για το ενδοφλέβιο σκεύασμα έναντι 11% για το υποδόριο σκεύασμα).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 14% των ασθενών που έλαβαν υποδόριο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib, συμπεριλαμβανομένων ILD (4,2%), ΦΘΕ (2,2%), ηπατοτοξικότητας (2,2%) και κόπωσης (1,5%). Το επτά τοις εκατό των ασθενών διέκοψε το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού ($\geq 1\%$ των ασθενών) που οδήγησαν σε διακοπή του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant ήταν ILD (3,7%), εξάνθημα (1,2%) και τοξικότητα των ονύχων (1,0%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Rybrevant (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα) όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με lazertinib συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Τα παρακάτω δεδομένα ασφάλειας αποτυπώνουν την έκθεση στο Rybrevant (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα) σε συνδυασμό με lazertinib σε 829 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή

μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), συμπεριλαμβανομένων 421 ασθενών στη μελέτη MARIPOSA, 202 ασθενών στις κοόρτεις 1, 5 και 6 της μελέτης PALOMA-2 και 206 ασθενών στο σκέλος υποδόριας θεραπείας της μελέτης PALOMA-3. Οι ασθενείς έλαβαν Rybrentant (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα) έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με amivantamab συνολικά, τόσο για το ενδοφλέβιο όσο και για το υποδόριο σκεύασμα, ήταν 9,1 μήνες (εύρος: 0,1 έως 31,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για το υποδόριο σκεύασμα ήταν 6,1 μήνες (εύρος: 0,1 έως 13,2 μήνες), ενώ η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για το ενδοφλέβιο σκεύασμα ήταν 18,5 μήνες (εύρος: 0,2 έως 31,4 μήνες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατίθενται ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες για το Rybrentant (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα) όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με lazertinib (N=829)

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας	Οποιοδήποτε ε βαθμού (%)	Βαθμού 3-4 (%)
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
Υποαλβουμιναιμία*	Πολύ συχνές	49	4,6
Μειωμένη όρεξη		23	0,7
Υπασβεσταιμία		18	1,1
Υποκαλιαιμία		12	2,7
Υπομαγνησιαιμία	Συχνές	6	0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Παραίσθησία*, α	Πολύ συχνές	29	1,2
Ζάλη*		12	0
Διαταραχές του οφθαλμού			
Άλλες διαταραχές του οφθαλμού*	Πολύ συχνές	19	0,5
Ελάττωση της όρασης*	Συχνές	3,6	0
Κερατίτιδα		1,9	0,2
Ανάπτυξη των βλεφαρίδων*		1,8	0
Αγγειακές διαταραχές			
Φλεβική θρομβοεμβολή			
Amivantamab ενδοφλεβίως*, β	Πολύ συχνές	37	11
Amivantamab υποδορίως*, γ	Πολύ συχνές	11	0,7
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			
Διάμεση πνευμονοπάθεια*	Συχνές	3,6	1,7
Γαστρεντερικές διαταραχές			
Στοματίτιδα*	Πολύ συχνές	43	2,2
Διάρροια		26	1,8
Δυσκοιλιότητα		25	0
Ναυτία		24	0,7
Έμετος		15	0,5
Κοιλιακό άλγος*	Συχνές	9	0,1
Αιμορροΐδες		8	0,1
Ηπατοχολικές διαταραχές			
Ηπατοτοξικότητα*	Πολύ συχνές	43	7
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Εξάνθημα*	Πολύ συχνές	87	22
Τοξικότητα ονύχων*		68	8
Ξηρό δέρμα*		25	0,7
Κνησμός		24	0,4

Έλκος δέρματος	Συχνές	3,7	0,5
Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας		3,5	0,1
Κνίδωση		1,6	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Μυαλγία	Πολύ συχνές	15	0,5
Μυϊκοί σπασμοί		13	0,4
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
Οίδημα*	Πολύ συχνές	42	2,4
Κόπωση*		34	3,4
Πυρεξία		11	0
Αντιδράσεις στη θέση ένεσης ^{*, γ, δ}	Συχνές	6	0
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση			
Σχετιζόμενες με την έγχυση/χορήγηση αντιδράσεις			
Amivantamab ενδοφλεβίως ^{β, ε}	Πολύ συχνές	63	6
Amivantamab υποδορίως ^{γ, στ}	Πολύ συχνές	14	0,5

* Ομαδοποιημένοι όροι.

^α Ισχύει μόνο για το lazertinib.

^β Συχνότητα με βάση μόνο τις μελέτες του ενδοφλεβίως χορηγούμενου amivantamab (MARIPOSA [N=421]).

^γ Συχνότητα με βάση μόνο τις μελέτες του υποδορίως χορηγούμενου amivantamab (κοόρτες 1 και 6 της PALOMA-2 [N=125], κοόρτη 5 [N=77] και σκέλος υποδόριας χορήγησης της PALOMA-3 [N=206]).

^δ Οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης είναι τοπικά σημεία και συμπτώματα που συσχετίζονται με τον υποδόριο τρόπο χορήγησης.

^ε Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις είναι συστηματικά σημεία και συμπτώματα τα οποία συσχετίζονται με την έγχυση του amivantamab ενδοφλεβίως.

^{στ} Οι σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις είναι συστηματικά σημεία και συμπτώματα τα οποία συσχετίζονται με τη χορήγηση του amivantamab υποδορίως.

Rybrevant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη

Στο σύνολο δεδομένων του Rybrevant (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα) σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη (N=444), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού ($\geq 20\%$ των ασθενών) ήταν εξάνθημα (83%), τοξικότητα ονύχων (57%), ουδετεροπενία (56%), κόπωση (46%), ναυτία (44%), στοματίτιδα (42%), οίδημα (41%), θρομβοπενία (40%), δυσκοιλιότητα (39%), υποαλβουμιναιμία (36%), μειωμένη όρεξη (32%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (28%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (24%) και έμετος (23%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 19% των ασθενών που έλαβαν υποδόριο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη, συμπεριλαμβανομένων εμέτου (2,8%), ILD (2,8%), ναυτίας (2,1%), κόπωσης (2,1%), ΦΘΕ (2,1%), ουδετεροπενίας (2,1%), διάρροιας (1,4%) και υπασβεστιαϊμίας (1,4%). 6% των ασθενών διέκοψε το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού ($\geq 1\%$ των ασθενών) που οδήγησαν σε διακοπή του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant ήταν ILD (2,8%) και εξάνθημα (1,4%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Rybrevant (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα) όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Τα παρακάτω δεδομένα ασφάλειας αποτυπώνουν την έκθεση στο Rybrevant (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα) σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη σε 444 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, συμπεριλαμβανομένων 151 ασθενών στη μελέτη PAPILLON, 130 ασθενών στη μελέτη MARIPOSA-2, 20 ασθενών στη μελέτη CHRYSALIS και 143 ασθενών στις κοόρτες 2 και 3b της μελέτης PALOMA-2. Οι ασθενείς έλαβαν Rybrevant (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα) έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με amivantamab συνολικά, τόσο για το ενδοφλέβιο όσο και για το υποδόριο σκεύασμα, ήταν 7,4 μήνες (εύρος: 0,0 έως 28,1 μήνες). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας

για το υποδόριο σκεύασμα ήταν 6,9 μήνες (εύρος: 0,0 έως 15,4 μήνες), ενώ η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για το ενδοφλέβιο σκεύασμα ήταν 7,7 μήνες (εύρος: 0,0 έως 28,1 μήνες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατίθενται ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες για το Rybrevant (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα) όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη (N=444)

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας	Οποιοδήποτε βαθμού (%)	Βαθμού 3-4 (%)
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος			
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	56	36
Θρομβοπενία		40	13
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
Υποαλβουμιναιμία*	Πολύ συχνές	36	5
Μειωμένη όρεξη		32	1,1
Υποκαλιαιμία		19	7
Υπασβεστιαίμια		14	2,0
Υπομαγνησισαιμία		11	1,8
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ζάλη*	Πολύ συχνές	10	0,5
Διαταραχές του οφθαλμού			
Άλλες διαταραχές του οφθαλμού*	Πολύ συχνές	15	0
Ελάττωση της όρασης*	Συχνές	2,9	0
Ανάπτυξη των βλεφαρίδων	Όχι συχνές	0,7	0
Κερατίτιδα		0,2	0
Ραγοειδίτιδα		0,2	0
Αγγειακές διαταραχές			
Φλεβική θρομβοεμβολή			
Amivantamab ενδοφλεβίως*, ^α	Πολύ συχνές	14	3,0
Amivantamab υποδορίως*, ^β	Πολύ συχνές	18	2,8
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			
Διάμεση πνευμονοπάθεια*	Συχνές	2,5	1,4
Γαστρεντερικές διαταραχές			
Ναυτία	Πολύ συχνές	44	1,4
Στοματίτιδα*		42	4,3
Δυσκοιλιότητα		39	0,2
Έμετος		23	2,9
Διάρροια		19	2,5
Κοιλιακό άλγος*		12	0,5
Αιμορροΐδες	Συχνές	8	0,5
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Εξάνθημα*	Πολύ συχνές	83	14
Τοξικότητα ονύχων*		57	4,3
Ξηρό δέρμα*		14	0,2
Κνησμός		12	0
Έλκος δέρματος	Συχνές	3,2	0,7
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Μυαλγία	Συχνές	6	0,5
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
Κόπωση*	Πολύ συχνές	46	6

Οίδημα*		41	1,4
Πυρεξία		13	0,2
Αντιδράσεις στη θέση ένεσης ^{*, β, γ}	Συχνές	3,5	0
Διερευνήσεις			
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Πολύ συχνές	28	4,1
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση		24	1,4
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Συχνές	8	0,2
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση			
Σχετιζόμενες με την έγχυση/χορήγηση αντιδράσεις			
Amivantamab ενδοφλεβίως ^{α, δ}	Πολύ συχνές	51	3,0
Amivantamab υποδορίως ^{β, ε}	Συχνές	7	0

* Ομαδοποιημένοι όροι.

^α Συχνότητα με βάση μόνο τις μελέτες του ενδοφλεβίως χορηγούμενου amivantamab (CHRYSLIS [N=20], PAPILLON [N=151], MARIPOSA-2 [N=130]).

^β Συχνότητα με βάση μόνο τις μελέτες του υποδορίως χορηγούμενου amivantamab (κοόρτες 2 και 3B της PALOMA-2 [N=143]).

^γ Οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης είναι τοπικά σημεία και συμπτώματα που συσχετίζονται με τον υποδόριο τρόπο χορήγησης.

^δ Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις είναι συστηματικά σημεία και συμπτώματα τα οποία συσχετίζονται με την έγχυση του amivantamab ενδοφλεβίως.

^ε Οι σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις είναι συστηματικά σημεία και συμπτώματα τα οποία συσχετίζονται με τη χορήγηση του amivantamab υποδορίως

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις

Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 14% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα Rybrent σε συνδυασμό με lazertinib και στο 7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα Rybrent σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα των σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων περιλαμβάνουν δύσπνοια, ερυθρίαση, πυρετό, ρίγη, ναυτία και δυσφορία στον θώρακα. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα Rybrent σε συνδυασμό με lazertinib, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη των πρώτων σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων ήταν 1,9 ώρες (εύρος: 0,0 έως 176,5 ώρες), με τις περισσότερες σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις (96%) να είναι Βαθμού 1 ή 2 όσον αφορά τη βαρύτητα. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα Rybrent σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη των πρώτων σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων ήταν 2,1 ώρες (εύρος: 0,7 έως 3,1 ώρες), με όλες τις σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις να είναι Βαθμού 1 ή 2 όσον αφορά τη βαρύτητα. Στη μελέτη PALOMA-3, σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 13% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα Rybrent σε συνδυασμό με lazertinib σε σύγκριση με το 66% όσων έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrent σε συνδυασμό με lazertinib.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης εμφανίστηκαν στο 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα Rybrent σε συνδυασμό με lazertinib και στο 3,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα Rybrent σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη. Όλες οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν Βαθμού 1 ή 2 όσον αφορά τη βαρύτητα. Το πιο συχνό σύμπτωμα των αντιδράσεων στη θέση ένεσης ήταν το ερύθημα.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή ανεπιθύμητες ενέργειες που προσομοιάζουν με ILD έχουν αναφερθεί με τη χρήση του amivantamab καθώς και με άλλους αναστολείς του EGFR. ILD αναφέρθηκε στο 3,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Rybrent (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα) σε συνδυασμό με lazertinib, συμπεριλαμβανομένων 2 (0,2%) ασθενών με θανατηφόρα αντίδραση και στο 2,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Rybrent (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα) σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη. Ασθενείς με ιατρικό ιστορικό ILD, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοεπαγόμενης ILD ή της πνευμονίτιδας από ακτινοβολία, αποκλείστηκαν από τις μελέτες PALOMA-2 και PALOMA-3.

Συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ταυτόχρονη χρήση με lazertinib

Συμβάντα ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), αναφέρθηκαν στο 11% των ασθενών που έλαβαν το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib στις μελέτες PALOMA-2 και PALOMA-3. Τα περισσότερα περιστατικά ήταν Βαθμού 1 ή 2, ενώ συμβάντα Βαθμού 3 παρουσιάστηκαν σε 3 (0,7%) ασθενείς. Επιπλέον, 336 (82%) από αυτούς τους 408 ασθενείς που έλαβαν υποδόριο σκεύασμα Rybrevant έλαβαν προφυλακτικά αντιπηκτική αγωγή με άμεσο από στόματος αντιπηκτικό ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους εντός των πρώτων τεσσάρων μηνών της θεραπείας της μελέτης.

Στην PALOMA-3, για την άμεση σύγκριση μεταξύ των σκελών, η επίπτωση των συμβάντων ΦΘΕ ήταν 9% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib, έναντι 14% για εκείνους που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib, με παρόμοια ποσοστά προφυλακτικής χρήσης αντιπηκτικών και στα δύο σκέλη θεραπείας (80% στο σκέλος του υποδόριου σκευάσματος έναντι 81% στο σκέλος του ενδοφλέβιου σκευάσματος). Για τους ασθενείς που δεν έλαβαν προφυλακτικά αντιπηκτικά, η συνολική επίπτωση των συμβάντων ΦΘΕ ήταν 17% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib, όπου όλα τα συμβάντα ΦΘΕ αναφέρθηκαν ως Βαθμού 1-2 και σοβαρά συμβάντα ΦΘΕ αναφέρθηκαν στο 4,8% αυτών των ασθενών, σε σύγκριση με συνολική επίπτωση 26% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib, όπου συμβάντα ΦΘΕ Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 10% και στο 2,6% των ασθενών, αντίστοιχα, και σοβαρά συμβάντα ΦΘΕ αναφέρθηκαν στο 10% αυτών των ασθενών.

Αντιδράσεις του δέρματος και των ονύχων

Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή), κνησμός και ξηρό δέρμα παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Rybrevant (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα). Εξάνθημα παρουσιάστηκε στο 87% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib, οδηγώντας σε διακοπή του Rybrevant στο 0,6% των ασθενών, και στο 83% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Rybrevant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη, οδηγώντας σε διακοπή του Rybrevant στο 0,5% των ασθενών. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib, τα περισσότερα περιστατικά ήταν Βαθμού 1 ή 2, ενώ αντιδράσεις Βαθμού 3 και Βαθμού 4 παρουσιάστηκαν στο 22% και στο 0,1% των ασθενών, αντίστοιχα. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Rybrevant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη, τα περισσότερα περιστατικά ήταν Βαθμού 1 ή 2, ενώ αντιδράσεις Βαθμού 3 παρουσιάστηκαν στο 14% των ασθενών.

Διεξήχθη μια μελέτη Φάσης 2 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib προκειμένου να αξιολογηθεί η χρήση της προφυλακτικής θεραπείας με ένα από στόματος αντιβιοτικό, ένα τοπικό αντιβιοτικό στο τριχωτό της κεφαλής, ένα προϊόν ενυδάτωσης για το πρόσωπο και για ολόκληρο το σώμα (εκτός από το τριχωτό της κεφαλής) και ένα αντισηπτικό στα χέρια και τα πόδια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Καταδείχθηκε μείωση της επίπτωσης των δερματολογικών ανεπιθύμητων συμβάντων $\geq$ Βαθμού 2 κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας, σε σύγκριση με την τυπική δερματολογική αντιμετώπιση που χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική (38,6% έναντι 76,5%, $p < 0,0001$). Επιπλέον, σημειώθηκε μείωση των ανεπιθύμητων συμβάντων $\geq$ Βαθμού 2 που αφορούσαν το τριχωτό της κεφαλής κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες της θεραπείας (8,6% έναντι 29,4%), καθώς και χαμηλότερη επίπτωση μειώσεων της δόσης (7,1% έναντι 19,1%), προσωρινών διακοπών (15,7% έναντι 33,8%) και οριστικών διακοπών της θεραπείας (1,4% έναντι 4,4%) λόγω δερματολογικών ανεπιθύμητων συμβάντων.

Διαταραχές του οφθαλμού

Διαταραχές του οφθαλμού παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Rybrevant (είτε ενδοφλέβιο είτε υποδόριο σκεύασμα), συμπεριλαμβανομένης κερατίτιδας στο 1,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Rybrevant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν ανάπτυξη των βλεφαρίδων, ελάττωση της όρασης και άλλες διαταραχές του οφθαλμού.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα με το amivantamab σε ασθενείς 75 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant και δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με Rybrevant θα πρέπει να σταματήσει, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να λαμβάνονται αμέσως τα κατάλληλα γενικά υποστηρικτικά μέτρα μέχρις ότου περιοριστεί ή αποδράμει η κλινική τοξικότητα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, κωδικός ATC: L01FX18.

Το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant περιέχει ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20). Η rHuPH20 δρα τοπικά και παροδικά για την αποδόμηση της υαλουρονάνης [(HA), μιας γλυκοαμινογλυκάνης που απαντά φυσικά σε όλον τον οργανισμό] στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του υποδόριου χώρου διασπώντας τον δεσμό μεταξύ των δύο σακχάρων (N-ακετυλογλυκοζαμίνη και γλυκουρονικό οξύ), που αποτελούν την HA.

Μηχανισμός δράσης

Το amivantamab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο, διειδικό για EGFR-MET, χαμηλής περιεκτικότητας σε φουκόζη, με βάση την IgG1 αντίσωμα, με δραστηριότητα καθοδήγησης των ανοσοκυττάρων, το οποίο στοχεύει όγκους με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR όπως διαγραφές στο Εξόνιο 19, υποκατάσταση L858R στο Εξόνιο 21 και μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20. Το amivantamab προσδένεται στις εξωκυττάριας περιοχές των EGFR και MET.

Το amivantamab διαταράσσει τις σηματοδοτικές λειτουργίες των EGFR και MET μέσω αποκλεισμού της σύνδεσης του προσδέτη και ενίσχυσης της αποικοδόμησης των EGFR και MET, προλαμβάνοντας έτσι την ανάπτυξη και εξέλιξη του όγκου. Η παρουσία των EGFR και MET στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων καθιστά επίσης δυνατή τη στόχευση αυτών των κυττάρων προς καταστροφή από ανοσοδραστικά κύτταρα όπως είναι τα κύτταρα-φυσικοί φονείς και τα μακροφάγα, μέσω μηχανισμών εξαρτημένης από αντίσωμα, κυτταρικά επαγόμενης κυτταροτοξικότητας (ADCC) και τρωγοκυττάρωσης, αντίστοιχα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά την πρώτη πλήρη δόση του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant, οι μέσες συγκεντρώσεις των EGFR και MET στον ορό μειώθηκαν ουσιαστικά και παρέμειναν κατεσταλμένες για τη διάρκεια της θεραπείας για όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν.

Λευκωματίνη

Το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant μείωσε τη συγκέντρωση της λευκωματίνης στον ορό, κάτι που αποτελεί φαρμακοδυναμική επίδραση της αναστολής του MET, συνήθως κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.8). Στη συνέχεια, η συγκέντρωση της λευκωματίνης σταθεροποιήθηκε για το υπόλοιπο της θεραπείας με amivantamab.

Κλινική εμπειρία με το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant

Η αποτελεσματικότητα του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP με μεταλλάξεις του EGFR βασίζεται στην επίτευξη μη κατώτερης ΦΚ έκθεσης στο ενδοφλέβιο amivantamab στη μελέτη μη κατωτερότητας PALOMA-3 (βλ. παράγραφο 5.2). Η μελέτη κατέδειξε μη κατώτερη αποτελεσματικότητα του υποδόριου έναντι του ενδοφλέβιου amivantamab που χορηγείται σε συνδυασμό με lazertinib σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP με μεταλλάξεις του EGFR, των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με οσιμερτινίμη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

Κλινική εμπειρία με το ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrevant

Μη προθεραπευμένος MMKP με διαγραφές στο Εξόνιο 19 του EGFR ή μεταλλάξεις υποκατάστασης L858R στο Εξόνιο 21 (MARIPOSA)

Η NSC3003 (MARIPOSA) είναι μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ενδοφλέβιου σκευάσματος Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με οσιμερτινίμη ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP με μεταλλάξεις στο EGFR που δεν επιδέχεται θεραπεία η οποία αποβλέπει στην ίαση. Τα δείγματα των ασθενών ήταν απαραίτητο να έχουν μία από τις δύο κοινές μεταλλάξεις του EGFR (διαγραφή στο Εξόνιο 19 ή μετάλλαξη υποκατάστασης L858R στο Εξόνιο 21), όπως προσδιορίζονται από τοπική εξέταση. Δείγματα καρκινικού ιστού (94%) και/ή πλάσματος (6%) εξετάστηκαν τοπικά για όλους τους ασθενείς για να προσδιοριστεί η κατάσταση μετάλλαξης διαγραφής στο Εξόνιο 19 του EGFR και/ή μετάλλαξης υποκατάστασης L858R στο Εξόνιο 21, με χρήση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) στο 65% των ασθενών και αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS) στο 35% των ασθενών.

Συνολικά 1.074 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:2:1) ώστε να λάβουν το ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με lazertinib, μονοθεραπεία με οσιμερτινίμη ή μονοθεραπεία με lazertinib έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Το ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrevant χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 1.050 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 1.400 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg) μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 5. Το lazertinib χορηγήθηκε σε δόση 240 mg από στόματος μία φορά ημερησίως. Η οσιμερτινίμη χορηγήθηκε σε δόση 80 mg από στόματος μία φορά ημερησίως. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τον τύπο μετάλλαξης του EGFR (διαγραφή στο Εξόνιο 19 ή L858R στο Εξόνιο 21), τη φυλή (Ασιάτες ή μη آسیάτες) και το ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων (ναι ή όχι).

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν εξισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 63 έτη (εύρος: 25–88) έτη με το 45% των ασθενών να είναι ≥ 65 ετών, το 62% γυναίκες, το 59% آسیάτες και το 38% Λευκοί. Η κατάσταση απόδοσης ECOG (Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών) κατά την έναρξη ήταν 0 (34%) ή 1 (66%), το 69% δεν είχαν καπνίσει ποτέ, το 41% είχαν προηγούμενες εγκεφαλικές μεταστάσεις και το 90% είχαν καρκίνο Σταδίου IV κατά την αρχική διάγνωση. Όσον αφορά την

κατάσταση μετάλλαξης του EGFR, το 60% ήταν διαγραφές στο Εξώνιο 19 και το 40% ήταν μεταλλάξεις υποκατάστασης L858R στο Εξώνιο 21.

Το ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrentant σε συνδυασμό με lazertinib επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) βάσει αξιολόγησης BICR.

Η τελική ανάλυση της OS επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS για το ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrentant σε συνδυασμό με lazertinib σε σύγκριση με την οσιμερτινίμη (βλ. Πίνακα 9 και Εικόνα 2).

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη MARIPOSA

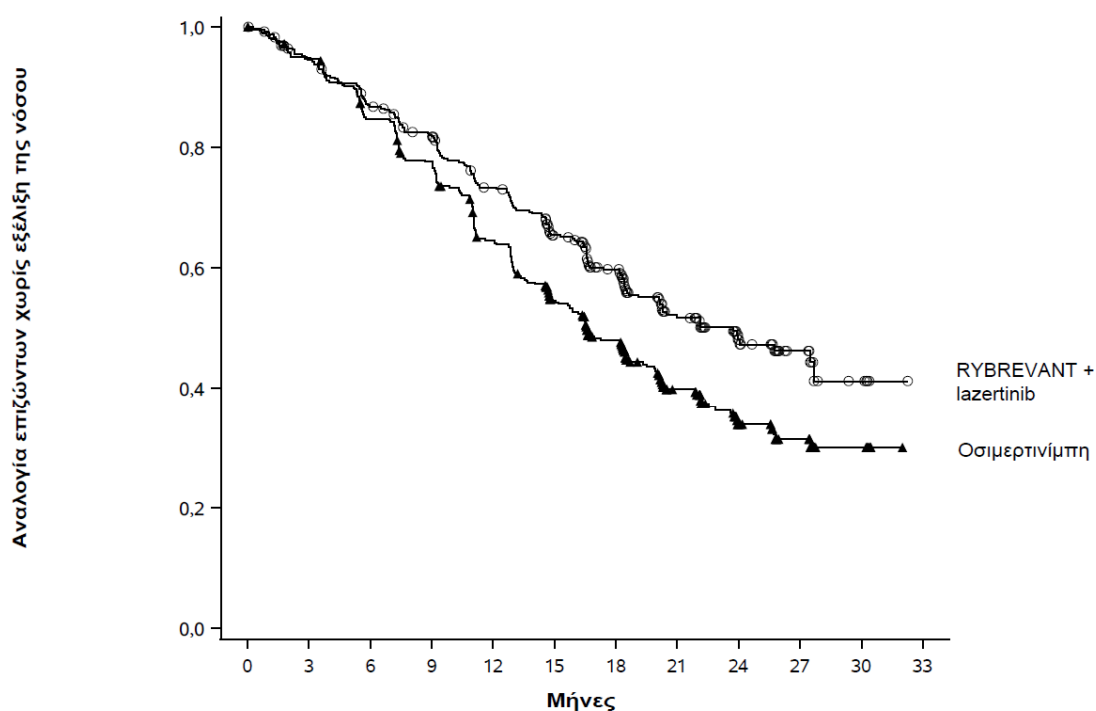
	Ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrevant + lazertinib (N=429)	Οσιμερτινίμη (N=429)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ^α		
Αριθμός συμβάντων	192 (45%)	252 (59%)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	23,7 (19,1, 27,7)	16,6 (14,8, 18,5)
Λόγος κινδύνου (95% CI), p-τιμή	0,70 (0,58, 0,85), p=0,0002	
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αριθμός συμβάντων	173 (40%)	217 (51%)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	M/E (42,9, M/E)	36,7 (33,4, 41,0)
Λόγος κινδύνου (95% CI), p-τιμή	0,75 (0,61, 0,92), p=0,0048	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) ^{α,β}		
ORR % (95% CI)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) ^{α,β}		
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	25,8 (20,3, 33,9)	18,1 (14,8, 20,1)

BICR = τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, M/E = μη εκτιμήσιμο
Τα αποτελέσματα PFS είναι από την αποκοπή δεδομένων στις 11 Αυγούστου 2023 με διάμεση παρακολούθηση 22,0 μηνών. Τα αποτελέσματα DOR και ORR είναι από την αποκοπή δεδομένων στις 13 Μαΐου 2024 με διάμεση παρακολούθηση 31,3 μηνών. Τα αποτελέσματα OS είναι από την αποκοπή δεδομένων στις 04 Δεκεμβρίου 2024 με διάμεση παρακολούθηση 37,8 μηνών.

^α BICR κατά RECIST έκδ.1.1.

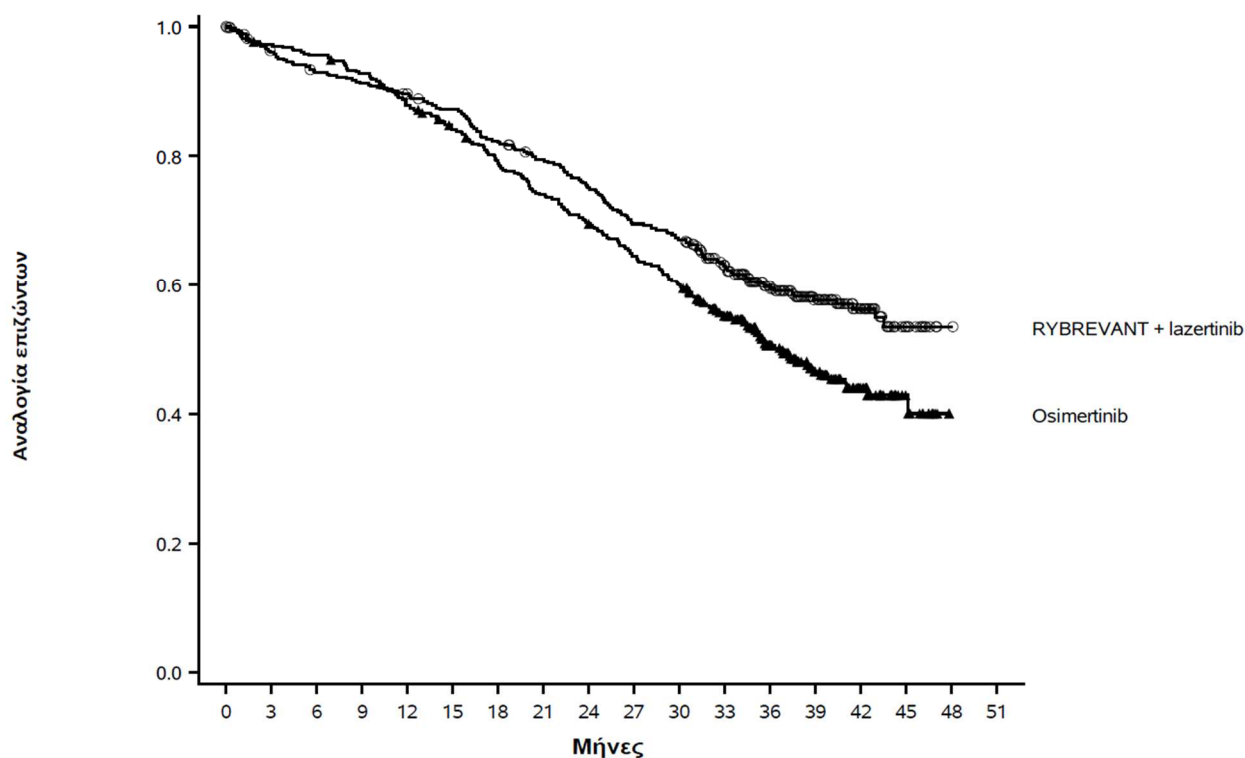
^β Με βάση τους επιβεβαιωμένα ανταποκριθέντες.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με MMΚΠ βάσει αξιολόγησης BICR



Αρ. σε κίνδυνο												
RYBREVANT + lazertinib	429	391	357	332	291	244	194	106	60	33	8	0
Οσιμερτινίμη	429	404	358	325	266	205	160	90	48	28	10	0

Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με MMΚΠ



Αρ. σε κίνδυνο		μήνες																
RYBREVANT + lazertinib	429	404	390	383	375	363	343	328	310	287	277	232	168	111	61	18	1	0
Osimertinib	429	416	409	396	374	354	333	311	291	270	251	201	132	87	49	15	0	0

Το ενδοκρανιακό ORR και η ενδοκρανιακή DOR βάσει BICR ήταν προκαθορισμένα τελικά σημεία στη μελέτη MARIPOSA. Στο υποσύνολο των ασθενών με ενδοκρανιακές βλάβες κατά την έναρξη, ο συνδυασμός ενδοφλέβιου σκευάσματος Rybrentant και lazertinib επέδειξε παρόμοιο ενδοκρανιακό ORR με αυτό της ομάδας μαρτύρων. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, όλοι οι ασθενείς στη μελέτη MARIPOSA υποβλήθηκαν σε διαδοχικές MRI εγκεφάλου για την αξιολόγηση της ενδοκρανιακής ανταπόκρισης και διάρκειας. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Ενδοκρανιακό ORR και ενδοκρανιακή DOR βάσει αξιολόγησης BICR σε ασθενείς με ενδοκρανιακές βλάβες κατά την έναρξη - MARIPOSA

	Ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrentant + lazertinib (N=180)	Οσιμερτινίμη (N=186)
Αξιολόγηση ανταπόκρισης σε ενδοκρανιακούς όγκους		
Ενδοκρανιακό ORR (CR+PR), % (95% CI)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Πλήρης ανταπόκριση	64%	59%
Ενδοκρανιακή DOR		
Αριθμός ανταποκριθέντων	140	144
Διάρκεια τιμή, μήνες (95% CI)	35,0 (20,4, M/E)	25,1 (22,1, 31,2)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

M/E= μη εκτιμήσιμο

Τα αποτελέσματα ενδοκρανιακού ORR και ενδοκρανιακής DOR είναι από την αποκοπή δεδομένων στις

04 Δεκεμβρίου 2024 με διάρκεια παρακολούθηση 37,8 μηνών.

Προθεραπευμένος MMKΠ με διαγραφές στο Εξώνιο 19 του EGFR ή μεταλλάξεις υποκατάστασης L858R στο Εξώνιο 21 (MARIPOSA-2)

Η MARIPOSA-2 είναι μια τυχαιοποιημένη (2:2:1), ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKΠ με διαγραφές στο Εξώνιο 19 του EGFR ή μεταλλάξεις υποκατάστασης L858R στο Εξώνιο 21 (έλεγχος των μεταλλάξεων μπορούσε να έχει διενεργηθεί κατά τον χρόνο της διάγνωσης της τοπικά προχωρημένης ή μεταστατικής νόσου ή πιο μετά. Ο έλεγχος δεν ήταν αναγκαίο να επαναληφθεί κατά τον χρόνο εισόδου στη μελέτη εφόσον η κατάσταση μετάλλαξης του EGFR είχε προηγουμένως τεκμηριωθεί) μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας συμπεριλαμβανομένου ενός τρίτης γενιάς αναστολέα τυροσινικής κινάσης (TKI) του EGFR. Συνολικά 657 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη, εκ των οποίων 263 έλαβαν καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη (CP) και 131 οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrentant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη (ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrentant-CP). Επιπροσθέτως, 263 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrentant σε συνδυασμό με lazertinib, καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη σε ένα ξεχωριστό σκέλος της μελέτης. Το ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrentant χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 1.400 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 1.750 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg) μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες με δόση 1.750 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 2.100 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg) ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7 έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η καρβοπλατίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου 5 mg/ml ανά λεπτό (AUC 5) μία φορά κάθε 3 εβδομάδες, για διάστημα έως 12 εβδομάδων. Η πεμετρεξέδη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 500 mg/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν με βάση τη γραμμή θεραπείας με οσιμερτινίμη (πρώτη γραμμή ή δεύτερη γραμμή), τις προηγούμενες εγκεφαλικές μεταστάσεις (ναι ή όχι) και την Ασιατική φυλή (ναι ή όχι).

Από τους 394 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος που έλαβε ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrentant-CP ή στο σκέλος που έλαβε CP, η διάμεση ηλικία ήταν 62 (εύρος: 31-85) έτη, με το 38% των ασθενών να είναι ηλικίας ≥ 65 ετών, το 60% ήταν γυναίκες, και το 48% ήταν Ασιάτες και το 46% ήταν Λευκοί. Η κατάσταση απόδοσης ECOG (Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών) κατά την έναρξη ήταν 0 (40%) ή 1 (60%), το 66% δεν είχαν καπνίσει ποτέ, το 45% είχαν ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων και το 92% είχαν καρκίνο Σταδίου IV κατά την αρχική διάγνωση.

Το ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε σύγκριση με την καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη, με HR 0,48 (95% CI: 0,36, 0,64, $p<0,0001$). Κατά τον χρόνο της δεύτερης ενδιάμεσης ανάλυσης για την OS, με διάμεση παρακολούθηση περίπου 18,6 μηνών για το σκέλος ενδοφλέβιου σκευάσματος Rybrevant-CP και περίπου 17,8 μηνών για το σκέλος CP, το HR για την OS ήταν 0,73 (95% CI: 0,54, 0,99, $p=0,0386$). Αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (ελέγχθηκε στο προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας 0,0142).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη MARIPOSA-2

	Ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrevant+ καρβοπλατίνη+ πεμετρεξέδη (N=131)	καρβοπλατίνη+ πεμετρεξέδη (N=263)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ^a		
Αριθμός συμβάντων (%)	74 (57)	171 (65)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	6,3 (5,6, 8,4)	4,2 (4,0, 4,4)
HR (95% CI), p-τιμή	0,48 (0,36, 0,64), p<0,0001	
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αριθμός συμβάντων (%)	65 (50)	143 (54)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	17,7 (16,0, 22,4)	15,3 (13,7, 16,8)
HR (95% CI), p-τιμή ^b	0,73 (0,54, 0,99), p=0,0386	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ^a		
ORR, % (95% CI)	64% (55%, 72%)	36% (30%, 42%)
Λόγος Πιθανοτήτων (95% CI), p-τιμή	3,10 (2,00, 4,80), p<0,0001	
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) ^a		
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	6,90 (5,52, M/E)	5,55 (4,17, 9,56)
Ασθενείς με DOR ≥ 6 μήνες	31,9%	20,0%

CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης

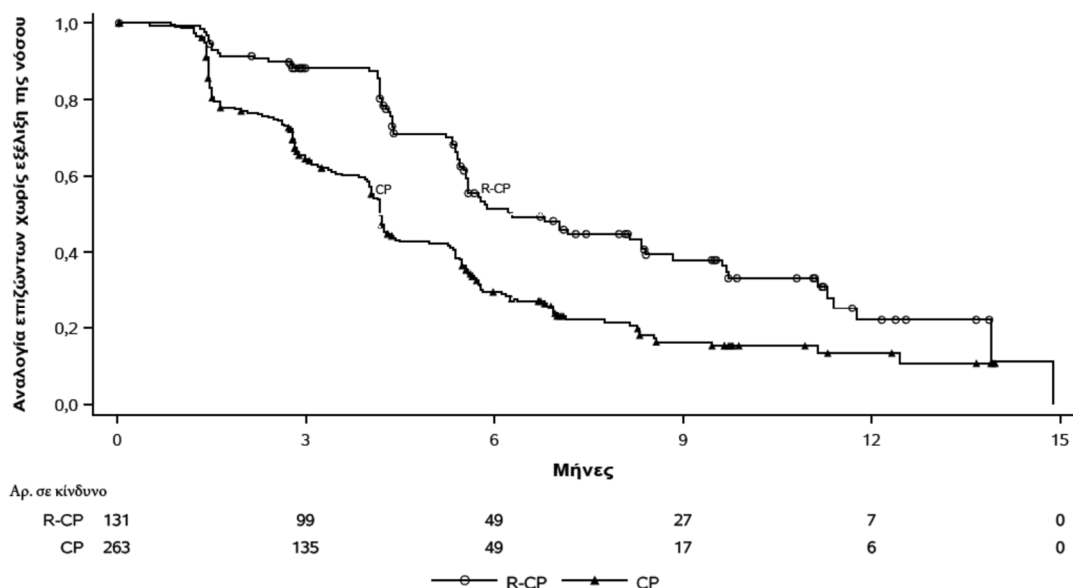
M/E= μη εκτιμήσιμο

Τα αποτελέσματα PFS, DOR και ORR είναι από την αποκοπή δεδομένων στις 10 Ιουλίου 2023, οπότε πραγματοποιήθηκε έλεγχος της υπόθεσης και η τελική ανάλυση για αυτά τα καταληκτικά σημεία. Τα αποτελέσματα OS είναι από την αποκοπή δεδομένων στις 26 Απριλίου 2024, από τη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση OS.

^a Βάσει αξιολόγησης BICR

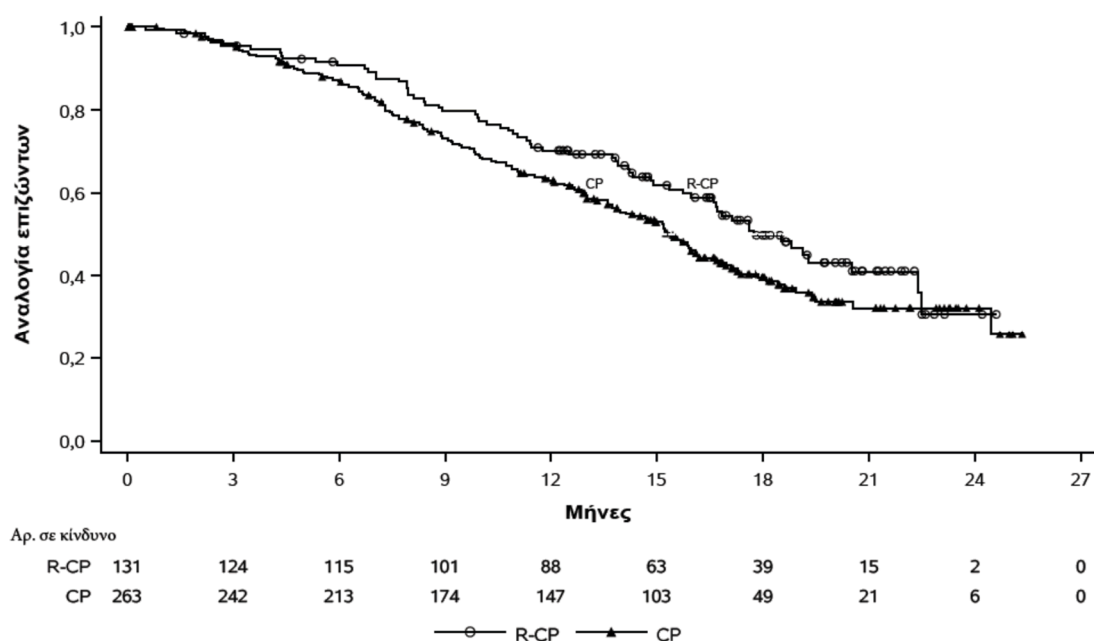
^b Η p-τιμή συγκρίνεται με ένα αμφίπλευρο διάστημα σημαντικότητας 0,0142. Συνεπώς, τα αποτελέσματα της OS δεν είναι σημαντικά κατά τη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση.

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS σε προθεραπευμένους ασθενείς με MMΚΠ βάσει αξιολόγησης BICR



Το όφελος στην PFS από τη θεραπεία με ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrent-CP σε σύγκριση με τη θεραπεία με CP ήταν σταθερό σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανόμενης της εθνικότητας, της ηλικίας, του φύλου, του ιστορικού καπνίσματος και της κατάστασης μεταστάσεων στο ΚΝΣ κατά την είσοδο στη μελέτη.

Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS σε προθεραπευμένους ασθενείς με MMΚΠ



Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ενδοκρανιακές μεταστάσεις

Οι ασθενείς με ασυμπτωματικές ή προθεραπευμένες και σταθεροποιημένες ενδοκρανιακές μεταστάσεις ήταν επιλέξιμοι για να τυχαιοποιηθούν στη MARIPOSA-2. Η θεραπεία με ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrent-CP συσχετίστηκε με αριθμητική αύξηση του ενδοκρανιακού ORR (23,3% για θεραπεία με ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrent-CP έναντι 16,7% για θεραπεία με CP, λόγος πιθανοτήτων 1,52, 95% CI (0,51, 4,50), καθώς και της ενδοκρανιακής DOR (13,3 μήνες, 95% CI (1,4,

M/E) στο σκέλος του ενδοφλέβιου σκεύασματος Rybrent-CP σε σύγκριση με 2,2 μήνες, 95% CI (1,4, M/E) στο σκέλος CP). Η διάμεση παρακολούθηση για τη θεραπεία με ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrent-CP ήταν περίπου 18,6 μήνες.

Μη προθεραπευμένος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20 (PAPILLON)

Η PAPILLON είναι μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3 για τη σύγκριση της θεραπείας με ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrent σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη με χημειοθεραπεία μόνον (καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20 του EGFR, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπείας. Δείγματα καρκινικού ιστού (92,2%) και/ή πλάσματος (7,8%) εξετάστηκαν τοπικά και για τους 308 ασθενείς προκειμένου να προσδιοριστεί η κατάσταση μετάλλαξης ένθεσης στο Εξόνιο 20 του EGFR με χρήση αλληλούχησης επόμενης γενιάς (NGS) στο 55,5% των ασθενών και/ή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) στο 44,5% των ασθενών. Διεξήχθη επίσης έλεγχος σε κεντρικό εργαστήριο με χρήση του ελέγχου σε δείγμα ιστού AmoyDx[®] LC10, του Thermo Fisher Oncome Dx Target Test, καθώς και του ελέγχου σε δείγμα πλάσματος Guardant 360[®] CDx.

Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά τον έλεγχο διαλογής ήταν επιλέξιμοι για συμμετοχή εφόσον ήταν πέραν αμφιβολίας θεραπευμένοι, κλινικά σταθεροί, ασυμπτωματικοί και εκτός θεραπείας με κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση.

Το ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrent χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 1.400 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 1.750 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg) μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες με δόση 1.750 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 2.100 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg) ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7 έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η καρβοπλατίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου 5 mg/ml ανά λεπτό (AUC 5) μία φορά κάθε 3 εβδομάδες, για διάστημα έως 12 εβδομάδων. Η πεμετρεξέδη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 500 mg/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την κατάσταση απόδοσης ECOG (0 ή 1), και τις προηγούμενες εγκεφαλικές μεταστάσεις (ναι ή όχι). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος καρβοπλατίνης και πεμετρεξέδης και είχαν επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου επιτράπηκε να αλλάξουν θεραπεία και να λάβουν ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrent ως μονοθεραπεία.

Συνολικά, 308 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrent σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη (N=153) ή σε καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη (N=155). Η διάμεση ηλικία ήταν τα 62 (εύρος: 27 έως 92) έτη, με το 39% των συμμετεχόντων να είναι ηλικίας ≥ 65 ετών, το 58% γυναίκες, το 61% Ασιάτες και το 36% Λευκοί. Η κατάσταση απόδοσης ECOG (Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών) κατά την έναρξη ήταν 0 (35%) ή 1 (64%), το 58% δεν είχαν καπνίσει ποτέ, το 23% είχαν ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων και το 84% είχαν καρκίνο Σταδίου IV κατά την αρχική διάγνωση.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για την PAPILLON ήταν η PFS, όπως αξιολογήθηκε με BICR. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 14,9 μήνες (εύρος: 0,3 έως 27,0).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη PAPILLON

	Ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrent + καρβοπλατίνη+ πεμετρεξέδη (N=153)	καρβοπλατίνη+ πεμετρεξέδη (N=155)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)^a		
Αριθμός συμβάντων	84 (55%)	132 (85%)

Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	11,4 (9,8, 13,7)	6,7 (5,6, 7,3)
HR (95% CI), p-τιμή	0,395 (0,29, 0,52), p<0,0001	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ^{α, β}		
ORR, % (95% CI)	73% (65%, 80%)	47% (39%, 56%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), p-τιμή	3,0 (1,8, 4,8), p<0,0001	
Πλήρης ανταπόκριση	3,9%	0,7%
Μερική ανταπόκριση	69%	47%
Συνολική επιβίωση (OS) ^γ		
Αριθμός συμβάντων	40	52
Διάμεση OS, μήνες (95% CI)	M/E (28,3, M/E)	28,6 (24,4, M/E)
HR (95% CI), p-τιμή	0,756 (0,50, 1,14), p=0,1825	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

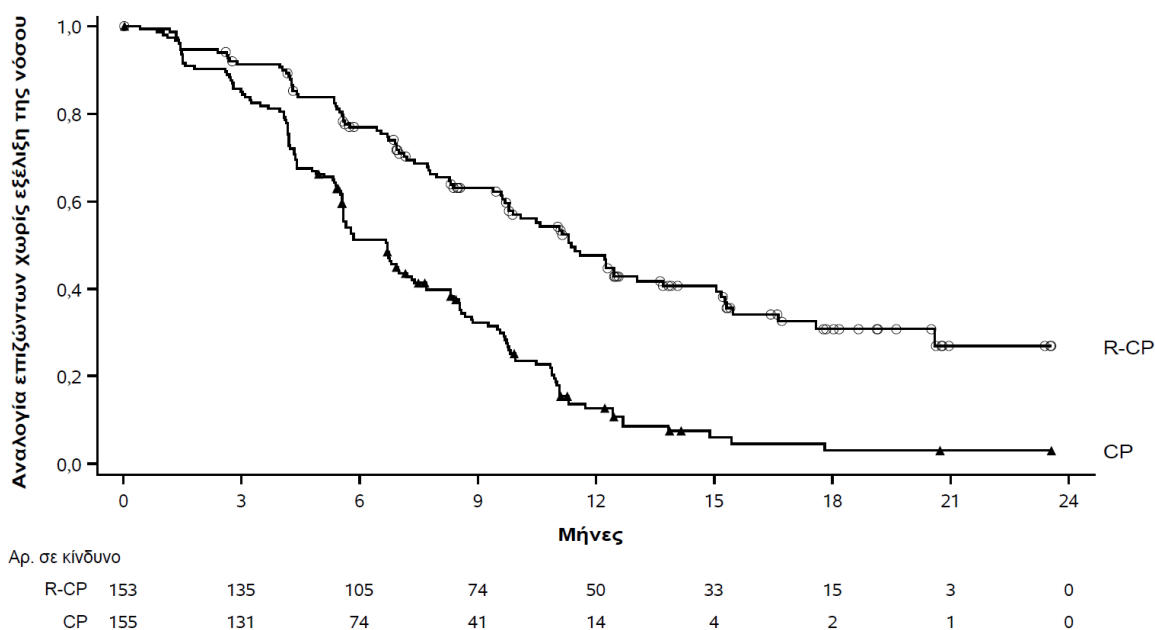
M/E= μη εκτιμήσιμο

^α Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Κεντρική Αξιολόγηση κατά RECIST έκδ. 1.1

^β Βάσει εκτίμησης Kaplan-Meier.

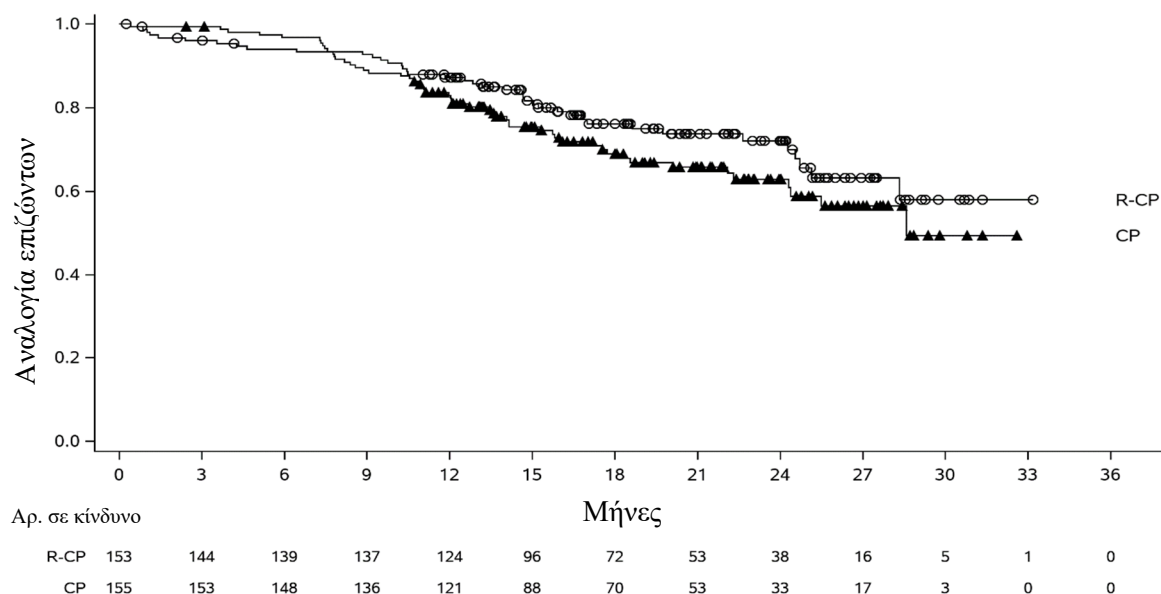
^γ Με βάση τα αποτελέσματα επικαιροποιημένης OS με διάμεση παρακολούθηση 20,9 μηνών. Στην ανάλυση OS δεν έγινε προσαρμογή για τις ενδεχόμενες συγχυτικές επιδράσεις της αλλαγής θεραπείας (78 [50,3%] ασθενείς στο σκέλος καρβοπλατίνης + πεμετρεξέδης που έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrevant ως μονοθεραπεία).

Εικόνα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με MMΚΠ βάσει αξιολόγησης BICR



Το όφελος στην PFS από το ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrevant σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη σε σύγκριση με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη ήταν σταθερό σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες με βάση τις εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την είσοδο στη μελέτη (ναι ή όχι), την ηλικία (< 65 ή ≥ 65 ετών), το φύλο (άρρεν ή θήλυ), τη φυλή (Ασιατική ή μη Ασιατική), το βάρος (< 80 kg ή ≥ 80 kg), την κατάσταση απόδοσης ECOG (0 ή 1), και το ιστορικό καπνίσματος (ναι ή όχι).

Εικόνα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με MMKΠ



Προθεραπευμένος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (MMKΠ) με μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20 (CHRYSLIS)

Η CHRYSLIS είναι μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη πολλαπλών κοορτών που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του ενδοφλέβιου σκευάσματος Rybrent σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKΠ. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 114 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKΠ που είχαν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20 του EGFR, των οποίων η νόσος είχε εμφανίσει εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά τη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και η διάμεση παρακολούθηση ήταν 12,5 μήνες. Δείγματα καρκινικού ιστού (93%) και/ή πλάσματος (10%) εξετάστηκαν τοπικά για όλους τους ασθενείς προκειμένου να προσδιοριστεί η κατάσταση μετάλλαξης ένθεσης στο Εξόνιο 20 του EGFR με αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS) στο 46% των ασθενών και/ή με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) στο 41% των ασθενών. Για το 4% των ασθενών οι μέθοδοι ελέγχου δεν προσδιορίστηκαν. Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις για τις οποίες δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ιστορικό ILD που απαίτησε θεραπεία με παρατεταμένη χρήση στεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων εντός των τελευταίων 2 ετών δεν ήταν επιλέξιμοι για τη μελέτη. Το ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrent χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 1.050 mg για ασθενείς < 80 kg ή 1.400 mg για ασθενείς ≥ 80 kg μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 έως την απώλεια του κλινικού οφέλους ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή, που ορίζεται ως επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση (CR) ή μερική ανταπόκριση (PR) με βάση τα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1. Επιπλέον, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολογήθηκε και με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση (BICR). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν τη διάρκεια ανταπόκρισης (DOR).

Η διάμεση ηλικία ήταν τα 62 (εύρος: 36–84) έτη, με το 41% των ασθενών να είναι ηλικίας ≥ 65 ετών, το 61% γυναίκες, το 52% Ασιάτες και το 37% Λευκοί. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 7 θεραπείες). Κατά την έναρξη, το 29% είχε κατάσταση απόδοσης ECOG 0 και το 70% είχε κατάσταση απόδοσης ECOG 1, το 57% δεν είχε καπνίσει ποτέ, το 100% είχε καρκίνο Σταδίου IV και το 25% είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία για εγκεφαλικές μεταστάσεις. Ενθέσεις στο Εξόνιο 20 παρατηρήθηκαν σε 8 διαφορετικά κατάλοιπα: τα πιο συχνά κατάλοιπα ήταν τα A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) και N771 (11%).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη CHRYSALIS

	Αξιολόγηση ερευνητή (N=114)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης^{α,β} (95% CI)	37% (28%, 46%)
Πλήρης ανταπόκριση	0%
Μερική ανταπόκριση	37%
Διάρκεια ανταπόκρισης	
Διάμεση τιμή ^γ (95% CI), μήνες	12,5 (6,5, 16,1)
Ασθενείς με DOR ≥ 6 μήνες	64%

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης

^α Επιβεβαιωμένη ανταπόκριση

^β Τα αποτελέσματα ORR και DOR βάσει αξιολόγησης ερευνητή ήταν συμβατά με εκείνα που αναφέρθηκαν βάσει αξιολόγησης BICR. Το ORR βάσει αξιολόγησης BICR ήταν 43% (34%, 53%), με ποσοστό CR ίσο με 3% και ποσοστό PR ίσο με 40%, η διάμεση DOR βάσει αξιολόγησης BICR ήταν 10,8 μήνες (95% CI: 6,9, 15,0), και οι ασθενείς με DOR ≥ 6 μήνες βάσει αξιολόγησης BICR ήταν 55%.

^γ Βάσει εκτίμησης Kaplan-Meier.

Αντικαρκινική δράση παρατηρήθηκε στους υποτύπους μεταλλάξεων που μελετήθηκαν.

Ανοσογονικότητα

Ανιχνεύθηκαν όχι συχνά αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) μετά από θεραπεία με το υποδόριο σκεύασμα Rybrentant. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις επίδρασης των ADA στη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια. Μεταξύ των 741 συμμετεχόντων που έλαβαν το υποδόριο σκεύασμα Rybrentant ως μονοθεραπεία ή στο πλαίσιο θεραπείας συνδυασμού, 66 συμμετέχοντες (9%) ήταν θετικοί για αντισώματα στην rHuPH20 που εμφανίστηκαν κατά τη θεραπεία. Η ανοσογονικότητα έναντι της rHuPH20 που παρατηρήθηκε σε αυτούς τους συμμετέχοντες δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του amivantamab.

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rybrentant σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον ΜΜΚΠ (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση, ο γεωμετρικός μέσος (%CV) της βιοδιαθεσιμότητας του amivantamab είναι 66,6% (14,9%) με διάμεσο χρόνο έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης ίσο με 3 ημέρες, με βάση τις επιμέρους εκτιμώμενες παραμέτρους ΦΚ του amivantamab για τους συμμετέχοντες που λαμβάνουν υποδόρια χορήγηση στην ανάλυση ΦΚ πληθυσμού.

Για το δοσολογικό σχήμα υποδόριας χορήγησης κάθε 2 εβδομάδες, η γεωμετρική μέση (%CV) μέγιστη κατώτατη συγκέντρωση του amivantamab μετά την 4^η εβδομαδιαία δόση ήταν 335 μg/ml (32,7%). Η μέση AUC_{1 εβδομάδας} αυξήθηκε κατά 3,5 φορές από την πρώτη δόση έως την Ημέρα 1 του Κύκλου 2. Η μέγιστη κατώτατη συγκέντρωση του amivantamab μετά από υποδόρια χορήγηση ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με lazertinib παρατηρείται συνήθως στο τέλος της εβδομαδιαίας χορήγησης (Ημέρα 1 του Κύκλου 2). Συγκέντρωση σταθερής κατάστασης του amivantamab επιτυγχάνεται περίπου έως την Εβδομάδα 13. Η γεωμετρική μέση (%CV) κατώτατη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης του amivantamab την Ημέρα 1 του Κύκλου 4 ήταν 206 μg/ml (39,1%).

Στον Πίνακα 14 παρατίθενται οι γεωμετρικές μέσες (%CV) μέγιστες κατώτατες συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν (C_{trough} την Ημέρα 1 του Κύκλου 2) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου για τον Κύκλο 2 ($AUC_{\text{Ημέρα 1-15}}$) μετά τις συνιστώμενες δόσεις του amivantamab που χορηγούνται υποδορίως και ενδοφλεβίως σε ασθενείς με MMKP. Αυτά τα καταληκτικά σημεία ΦΚ ήταν η βάση για την επίδειξη μη κατωτερότητας, η οποία υποστηρίζει τη γεφύρωση της ενδοφλέβιας σε υποδόρια χορήγηση.

Πίνακας 14: Σύνοψη των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του amivantamab στον ορό σε ασθενείς με MMKP (Μελέτη PALOMA-3)

Παράμετρος	Υποδόριο σκεύασμα Rybrentant 1.600 mg (2.240 mg για σωματικό βάρος ≥ 80 kg)	Ενδοφλέβιο σκεύασμα Rybrentant 1.050 mg (1.400 mg για σωματικό βάρος ≥ 80 kg)
	Γεωμετρικός μέσος (%CV)	
C_{trough} την Ημέρα 1 του Κύκλου 2 (μg/ml)	335 (32,7%)	293 (31,7%)
$AUC_{\text{(Ημέρα 1-15)}}$ Κύκλου 2 (μg/ml)	135861 (30,7%)	131704 (24,0%)

Για το δοσολογικό σχήμα υποδόριας χορήγησης κάθε 3 εβδομάδες, η γεωμετρική μέση (%CV) μέγιστη κατώτατη συγκέντρωση του amivantamab μετά την 3η εβδομαδιαία δόση ήταν 438 μg/ml (26,6%). Η γεωμετρική μέση (%CV) κατώτατη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης του amivantamab ήταν 208 μg/ml (35,6%).

Για το δοσολογικό σχήμα υποδόριας χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες, η γεωμετρική μέση (%CV) μέγιστη κατώτατη συγκέντρωση του amivantamab μετά την 4η εβδομαδιαία δόση ήταν 350 μg/ml (30,5%). Η γεωμετρική μέση (%CV) κατώτατη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης του amivantamab ήταν 131 μg/ml (55,9%).

Κατανομή

Με βάση τις επιμέρους εκτιμώμενες παραμέτρους ΦΚ του amivantamab για τους συμμετέχοντες που έλαβαν υποδόρια χορήγηση στην ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, ο γεωμετρικός μέσος (%CV) του συνολικού όγκου κατανομής για το amivantamab που χορηγείται υποδορίως είναι 5,69 l (23,8%).

Αποβολή

Με βάση τις επιμέρους εκτιμώμενες παραμέτρους ΦΚ του amivantamab για τους συμμετέχοντες που έλαβαν υποδόρια χορήγηση στην ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, η εκτιμώμενη γεωμετρική μέση (%CV) της γραμμικής κάθαρσης (CL) και της τελικής ημίσειας ζωής που σχετίζεται με γραμμική κάθαρση είναι 0,224 l/ημέρα (26,0%) και 18,8 ημέρες (34,3%), αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του amivantamab με βάση την ηλικία (21-88 ετών).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του amivantamab σε ασθενείς με ήπια ($60 \leq$ κάθαρση κρεατινίνης [$CrCl$] < 90 ml/min), μέτρια ($29 \leq CrCl < 60$ ml/min) ή σοβαρή ($15 \leq CrCl < 29$ ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα ($n=1$), όμως δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς. Η επίδραση της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ($CrCl < 15$ ml/min) στη φαρμακοκινητική του amivantamab είναι άγνωστη.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας δεν είναι πιθανό να έχουν οποιαδήποτε επίδραση στην αποβολή του amivantamab, δεδομένου ότι τα μόρια με βάση την IgG1, όπως το amivantamab, δεν μεταβολίζονται μέσω της ηπατικής οδού.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του amivantamab με βάση την ήπια [(ολική χολερυθρίνη $\leq$ ULN και AST $>$ ULN) ή (ULN $<$ ολική χολερυθρίνη $\leq$ 1,5 x ULN)] ή μέτρια ($1,5 \times \text{ULN} <$ ολική χολερυθρίνη $\leq 3 \times \text{ULN}$ και οποιοδήποτε επίπεδο AST) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Τα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας είναι περιορισμένα (n=1), όμως δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς. Η επίδραση της σοβαρής (ολική χολερυθρίνη $>$ 3 φορές το ULN) έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική του amivantamab είναι άγνωστη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ΦΚ του amivantamab σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει διερευνηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την τεκμηρίωση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του amivantamab. Οι συνήθεις μελέτες γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης γενικά δεν έχουν εφαρμογή στα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς οι μεγάλες πρωτεΐνες δεν διαχέονται μέσα στα κύτταρα και δεν μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το DNA ή το χρωμοσωματικό υλικό.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των επιδράσεων στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, με βάση τον μηχανισμό δράσης του, το amivantamab μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο ή αναπτυξιακές ανωμαλίες. Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, η μείωση, εξάλειψη ή διαταραχή της εμβρυϊκής ή μητρικής σηματοδότησης του EGFR μπορεί να εμποδίσει την εμφύτευση, να προκαλέσει απώλεια εμβρύου κατά τη διάρκεια διάφορων σταδίων της κύησης (μέσω επιδράσεων στην ανάπτυξη του πλακούντα), να προκαλέσει αναπτυξιακές ανωμαλίες σε πολλαπλά όργανα ή πρώιμο θάνατο στα έμβρυα που επιβιώνουν. Παρόμοια, η απενεργοποίηση του MET ή του προσδέτη του, που είναι ο ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας (HGF), ήταν θανατηφόρα για το έμβρυο λόγω σοβαρών διαταραχών στην ανάπτυξη του πλακούντα, και τα έμβρυα εμφάνισαν διαταραχές στην ανάπτυξη των μυών σε πολλαπλά όργανα. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG1 διαπερνά τον πλακούντα. Ως εκ τούτου, το amivantamab μπορεί ενδεχομένως να μεταφερθεί από τη μητέρα στο έμβρυο που αναπτύσσεται.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)

Διυδρικό δινατριούχο άλας του EDTA

Παγόμορφο οξικό οξύ

L-μεθειονίνη

Πολυσορβικό 80 (E433)

Τριένυδρο οξικό νάτριο

Σακχαρόζη

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
2 χρόνια

Προετοιμασμένη σύριγγα

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για έως 24 ώρες στους 2°C έως 8°C ακολουθούμενες από έως 24 ώρες στους 15°C έως 30°C. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος προετοιμασίας της δόσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την προετοιμασία της σύριγγας, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα, μια ασφάλεια από αλουμίνιο και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης που περιέχει 1.600 mg amivantamab. Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

14 ml διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα, ασφάλεια από αλουμίνιο και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης που περιέχει 2.240 mg amivantamab. Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

15 ml διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα, μια ασφάλεια από αλουμίνιο και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης που περιέχει 2.400 mg amivantamab. Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

22 ml διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα, μια ασφάλεια από αλουμίνιο και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης που περιέχει 3.520 mg amivantamab. Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το υποδόριο σκεύασμα Rybrentant είναι μόνο για εφάπαξ χρήση και είναι έτοιμο προς χρήση.

Το ενέσιμο διάλυμα θα πρέπει να παρασκευάζεται με χρήση άσηπτης τεχνικής ως εξής:

Προετοιμασία

- Προσδιορίστε τη δόση που απαιτείται και το(τα) κατάλληλο(α) φιαλίδιο(α) του υποδόριου σκευάσματος Rybrentant που απαιτείται με βάση το βάρος του ασθενούς κατά την έναρξη (βλ. παράγραφο 4.2).
- Για κάθε χορήγηση δόσεων κάθε 4 εβδομάδες, οι ασθενείς βάρους < 80 kg λαμβάνουν 1.600 mg εβδομαδιαία από την Εβδομάδα 1 έως την Εβδομάδα 4, και στη συνέχεια 3.520 mg κάθε 4 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 και εφεξής. Οι ασθενείς βάρους ≥ 80 kg λαμβάνουν 2.240 mg εβδομαδιαία από την Εβδομάδα 1 έως την Εβδομάδα 4, και στη συνέχεια 4.640 mg κάθε 4 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 και εφεξής.
- Για κάθε χορήγηση δόσεων κάθε 2 εβδομάδες, οι ασθενείς βάρους < 80 kg λαμβάνουν 1.600 mg και οι ασθενείς βάρους ≥ 80 kg, 2.240 mg εβδομαδιαία από την Εβδομάδα 1 έως την Εβδομάδα 4 και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 και εφεξής.

- Για κάθε χορήγηση δόσεων κάθε 3 εβδομάδες, οι ασθενείς βάρους < 80 kg λαμβάνουν 1.600 mg την Ημέρα 1 της Εβδομάδας 1, στη συνέχεια 2.400 mg εβδομαδιαία από την Εβδομάδα 2 έως την Εβδομάδα 4 και στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7 και εφεξής. Οι ασθενείς βάρους ≥ 80 kg λαμβάνουν 2.240 mg την Ημέρα 1 της Εβδομάδας 1, στη συνέχεια 3.360 mg εβδομαδιαία από την Εβδομάδα 2 έως την Εβδομάδα 4 και στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7 και εφεξής.
- Αφαιρέστε το(τα) κατάλληλο(α) φιαλίδιο(α) του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant από το ψυγείο (2°C έως 8°C).
- Ελέγξτε ότι το διάλυμα του Rybrevant είναι άχρωμο προς ωχροκίτρινο. Να μην χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.
- Αφήστε το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 30°C), για τουλάχιστον 15 λεπτά. Μην θερμαίνετε το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. Μην ανακινείτε.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο ενέσιμο όγκο του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant από το φιαλίδιο σε σύριγγα κατάλληλου μεγέθους χρησιμοποιώντας βελόνα μεταφοράς. Οι μικρότερες σύριγγες απαιτούν λιγότερη δύναμη κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας και της χορήγησης.
- Κάθε ενέσιμος όγκος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 15 ml. Διαιρέστε τις δόσεις που απαιτούν περισσότερα από 15 ml σε κατά προσέγγιση ίσους όγκους σε πολλαπλές σύριγγες.
- Το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant είναι συμβατό με βελόνες ένεσης από ανοξείδωτο χάλυβα, σύριγγες από πολυπροπυλένιο και πολυκαρβονικό και σετ υποδόριας έγχυσης από πολυαιθυλένιο, πολυουρεθάνη και πολυβινυλοχλωρίδιο. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για την έκπλυση ενός σετ έγχυσης, εάν απαιτείται.
- Αντικαταστήστε τη βελόνα μεταφοράς με τα κατάλληλα βοηθητικά μέσα για μεταφορά ή χορήγηση. Συνιστάται η χρήση βελόνας 21G έως 23G ή σετ έγχυσης, προκειμένου να διασφαλιστεί η ευκολία χορήγησης.

Φύλαξη της προετοιμασμένης σύριγγας

Η προετοιμασμένη σύριγγα θα πρέπει να χορηγείται αμέσως. Εάν δεν είναι δυνατή η άμεση χορήγηση, φυλάξτε την προετοιμασμένη σύριγγα σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C για έως 24 ώρες και στη συνέχεια σε θερμοκρασία δωματίου από 15°C έως 30°C για έως 24 ώρες. Η προετοιμασμένη σύριγγα θα πρέπει να απορρίπτεται εάν φυλάσσεται για περισσότερες από 24 ώρες στο ψυγείο ή για περισσότερες από 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Εάν φυλάσσεται στο ψυγείο, το διάλυμα θα πρέπει να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

Απόρριψη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1594/002
EU/1/21/1594/003
EU/1/21/1594/004
EU/1/21/1594/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Δεκεμβρίου 2021

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Σεπτεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Janssen Sciences Ireland UC

Barnahely

Ringaskiddy, Co. Cork

Ιρλανδία

Samsung Biologics Co, Ltd.

300, Songdo bio-daero

Yeonsu-gu

Incheon, Δημοκρατία της Κορέας

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rybrevant 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
amivantamab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 7 ml περιέχει 350 mg amivantamab (50 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: διωδρικό δινατριούχο άλας του EDTA, L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1594/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΛΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rybrevant 350 mg στείρο πυκνό διάλυμα
amivantamab
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

7 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rybrevant 1.600 mg ενέσιμο διάλυμα
amivantamab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 1.600 mg amivantamab (160 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), διυδρικό δινατριούχο άλας του EDTA, παγόμορφο οξικό οξύ, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, τριένυδρο οξικό νάτριο, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1.600 mg/10 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1594/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rybrevant 1.600 mg ενέσιμο διάλυμα
amivantamab
Υποδόρια χρήση
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση μόνο.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1.600 mg/10 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rybrevant 2.240 mg ενέσιμο διάλυμα
amivantamab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 14 ml περιέχει 2.240 mg amivantamab (160 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), διυδρικό δινατριούχο άλας του EDTA, παγόμορφο οξικό οξύ, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, τριένυδρο οξικό νάτριο, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
2.240 mg/14 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1594/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rybrevant 2.240 mg ενέσιμο διάλυμα
amivantamab
Υποδόρια χρήση
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση μόνο.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2.240 mg/14 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rybrevant 2.400 mg ενέσιμο διάλυμα
amivantamab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 15 ml περιέχει 2.400 mg amivantamab (160 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), διυδρικό δινατριούχο άλας του EDTA, παγόμορφο οξικό οξύ, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, τριένυδρο οξικό νάτριο, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
2.400 mg/15 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1594/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rybrevant 2.400 mg ενέσιμο διάλυμα
amivantamab
Υποδόρια χρήση
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση μόνο.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2.400 mg/15 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rybrevant 3.520 mg ενέσιμο διάλυμα
amivantamab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 22 ml περιέχει 3.520 mg amivantamab (160 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), διυδρικό δινατριούχο άλας του EDTA, παγόμορφο οξικό οξύ, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, τριένυδρο οξικό νάτριο, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
3.520 mg/22 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1594/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rybrevant 3.520 mg ενέσιμο διάλυμα
amivantamab
Υποδόρια χρήση
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση μόνο.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3.520 mg/22 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Rybrevant 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση amivantamab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Rybrevant και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Rybrevant
3. Πώς χορηγείται το Rybrevant
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rybrevant
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rybrevant και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Rybrevant

Το Rybrevant είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο. Περιέχει τη δραστική ουσία «amivantamab», που είναι ένα αντίσωμα (τύπος πρωτεΐνης) που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει συγκεκριμένους στόχους στο σώμα και να προσδένεται σε αυτούς.

Ποια είναι η χρήση του Rybrevant

Το Rybrevant χρησιμοποιείται σε ενήλικους με έναν τύπο καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται «μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα». Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματός σας και έχει συγκεκριμένες αλλαγές σε ένα γονίδιο που ονομάζεται «EGFR».

Το Rybrevant μπορεί να συνταγογραφηθεί για εσάς:

- ως το πρώτο φάρμακο που θα λάβετε για τον καρκίνο σας σε συνδυασμό με lazertinib.
- σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία μετά την αποτυχία προηγούμενης θεραπείας που περιλαμβάνει αναστολέα τυροσινικής κινάσης (TKI) του EGFR.
- ως το πρώτο φάρμακο που θα λάβετε για τον καρκίνο σας σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ή
- όταν η χημειοθεραπεία δεν δρα πλέον κατά του καρκίνου σας.

Πώς δρα το Rybrevant

Η δραστική ουσία στο Rybrevant, το amivantamab, στοχεύει δύο πρωτεΐνες που βρίσκονται στα καρκινικά κύτταρα:

- τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και
- τον παράγοντα μεσεγχευματικής προς επιθηλιακή μετάβασης (MET).

Αυτό το φάρμακο δρα μέσω πρόσδεσης σε αυτές τις πρωτεΐνες. Αυτό μπορεί να βοηθήσει ώστε να επιβραδυνθεί ή να σταματήσει η ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα. Μπορεί επίσης να συμβάλει στη μείωση του μεγέθους του όγκου.

Το Rybrevant μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης για αυτά τα άλλα φάρμακα. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Rybrevant

Μην χρησιμοποιήσετε το Rybrevant

- σε περίπτωση αλλεργίας στο amivantamab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν το παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας δοθεί το Rybrevant εάν:

- έχετε υποφέρει από φλεγμονή στους πνεύμονές σας (μια πάθηση που ονομάζεται «διάμεση πνευμονοπάθεια» ή «πνευμονίτιδα»).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες):

- Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια ενώ το φάρμακο χορηγείται μέσα στη φλέβα σας.
- Ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, βήχα ή πυρετό που μπορεί να υποδηλώνει φλεγμονή στους πνεύμονες. Η κατάσταση μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή, συνεπώς οι επαγγελματίες υγείας θα σας παρακολουθούν για πιθανά συμπτώματα.
- Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται lazertinib, μπορεί να εμφανιστούν απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες (λόγω θρόμβων αίματος στις φλέβες). Ο γιατρός σας θα σας δώσει επιπλέον φαρμακευτική αγωγή που θα βοηθήσει στην πρόληψη των θρόμβων αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας και θα σας παρακολουθεί για δυνητικά συμπτώματα.
- Δερματικά προβλήματα. Για να μειώσετε τον κίνδυνο και τη βαρύτητα δερματικών προβλημάτων, φοράτε προστατευτικά ρούχα, χρησιμοποιείτε αντηλιακό ευρέος φάσματος UVA/UVB, και χρησιμοποιείτε τακτικά ενυδατικά προϊόντα (προτιμώνται προϊόντα με βάση τα κεραμίδια ή άλλα σκευάσματα που παρέχουν μακράς διάρκειας ενυδάτωση του δέρματος χωρίς συστατικά που ξηραίνουν το δέρμα) στο πρόσωπο και σε ολόκληρο το σώμα (εκτός από το τριχωτό της κεφαλής) ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο. Θα χρειαστεί να μην εκτίθεστε στον ήλιο και να συνεχίσετε να το κάνετε αυτό για 2 μήνες αφού σταματήσετε τη θεραπεία. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να ξεκινήσετε κάποιο(α) αντιβιοτικό(ά) και ένα αντισηπτικό για το πλύσιμο των χεριών και των ποδιών ώστε να μειώσετε τον κίνδυνο και τη βαρύτητα δερματικών προβλημάτων, και μπορεί να σας χορηγήσει θεραπεία με κάποιο(α) φάρμακο(α), ή να σας παραπέμψει να δείτε έναν γιατρό με εξειδίκευση στο δέρμα (δερματολόγο) εάν εμφανίσετε δερματικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Οφθαλμικά προβλήματα. Εάν έχετε προβλήματα όρασης ή πόνο στα μάτια, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Εάν χρησιμοποιείτε φακούς επαφής και εμφανίσετε οποιαδήποτε νέα συμπτώματα στα μάτια, σταματήστε να χρησιμοποιείτε τους φακούς επαφής και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή νέους κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει διότι δεν είναι γνωστό κατά πόσο το φάρμακο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Rybrevant

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Αντισύλληψη

- Εάν θα μπορούσατε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rybrevant και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

- Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- Αυτό το φάρμακο είναι πιθανό να βλάψει ένα αγέννητο παιδί. Αν μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε αν το όφελος από τη λήψη του φαρμάκου είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το αγέννητο μωρό σας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Rybrevant περνά στο μητρικό γάλα. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε αν το όφελος από τον θηλασμό είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν αισθάνεστε κούραση, αισθάνεστε ζάλη, ή εάν τα μάτια σας είναι ερεθισμένα ή έχει επηρεαστεί η όρασή σας αφού πάρετε το Rybrevant, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

Το Rybrevant περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο». Ωστόσο, πριν σας δοθεί το Rybrevant, μπορεί να αναμειχθεί με ένα διάλυμα το οποίο περιέχει νάτριο. Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη άλατος.

Το Rybrevant περιέχει πολυσορβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,6 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε ml, που ισοδυναμούν με 4,2 mg ανά φιαλίδιο των 7 ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το Rybrevant

Πόσο χορηγείται

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση του Rybrevant για εσάς. Η δόση αυτού του φαρμάκου θα εξαρτηθεί από το σωματικό βάρος σας στην αρχή της θεραπείας σας. Θα λάβετε θεραπεία με Rybrevant μία φορά κάθε 2 ή 3 εβδομάδες, ανάλογα με τη θεραπεία που θα αποφασίσει ο γιατρός σας για εσάς.

Η συνιστώμενη δόση του Rybrevant κάθε 2 εβδομάδες είναι:

- 1.050 mg αν το βάρος σας είναι μικρότερο από 80 kg.
- 1.400 mg αν το βάρος σας είναι μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg.

Η συνιστώμενη δόση του Rybrevant κάθε 3 εβδομάδες είναι:

- 1.400 mg για τις πρώτες 4 δόσεις και 1.750 mg για τις επακόλουθες δόσεις αν το βάρος σας είναι μικρότερο από 80 kg.
- 1.750 mg για τις πρώτες 4 δόσεις και 2.100 mg για τις επακόλουθες δόσεις αν το βάρος σας είναι μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg.

Πώς χορηγείται το φάρμακο

Το φάρμακο αυτό θα σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο. Χορηγείται ως ενστάλαξη σε μια φλέβα («ενδοφλέβια έγχυση») μέσα σε διάστημα αρκετών ωρών.

Το Rybrevant χορηγείται ως εξής:

- μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες

- στη συνέχεια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 5 ή μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 7, για όσο διάστημα συνεχίζετε να έχετε όφελος από τη θεραπεία.

Την πρώτη εβδομάδα, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει τη δόση του Rybrevant διαιρεμένη σε δύο ημέρες.

Φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rybrevant

Πριν από κάθε έγχυση του Rybrevant θα σας χορηγούνται φάρμακα που βοηθούν στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Σε αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται:

- φάρμακα για αλλεργική αντίδραση (αντιισταμινικά)
- φάρμακα για φλεγμονή (κορτικοστεροειδή)
- φάρμακα για πυρετό (όπως π.χ. παρακεταμόλη).

Μπορεί επίσης να σας δοθούν πρόσθετα φάρμακα με βάση τυχόν συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσετε.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Rybrevant από την κανονική

Το φάρμακο αυτό θα σας χορηγείται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Στην απίθανη περίπτωση που θα σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα (υπερδοσολογία), ο γιατρός θα σας ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν ξεχάσετε το ραντεβού σας για να λάβετε το Rybrevant

Είναι πολύ σημαντικό να πηγαίνετε σε όλα τα ραντεβού σας. Αν παραλείψετε ένα ραντεβού, κανονίστε ένα άλλο το συντομότερο δυνατό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Σημεία αντίδρασης στην έγχυση - όπως ρίγη, αίσθημα δύσπνοιας, τάση για έμετο (ναυτία), ερυθρίαση, δυσφορία στον θώρακα και έμετος ενόσω χορηγείται το φάρμακο. Αυτό μπορεί να συμβεί ιδιαίτερα με την πρώτη δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα, ή ίσως να χρειαστεί μείωση του ρυθμού έγχυσης ή διακοπή της έγχυσης.
- Όταν χορηγείται μαζί με lazertinib ή χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη), μπορεί να εμφανιστεί ένας θρόμβος αίματος στις φλέβες, ειδικά στους πνεύμονες ή στα κάτω άκρα. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν οξύ πόνο στο στήθος, δύσπνοια, γρήγορη αναπνοή, πόνο στα κάτω άκρα και πρήξιμο των άνω ή των κάτω άκρων σας.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Σημεία φλεγμονής στους πνεύμονες - όπως ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, βήχας ή πυρετός. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη («διάμεση πνευμονοπάθεια»). Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να διακόψει το Rybrevant εάν παρουσιάσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια.
- Σημεία φλεγμονής του κερατοειδούς, που είναι το μπροστινό μέρος του ματιού (κερατίτιδα) – όπως πόνος στο μάτι, ευαισθησία στο φως, ερυθρότητα, μεταβολές στην όραση ή οφθαλμικό έκκριμα. Εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να διακόψετε τη χρήση των φακών επαφής μέχρι να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- απειλητικό για τη ζωή εξάνθημα με φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος σε μεγάλο μέρος του σώματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- φλεγμονή μέσα στο μάτι που μπορεί να επηρεάσει την όραση (ραγοειδίτιδα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- δερματικό εξάνθημα
- προβλήματα στα νύχια
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)^β
- χαμηλό επίπεδο της πρωτεΐνης «λευκωματίνη» στο αίμα
- ηπατικά προβλήματα^α
- διόγκωση που προκαλείται από συσσώρευση υγρού στο σώμα (οίδημα)
- ναυτία
- πληγές στο στόμα
- αίσθημα έντονης κόπωσης
- χαμηλός αριθμός «αιμοπεταλίων» (κύτταρα που βοηθούν το αίμα να πήξει)^β
- δυσκοιλιότητα
- ασυνήθιστη αίσθηση στο δέρμα (όπως αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή σαν κάτι να σέρνεται πάνω στο δέρμα)^α
- μειωμένη όρεξη
- διάρροια
- αυξημένο επίπεδο του ηπατικού ενζύμου «αμινοτρανσφεράση της αλανίνης» στο αίμα
- ξηρό δέρμα
- φαγούρα
- αυξημένο επίπεδο του ηπατικού ενζύμου «ασπαρτική αμινοτρανσφεράση» στο αίμα
- έμετος
- χαμηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα
- άλλα οφθαλμικά προβλήματα
- χαμηλό επίπεδο καλίου στο αίμα
- μυϊκοί σπασμοί^α
- πυρετός
- χαμηλό επίπεδο μαγνησίου στο αίμα
- αίσθημα ζάλης
- μυϊκοί πόνοι
- αυξημένο επίπεδο του ηπατικού ενζύμου «αλκαλική φωσφατάση» στο αίμα
- πόνος στο στομάχι.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αιμορροΐδες
- ερυθρότητα, πρήξιμο, απολέπιση ή ευαισθησία, κυρίως στα χέρια ή στα πόδια (σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας)
- έλκος (πληγή) στο δέρμα
- προβλήματα με την όραση
- ανάπτυξη των βλεφαρίδων
- κνίδωση.^α

^α Παρατηρήθηκε μόνο σε συνδυασμό με lazertinib

^β Παρατηρήθηκε μόνο σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών

χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rybrevant

Το Rybrevant θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο ή στην κλινική.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 10 ώρες στους 15°C έως 25°C σε φωτισμό δωματίου. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα απορρίψει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rybrevant

- Η δραστική ουσία είναι το amivantamab. Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50 mg amivantamab. Ένα φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 7 ml περιέχει 350 mg amivantamab.
- Τα άλλα συστατικά είναι διωδρικό δινατριούχο άλας του αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (EDTA), L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 (E433), σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα (βλέπε παράγραφο 2).

Εμφάνιση του Rybrevant και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rybrevant είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και είναι ένα άχρωμο έως ωχροκίτρινο υγρό. Το φάρμακο διατίθεται σε χάρτινο κουτί που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο με 7 ml πυκνού διαλύματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@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: 0800 242 42 42
info_nl@its.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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται παρακάτω.

Παρασκευάστε το διάλυμα προς ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική ως εξής:

Παρασκευή

- Προσδιορίστε τη δόση που απαιτείται και τον αριθμό των φιαλιδίων Rybrentant που απαιτούνται με βάση το βάρος του ασθενούς κατά την έναρξη. Κάθε φιαλίδιο Rybrentant περιέχει 350 mg amivantamab.
- Για χορήγηση δόσεων κάθε 2 εβδομάδες, οι ασθενείς βάρους < 80 kg λαμβάνουν 1.050 mg και οι ασθενείς βάρους ≥ 80 kg, 1.400 mg μία φορά την εβδομάδα για συνολικά 4 δόσεις και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5.
- Για χορήγηση δόσεων κάθε 3 εβδομάδες, οι ασθενείς βάρους < 80 kg λαμβάνουν 1.400 mg μία φορά την εβδομάδα για συνολικά 4 δόσεις και στη συνέχεια 1.750 mg κάθε 3 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7, και οι ασθενείς βάρους ≥ 80 kg, 1.750 mg μία φορά την εβδομάδα για συνολικά 4 δόσεις και στη συνέχεια 2.100 mg κάθε 3 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7.
- Ελέγξτε ότι το διάλυμα του Rybrentant είναι άχρωμο προς ωχροκίτρινο. Να μην χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αποχρωματισμός ή ορατά σωματίδια.
- Αφαιρέστε και στη συνέχεια απορρίψτε όγκο είτε διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από τον ασκό έγχυσης 250 ml ίσο με τον απαιτούμενο όγκο του διαλύματος Rybrentant που θα προστεθεί (απορρίψτε 7 ml του αραιωτικού μέσου από τον ασκό έγχυσης για κάθε φιαλίδιο). Οι ασκοί έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυπροπυλένιο (PP), πολυαιθυλένιο (PE) ή μείγμα πολυολεφινών (PP+PE).
- Αφαιρέστε 7 ml Rybrentant από κάθε φιαλίδιο που απαιτείται και στη συνέχεια προσθέστε τα στον ασκό έγχυσης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει όγκο υπερπλήρωσης 0,5 ml για να διασφαλιστεί ότι ο όγκος που μπορεί να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο είναι επαρκής. Ο τελικός όγκος στον ασκό έγχυσης θα πρέπει να είναι 250 ml. Απορρίψτε οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ποσότητα παραμένει στο φιαλίδιο.
- Αναστρέψτε απαλά τον ασκό για να αναμείξετε το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Πριν από τη χορήγηση, εξετάστε οπτικά για αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Να μην χρησιμοποιείται αν παρατηρούνται αποχρωματισμός ή ορατά σωματίδια.

Χορήγηση

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης με προσαρμοσμένο ρυθμιστή ροής και ενσωματωμένο εν σειρά, αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES) (μέγεθος πόρων 0,22 ή 0,2 μικρόμετρα). Τα σετ χορήγησης πρέπει να είναι κατασκευασμένα από πολυουρεθάνη (PU), πολυβουταδιένιο (PBD), PVC, PP ή PE.
- Το σετ χορήγησης με φίλτρο **πρέπει** να ενεργοποιηθεί με διάλυμα γλυκόζης 5% ή με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% πριν από την έναρξη κάθε έγχυσης του Rybrentant.
- Το Rybrentant δεν πρέπει να συγχωρηγείται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.
- Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται εντός 10 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C) και φωτισμό δωματίου.
- Λόγω της συχνότητας των IRRs κατά την πρώτη δόση, το amivantamab θα πρέπει να εγχύεται μέσω περιφερικής φλέβας την Εβδομάδα 1 και την Εβδομάδα 2. Έγχυση μέσω κεντρικής γραμμής μπορεί να χορηγηθεί κατά τις επόμενες εβδομάδες, όταν ο κίνδυνος IRR είναι χαμηλότερος.

Απόρριψη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι μόνο για εφάπαξ χρήση και κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χορηγηθεί εντός 10 ωρών πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Rybrevant 1.600 mg ενέσιμο διάλυμα

Rybrevant 2.240 mg ενέσιμο διάλυμα

Rybrevant 2.400 mg ενέσιμο διάλυμα

Rybrevant 3.520 mg ενέσιμο διάλυμα

amivantamab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Rybrevant και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Rybrevant
3. Πώς χορηγείται το Rybrevant
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rybrevant
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rybrevant και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Rybrevant

Το Rybrevant είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο. Περιέχει τη δραστική ουσία «amivantamab», που είναι ένα αντίσωμα (τύπος πρωτεΐνης) που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει συγκεκριμένους στόχους στο σώμα και να προσδένεται σε αυτούς.

Ποια είναι η χρήση του Rybrevant

Το Rybrevant χρησιμοποιείται σε ενήλικους με έναν τύπο καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται «μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα». Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματός σας και έχει συγκεκριμένες αλλαγές σε ένα γονίδιο που ονομάζεται «EGFR».

Το Rybrevant μπορεί να συνταγογραφηθεί για εσάς:

- ως το πρώτο φάρμακο που θα λάβετε για τον καρκίνο σας σε συνδυασμό με lazertinib, ή
- σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη) μετά την αποτυχία προηγούμενης θεραπείας που περιλαμβάνει αναστολέα τυροσινικής κινάσης (TKI) του EGFR, ή
- ως το πρώτο φάρμακο που θα λάβετε για τον καρκίνο σας σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη), ή
- όταν η χημειοθεραπεία δεν δρα πλέον κατά του καρκίνου σας.

Πώς δρα το Rybrevant

Η δραστική ουσία στο Rybrevant, το amivantamab, στοχεύει δύο πρωτεΐνες που βρίσκονται στα καρκινικά κύτταρα:

- τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και
- τον παράγοντα μεσεγχυματικής προς επιθηλιακή μετάβασης (MET).

Αυτό το φάρμακο δρα μέσω πρόσδεσης σε αυτές τις πρωτεΐνες. Αυτό μπορεί να βοηθήσει ώστε να επιβραδυνθεί ή να σταματήσει η ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα. Μπορεί επίσης να συμβάλει στη μείωση του μεγέθους του όγκου.

Το Rybrentant μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης για αυτά τα άλλα φάρμακα. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Rybrentant

Μην χρησιμοποιήσετε το Rybrentant

- σε περίπτωση αλλεργίας στο amivantamab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν το παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας δοθεί το Rybrentant εάν:

- έχετε υποφέρει από φλεγμονή στους πνεύμονές σας (μια πάθηση που ονομάζεται «διάμεση πνευμονοπάθεια» ή «πνευμονίτιδα»).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες):

- Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της ένεσης του φαρμάκου.
- Ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, βήχα ή πυρετό που μπορεί να υποδηλώνει φλεγμονή στους πνεύμονες. Η κατάσταση μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή, συνεπώς οι επαγγελματίες υγείας θα σας παρακολουθούν για πιθανά συμπτώματα.
- Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται lazertinib, μπορεί να εμφανιστούν απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες (λόγω θρόμβων αίματος στις φλέβες). Ο γιατρός σας θα σας δώσει επιπλέον φαρμακευτική αγωγή που θα βοηθήσει στην πρόληψη των θρόμβων αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας και θα σας παρακολουθεί για δυνητικά συμπτώματα.
- Δερματικά προβλήματα. Για να μειώσετε τον κίνδυνο και τη βαρύτητα δερματικών προβλημάτων, φοράτε προστατευτικά ρούχα, χρησιμοποιείτε αντηλιακό ευρέος φάσματος UVA/UVB, και χρησιμοποιείτε τακτικά ενυδατικά προϊόντα (προτιμώνται προϊόντα με βάση τα κεραμίδια ή άλλα σκευάσματα που παρέχουν μακράς διάρκειας ενυδάτωση του δέρματος χωρίς συστατικά που ξηραίνουν το δέρμα) στο πρόσωπο και σε ολόκληρο το σώμα (εκτός από το τριχωτό της κεφαλής), ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο. Θα χρειαστεί να μην εκτίθεστε στον ήλιο και να συνεχίσετε να το κάνετε αυτό για 2 μήνες αφού σταματήσετε τη θεραπεία. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να ξεκινήσετε κάποιο(α) αντιβιοτικό(ά) και ένα αντισηπτικό για το πλύσιμο των χεριών και των ποδιών ώστε να μειώσετε τον κίνδυνο και τη βαρύτητα δερματικών προβλημάτων, και μπορεί να σας χορηγήσει θεραπεία με κάποιο(α) φάρμακο(α), ή να σας παραπέμψει να δείτε έναν γιατρό με εξειδίκευση στο δέρμα (δερματολόγο) εάν εμφανίσετε δερματικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Οφθαλμικά προβλήματα. Εάν έχετε προβλήματα όρασης ή πόνο στα μάτια, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Εάν χρησιμοποιείτε φακούς επαφής και εμφανίσετε οποιαδήποτε νέα συμπτώματα στα μάτια, σταματήστε να χρησιμοποιείτε τους φακούς επαφής και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή νέους κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει διότι δεν είναι γνωστό κατά πόσο το φάρμακο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Rybrevant

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Αντισύλληψη

- Εάν θα μπορούσατε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rybrevant και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

- Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- Αυτό το φάρμακο είναι πιθανό να βλάψει ένα αγέννητο παιδί. Αν μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε αν το όφελος από τη λήψη του φαρμάκου είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το αγέννητο μωρό σας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Rybrevant περνά στο μητρικό γάλα. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε αν το όφελος από τον θηλασμό είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν αισθάνεστε κούραση, αισθάνεστε ζάλη, ή εάν τα μάτια σας είναι ερεθισμένα ή έχει επηρεαστεί η όρασή σας αφού πάρετε το Rybrevant, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

Το Rybrevant περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το Rybrevant περιέχει πολυσορβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,6 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε ml, που ισοδυναμούν με 6 mg ανά φιαλίδιο των 10 ml, 8,4 mg ανά φιαλίδιο των 14 ml, 9 mg ανά φιαλίδιο των 15 ml ή 13,2 mg ανά φιαλίδιο των 22 ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το Rybrevant

Πόσο χορηγείται

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση του διαλύματος για υποδόρια ένεση Rybrevant για εσάς. Η δόση αυτού του φαρμάκου θα εξαρτηθεί από το σωματικό βάρος σας στην αρχή της θεραπείας σας. Θα λάβετε θεραπεία με Rybrevant μία φορά κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες, στη συνέχεια κάθε 2, 3 ή 4 εβδομάδες ανάλογα με τη θεραπεία που θα αποφασίσει ο γιατρός σας για εσάς.

Συνιστώμενη δόση του διαλύματος για υποδόρια ένεση Rybrevant όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με lazertinib

Κάθε 4 εβδομάδες:

- 1.600 mg εβδομαδιαία για τις πρώτες 4 δόσεις και στη συνέχεια 3.520 mg κάθε 4 εβδομάδες αν το βάρος σας είναι μικρότερο από 80 kg.
- 2.240 mg εβδομαδιαία για τις πρώτες 4 δόσεις και στη συνέχεια 4.640 mg κάθε 4 εβδομάδες αν το βάρος σας είναι μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg.

Κάθε 2 εβδομάδες:

- 1.600 mg εβδομαδιαία για τις πρώτες 4 δόσεις και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες αν το βάρος σας είναι μικρότερο από 80 kg.

- 2.240 mg εβδομαδιαία για τις πρώτες 4 δόσεις και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες αν το βάρος σας είναι μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg.

Συνιστώμενη δόση του διαλύματος για υποδόρια ένεση Rybrevant όταν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη)

Κάθε 3 εβδομάδες:

- 1.600 mg για την πρώτη δόση, στη συνέχεια 2.400 mg εβδομαδιαία για τις επόμενες 3 δόσεις, και στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες αν το βάρος σας είναι μικρότερο από 80 kg.
- 2.240 mg για την πρώτη δόση, στη συνέχεια 3.360 mg εβδομαδιαία για τις επόμενες 3 δόσεις, και στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες αν το βάρος σας είναι μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg.

Πώς χορηγείται το φάρμακο

Το διάλυμα για υποδόρια ένεση Rybrevant θα σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο ως ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση) σε διάστημα περίπου 5 λεπτών ανά ένεση. Χορηγείται στην περιοχή του στομάχου (κοιλιακή χώρα), όχι σε άλλα σημεία του σώματος και όχι σε περιοχές της κοιλιάς όπου το δέρμα είναι κόκκινο, μωλωπισμένο, ευαίσθητο, σκληρό ή όπου υπάρχουν τατουάζ ή ουλές.

Αν κατά τη διάρκεια της ένεσης αισθανθείτε πόνο, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος ενδέχεται να διακόψει την ένεση και να σας χορηγήσει την υπόλοιπη ένεση σε άλλη περιοχή της κοιλιακής σας χώρας.

Φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rybrevant

Πριν από κάθε ένεση του Rybrevant θα σας χορηγούνται φάρμακα που βοηθούν στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων. Σε αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται:

- φάρμακα για αλλεργική αντίδραση (αντιισταμινικά)
- φάρμακα για φλεγμονή (κορτικοστεροειδή)
- φάρμακα για πυρετό (όπως π.χ. παρακεταμόλη).

Μπορεί επίσης να σας δοθούν πρόσθετα φάρμακα με βάση τυχόν συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσετε.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Rybrevant από την κανονική

Το φάρμακο αυτό θα σας χορηγείται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Στην απίθανη περίπτωση που θα σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα (υπερδοσολογία), ο γιατρός θα σας ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν ξεχάσετε το ραντεβού σας για να λάβετε το Rybrevant

Είναι πολύ σημαντικό να πηγαίνετε σε όλα τα ραντεβού σας. Αν παραλείψετε ένα ραντεβού, κανονίστε ένα άλλο το συντομότερο δυνατό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Όταν χορηγείται μαζί με lazertinib ή χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη ή πεμετρεξέδη), μπορεί να εμφανιστεί ένας θρόμβος αίματος στις φλέβες, ειδικά στους πνεύμονες ή στα κάτω άκρα. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν οξύ πόνο στο στήθος, δύσπνοια, γρήγορη αναπνοή, πόνο στα κάτω άκρα και πρήξιμο των άνω ή των κάτω άκρων σας.
- Σημεία αντίδρασης στην ένεση - όπως ρίγη, αίσθημα δύσπνοιας, αίσθημα ναυτίας (ναυτία), ερυθρίαση, δυσφορία στον θώρακα και πυρετός. Αυτό μπορεί να συμβεί ιδιαίτερα με την πρώτη δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα, ή ίσως να χρειαστεί διακοπή της ένεσης.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Σημεία φλεγμονής στους πνεύμονες - όπως ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, βήχας ή πυρετός. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη («διάμεση πνευμονοπάθεια»). Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να διακόψει το Rybrevant εάν παρουσιάσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια.
- Σημεία φλεγμονής του κερατοειδούς, που είναι τομπροστινό μέρος του ματιού (κερατίτιδα) – όπως πόνος στο μάτι, ευαισθησία στο φως, ερυθρότητα, μεταβολές στην όραση ή οφθαλμικό έκκριμα. Εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να διακόψετε τη χρήση των φακών επαφής μέχρι να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- απειλητικό για τη ζωή εξάνθημα με φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος σε μεγάλο μέρος του σώματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Φλεγμονή μέσα στο μάτι που μπορεί να επηρεάσει την όραση (ραγοειδίτιδα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- δερματικό εξάνθημα
- προβλήματα στα νύχια
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)^β
- χαμηλό επίπεδο της πρωτεΐνης «λευκωματίνη» στο αίμα
- αίσθημα έντονης κόπωσης
- ναυτία
- πληγές στο στόμα
- ηπατικά προβλήματα^α
- διόγκωση που προκαλείται από συσσώρευση υγρού στο σώμα (οίδημα)
- χαμηλός αριθμός «αιμοπεταλίων» (κύτταρα που βοηθούν το αίμα να πήξει)^β
- δυσκοιλιότητα
- διάρροια
- μειωμένη όρεξη
- ασυνήθιστη αίσθηση στο δέρμα (όπως αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή σαν κάτι να σέρνεται πάνω στο δέρμα)^α
- αυξημένο επίπεδο του ηπατικού ενζύμου «αμινοτρανσφεράση της αλανίνης» στο αίμα
- αυξημένο επίπεδο του ηπατικού ενζύμου «ασπαρτική αμινοτρανσφεράση» στο αίμα
- ξηρό δέρμα
- φαγούρα
- έμετος
- χαμηλό επίπεδο καλίου στο αίμα
- άλλα οφθαλμικά προβλήματα
- χαμηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα
- μυϊκοί πόνοι
- αίσθημα ζάλης
- μυϊκοί σπασμοί^α
- πυρετός
- πόνος στο στομάχι

- αυξημένο επίπεδο του ηπατικού ενζύμου «αλκαλική φωσφατάση» στο αίμα
- χαμηλό επίπεδο μαγνησίου στο αίμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αιμορροΐδες
- ερεθισμός ή πόνος στο σημείο χορήγησης της ένεσης
- έλκος (πληγή) στο δέρμα
- προβλήματα με την όραση
- ερυθρότητα, πρήξιμο, απολέπιση ή ευαισθησία, κυρίως στα χέρια ή στα πόδια (σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας)
- ανάπτυξη των βλεφαρίδων
- κνίδωση.^α

^α Παρατηρήθηκε μόνο σε συνδυασμό με lazertinib

^β Παρατηρήθηκε μόνο σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πεμετρεξέδη

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rybrevant

Το διάλυμα για υποδόρια ένεση Rybrevant θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο ή στην κλινική.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Χημική και φυσική σταθερότητα της προετοιμασμένης σύριγγας κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για έως 24 ώρες στους 2°C έως 8°C ακολουθούμενες από έως 24 ώρες στους 15°C έως 30°C. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος προετοιμασίας της δόσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα απορρίψει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rybrevant

- Η δραστική ουσία είναι το amivantamab. Ένα ml διαλύματος περιέχει 160 mg amivantamab. Ένα φιαλίδιο των 10 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 1.600 mg amivantamab. Ένα φιαλίδιο των 14 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 2.240 mg amivantamab. Ένα φιαλίδιο των 15 ml

ενέσιμου διαλύματος περιέχει 2.400 mg amivantamab. Ένα φιαλίδιο των 22 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 3.520 mg amivantamab.

- Τα άλλα συστατικά είναι ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), διυδρικό δινατριούχο άλας του EDTA, παγόμορφο οξικό οξύ, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 (E433), τριένυδρο οξικό νάτριο, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. «Το Rybrevant περιέχει νάτριο» και «Το Rybrevant περιέχει πολυσορβικό» στην παράγραφο 2).

Εμφάνιση του Rybrevant και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το διάλυμα για υποδόρια ένεση Rybrevant είναι ένα άχρωμο προς ωχροκίτρινο υγρό. Αυτό το φάρμακο διατίθεται σε χάρτινο κουτί που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο με 10 ml διαλύματος, 1 γυάλινο φιαλίδιο με 14 ml διαλύματος, 1 γυάλινο φιαλίδιο με 15 ml διαλύματος ή 1 γυάλινο φιαλίδιο με 22 ml διαλύματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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 ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

Για την αποτροπή σφαλμάτων στη φαρμακευτική αγωγή, είναι σημαντικό να πραγματοποιείται έλεγχος της ετικέτας των φιαλιδίων προκειμένου να διασφαλίζεται ότι χορηγούνται στον ασθενή το κατάλληλο σκεύασμα (ενδοφλέβιο ή υποδόριο σκεύασμα) και η κατάλληλη δόση, όπως αυτά έχουν συνταγογραφηθεί. Το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση, χρησιμοποιώντας την καθορισμένη δόση. Το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται παρακάτω.

Προετοιμάστε το διάλυμα για υποδόρια ένεση χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική ως εξής:

Προετοιμασία

- Προσδιορίστε τη δόση που απαιτείται και το(τα) κατάλληλο(α) φιαλίδιο(α) υποδόριου σκευάσματος Rybrevant που απαιτείται με βάση το βάρος του ασθενούς κατά την έναρξη.
- Για κάθε χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες, οι ασθενείς βάρους < 80 kg λαμβάνουν 1.600 mg εβδομαδιαία από την Εβδομάδα 1 έως την Εβδομάδα 4, στη συνέχεια 3.520 mg κάθε 4 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 και εφεξής. Οι ασθενείς βάρους ≥ 80 kg λαμβάνουν 2.240 mg εβδομαδιαία από την Εβδομάδα 1 έως την Εβδομάδα 4, στη συνέχεια 4.640 mg κάθε 4 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 και εφεξής.
- Για κάθε χορήγηση κάθε 2 εβδομάδες, οι ασθενείς βάρους < 80 kg λαμβάνουν 1.600 mg και οι ασθενείς βάρους ≥ 80 kg λαμβάνουν 2.240 mg μία φορά την εβδομάδα από την Εβδομάδα 1 έως την Εβδομάδα 4, και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 και εφεξής.
- Για κάθε χορήγηση κάθε 3 εβδομάδες, οι ασθενείς βάρους < 80 kg λαμβάνουν 1.600 mg την Ημέρα 1 της Εβδομάδας 1, στη συνέχεια 2.400 mg εβδομαδιαία από την Εβδομάδα 2 έως την Εβδομάδα 4 και στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7 και εφεξής. Οι ασθενείς βάρους ≥ 80 kg λαμβάνουν 2.240 mg την Ημέρα 1 της Εβδομάδας 1, στη συνέχεια 3.360 mg εβδομαδιαία από την Εβδομάδα 2 έως την Εβδομάδα 4 και στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 7 και εφεξής.
- Αφαιρέστε το(τα) κατάλληλο(α) φιαλίδιο(α) του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant από το ψυγείο (2°C έως 8°C).
- Ελέγξτε ότι το διάλυμα είναι άχρωμο προς ωχροκίτρινο. Να μην χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.
- Αφήστε το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 30°C), για τουλάχιστον 15 λεπτά. Μην θερμαίνετε το υποδόριο σκεύασμα Rybrevant με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. Μην ανακινείτε.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο ενέσιμο όγκο του υποδόριου σκευάσματος Rybrevant από το φιαλίδιο σε σύριγγα κατάλληλου μεγέθους χρησιμοποιώντας βελόνα μεταφοράς. Οι μικρότερες σύριγγες απαιτούν λιγότερη δύναμη κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας και της χορήγησης.
- Κάθε ενέσιμος όγκος δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 ml. Διαιρέστε τις δόσεις που απαιτούν περισσότερα από 15 ml σε κατά προσέγγιση ίσους όγκους σε πολλαπλές σύριγγες.
- Το υποδόριο σκεύασμα του Rybrevant είναι συμβατό με βελόνες ένεσης από ανοξείδωτο χάλυβα, σύριγγες από πολυπροπυλένιο και πολυκαρβονικό και σετ υποδόριας έγχυσης από πολυαιθυλένιο, πολυουρεθάνη και πολυβινυλοχλωρίδιο. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για την έκπλυση ενός σετ έγχυσης, εάν απαιτείται.
- Αντικαταστήστε τη βελόνα μεταφοράς με τα κατάλληλα βοηθητικά μέσα για μεταφορά ή χορήγηση. Συνιστάται η χρήση βελόνας 21G έως 23G ή σετ έγχυσης, προκειμένου να διασφαλιστεί η ευκολία χορήγησης.

Φύλαξη της προετοιμασμένης σύριγγας

Η προετοιμασμένη σύριγγα θα πρέπει να χορηγείται αμέσως. Εάν δεν είναι δυνατή η άμεση χορήγηση, φυλάξτε την προετοιμασμένη σύριγγα σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C για έως 24 ώρες και στη συνέχεια σε θερμοκρασία δωματίου από 15°C έως 30°C για έως 24 ώρες. Η προετοιμασμένη σύριγγα θα πρέπει να απορρίπτεται εάν φυλάσσεται για περισσότερες από 24 ώρες στο ψυγείο ή για περισσότερες από 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Εάν φυλάσσεται στο ψυγείο, αφήστε το διάλυμα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Απόρριψη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.