

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybrevent 350 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 50 mg amivantamabia.

Yksi 7 ml:n injektioampulli sisältää 350 mg amivantamabia.

Amivantamabi on täysin humaanin immunoglobuliini G1 (IgG1) -pohjainen bispesifinen vasta-aine, joka kohdentuu epidermaalisen kasvutekijän (EGF) ja mesenkymaalisen epidermaalisen siirtymän (MET) reseptoreihin. Se on tuotettu nisäkässolulinjalla (kiinanhamsterin munasarja [CHO]) rekombinantti-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Liuos on väritön tai vaaleankeltainen, ja sen pH-arvo on 5,7 ja osmolaliteetti noin 310 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rybrevent monoterapiana on tarkoitettu edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoitoon aikuispotilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) eksonin 20 insertiomutaatioita, platinapohjaisen hoidon epäonnistumisen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Syöpälääkevalmisteiden käyttöön perehtyneen lääkärin on aloitettava Rybrevent-hoito ja valvottava sitä.

Rybrevent-valmiste on annettava terveydenhuollon ammattilaisen toimesta. Terveystieteiden ammattilaisella pitää olla saatavilla asianmukainen lääketieteellinen tuki mahdollisten infuusion liittyvien reaktioiden hoitoon.

Ennen Rybrevent-hoidon aloittamista EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatiostatus täytyy määrittää validoidulla testimenetelmällä (ks. kohta 5.1).

Annostus

Esilääkitys on annettava Rybrevent-valmisteen käytön yhteydessä ilmenevien infuusion liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi (ks. jäljempänä kohdat "Annoksen muuttaminen" ja "Suositellut muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet").

Rybrevent-valmisteen suositeltu annos on esitetty taulukossa 1, ja annostusaikataulu on esitetty taulukossa 2 (ks. jäljempänä kohta "Infuusionopeudet").

Taulukko 1 Rybrevant-valmisteen suositeltu annos

Potilaan kehonpaino (lähtötilanteessa*)	Suosittelut annos	Injektiopullojen määrä
Alle 80 kg	1 050 mg	3
Vähintään 80 kg	1 400 mg	4

* Annosta ei tarvitse muuttaa myöhempien kehonpainon muutosten yhteydessä.

Taulukko 2 Rybrevant-valmisteen annostusaikataulu

Viikot	Aikataulu
Viikot 1–4	Viikoittain (yhteensä 4 annosta)
Viikosta 5 lähtien	2 viikon välein viikosta 5 alkaen

Hoidon kesto

On suositeltavaa, että potilaita hoidetaan Rybrevant-valmisteella, kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu toksisuutta, mikä ei ole hyväksyttävissä.

Annoksen väliin jääminen

Jos suunniteltu annos jää väliin, annos on annettava mahdollisimman pian. Annostusaikataulua on tällöin muutettava vastaavasti, säilyttäen hoitoväli.

Annoksen muuttaminen

Annostus on keskeytettävä vaikeusasteen 3 tai 4 tasoisten hättävien vaikutusten ilmetessä, kunnes hättävien vaikutus lievittyy \leq asteeseen 1 tai lähtötasoon. Jos keskeytys on kestoaltaan enintään 7 vuorokautta, hoito aloitetaan uudelleen nykyisellä annoksella. Jos keskeytys kestää pidempään kuin 7 vuorokautta, on suositeltavaa aloittaa hoito uudelleen pienemmällä annoksella taulukon 3 mukaisesti. Katso myös annosmuutokset tiettyjen hättävien vaikutusten osalta alla olevasta taulukosta 3.

Taulukko 3 Suositellut annoksen pienennykset hättävien vaikutusten seurauksena

Kehonpaino (lähtötilanteessa)	Alkuannos	Annos	Annos	3. keskeytys hättävien vaikutuksen vuoksi
		1. keskeytyksen jälkeen hättävien vaikutuksen vuoksi	2. keskeytyksen jälkeen hättävien vaikutuksen vuoksi	
Alle 80 kg	1 050 mg	700 mg	350 mg	Rybrevant-hoito lopetetaan
Vähintään 80 kg	1 400 mg	1 050 mg	700 mg	

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusio pitää keskeyttää ensimmäisen infuusioon liittyvän reaktion merkin ilmetessä. Muita tukihoidona käytettäviä lääkevalmisteita (esim. ylimääräiset glukokortikoidit, antihistamiini, antipyreetit ja antiemeetit) on annettava kliinisen tarpeen mukaisesti (ks. kohta 4.4).

- Vaikeusaste 1–3 (lievä–vaikea): Oireiden lievittyä infuusiota jatketaan 50 %:n nopeudella aiempaan nopeuteen nähden. Jos muita oireita ei ilmene, nopeutta voidaan lisätä suositellun infuusionopeuden mukaisesti (ks. taulukko 5). Muut samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet on annettava seuraavan annoksen kohdalla (ks. taulukko 4).
- Toistuva vaikeusasteen 3 tasoinen tai vaikeusasteen 4 tasoinen (hengenvaarallinen): Rybrevant-hoito lopetetaan pysyvästi.

Ihon ja kynsien reaktiot

Jos potilaalle kehittyy vaikeusasteen 2 tasoinen ihon tai kynsien reaktio, tukihoido on aloitettava. Jos reaktio ei lieviy 2 viikossa, annoksen pienentämistä on harkittava (ks. taulukko 3). Jos potilaalle kehittyy vaikeusasteen 3 tasoinen ihon tai kynsien reaktio, tukihoido on aloitettava ja Rybrevant-hoidon keskeyttämistä on harkittava hättävien vaikutuksen lievittymiseen saakka. Kun ihon tai kynsien reaktio on lievittänyt \leq vaikeusasteen 2 tasoiseksi, Rybrevant-hoitoa on jatkettava pienemmällä annoksella. Jos potilaalle kehittyy vaikeusasteen 4 tasoisia ihoreaktioita, Rybrevant-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia haittavaikutuksia (pneumoniittia) epäiltäessä Rybrevant-hoito pitää keskeyttää. Jos potilaalla varmistuu interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltainen haittavaikutus (esim. pneumoniitti), Rybrevant-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Suosittelut muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet

Ennen infuusiota (viikko 1, päivät 1 ja 2) on annettava antihistamiineja, antipyreettejä ja glukokortikoideja infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi (ks. taulukko 4). Myöhempiä annoksia varten on tarpeen antaa antihistamiineja ja antipyreettejä. Antiemeettejä on annettava tarpeen mukaan.

Taulukko 4 Esilääkitysten annostusaikataulu

Esilääkitys	Annos	Antoreitti	Suosittelu annostusikkuna ennen Rybrevant-valmisteen antoa
Antihistamiini*	Difenhydramiini (25–50 mg) tai vastaava	Laskimoon	15–30 minuuttia
		Suun kautta	30–60 minuuttia
Antipyreetti*	Parasetamoli/asetaminofeeni (650–1 000 mg)	Laskimoon	15–30 minuuttia
		Suun kautta	30–60 minuuttia
Glukokortikoidi‡	Deksametasoni (10 mg) tai metyyliprednisoloni (40 mg) tai vastaava	Laskimoon	45–60 minuuttia

* Tarvitaan kaikilla annoksilla.

‡ Tarvitaan alkuannoksen yhteydessä (viikko 1, päivät 1 ja 2); valinnainen myöhempien annosten yhteydessä.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää amivantamabia pediatriisille potilaille ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

Ikäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.8, kohta 5.1 ja kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Amivantamabin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty muodollisia tutkimuksia. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava potilaiden kohdalla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska amivantamabia ei ole tutkittu tässä potilasjoukossa (ks. kohta 5.2). Jos hoito aloitetaan, potilaita on seurattava haittavaikutusten varalta muuttaen annosta edellä esitettyjen suositusten mukaisesti.

Maksan vajaatoiminta

Amivantamabilla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska amivantamabia ei ole tutkittu tässä potilasjoukossa (ks. kohta 5.2). Jos hoito aloitetaan, potilasta on seurattava haittavaikutusten varalta muuttaen annosta edellä esitettyjen suositusten mukaisesti.

Antotapa

Rybrevant annetaan laskimoon. Se annetaan laskimoinfuusiona sen jälkeen, kun sitä on laimennettu steriilillä 5 % glukosiliuoksella tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella injeksiota varten. Rybrevant on annettava in-line-suodatuksen kanssa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Infuusionopeudet

Laimentamisen jälkeen infuusio on annettava laskimoon alla olevassa taulukossa 5 esitetyillä infuusionopeuksilla. Ensimmäisen annoksen kohdalla ilmenevien infuusioon liittyvien reaktioiden yleisyyden takia amivantamabi on infusoitava perifeerisen laskimon kautta viikolla 1 ja viikolla 2. Infuusio voidaan antaa keskuslaskimokatetrin kautta, kun infuusioon liittyvien reaktioiden riski on pienempi (ks. kohta 6.6). On suositeltavaa, että ensimmäinen annos valmistetaan mahdollisimman lähellä infuusion antoa sen loppuun suorittamisen todennäköisyyden maksimoimiseksi siinä tapauksessa, että ilmenisi infuusioon liittyä reaktio.

Taulukko 5 Infuusionopeudet Rybrevant-valmisteiden antoa varten

1 050 mg:n annos			
Viikko	Annos (per 250 ml:n pussi)	Alkuvaiheen infuusionopeus	Myöhempi infuusionopeus [‡]
Viikko 1 (infuusioannos jaetaan kahdelle päivälle)			
Viikko 1 päivä 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Viikko 1 päivä 2	700 mg	50 ml/h	75 ml/h
Viikko 2	1 050 mg	85 ml/h	
Myöhemmät viikot*	1 050 mg	125 ml/h	
1 400 mg:n annos			
Viikko	Annos (per 250 ml:n pussi)	Alkuvaiheen infuusionopeus	Myöhempi infuusionopeus [‡]
Viikko 1 (infuusioannos jaetaan kahdelle päivälle)			
Viikko 1 päivä 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Viikko 1 päivä 2	1 050 mg	35 ml/h	50 ml/h
Viikko 2	1 400 mg	65 ml/h	
Viikko 3	1 400 mg	85 ml/h	
Myöhemmät viikot*	1 400 mg	125 ml/h	

* Viikon 5 jälkeen potilaille annetaan annos 2 viikon välein.

‡ Alkuvaiheen infuusionopeutta lisätään myöhemmän infuusionopeuden tasoiseksi 2 tunnin jälkeen, mikäli infuusioon liittyviä reaktioita ei ilmene.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita on ilmennyt usein amivantamabihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Ennen ensimmäistä infuusiota (viikko 1) on annettava antihistamiineja, antipyreettejä ja glukokortikoideja infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi. Myöhempiä annoksia varten on annettava antihistamiineja ja antipyreettejä. Viikolla 1 ensimmäinen infuusio on jaettava kahdelle antokerralle, jotka annetaan päivinä 1 ja 2.

Potilasta on hoidettava ympäristössä, jossa on asianmukainen lääketieteellinen tuki infuusioon liittyvien reaktioiden hoitamiseksi. Infuusiota on keskeytettävä ensimmäisen minkä tahansa asteisen infuusioon liittyvän reaktion merkin ilmetessä. Infuusion jälkeen annettavia lääkevalmisteita on annettava kliinisen tarpeen mukaisesti. Oireiden lievittyttyä infuusiota tulee jatkaa 50 %:n nopeudella

aiempaan nopeuteen nähden. Toistuvien vaikeusasteen 3 tasoisten tai vaikeusasteen 4 tasoisten infuusioon liittyvien reaktioiden ilmetessä Rybrevant-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia haittavaikutuksia (esim. pneumoniitti) on raportoitu amivantamabihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilasta on seurattava interstitiaaliseen keuhkosairauteen / pneumoniittiin viittaavien oireiden varalta (esim. hengenahdistus, yskä, kuume). Jos oireita kehittyy, Rybrevant-hoito on keskeytettävä näiden oireiden tutkimisen ajaksi. Epäilty interstitiaalinen keuhkosairaus tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltainen haittavaikutus on arvioitava ja asianmukainen hoito aloitettava tarpeen mukaan. Rybrevant-hoito on lopetettava pysyvästi potilailla, joilla on vahvistettu interstitiaalinen keuhkosairaus tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltainen haittavaikutus (ks. kohta 4.2).

Ihon ja kynsien reaktiot

Ihottumaa (mukaan lukien aknea muistuttava ihottuma), kutinaa ja ihon kuivumista on ilmennyt amivantamabihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilasta on ohjeistettava välttämään altistumista auringolle Rybrevant-hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon jälkeen. Suojavaatetus ja laajakirjoisen UVA/UVB-aurinkovoiteen käyttö on suositeltavaa. Alkoholittoman pehmentävän voiteen käyttöä suositellaan kuivien alueiden hoitoon. Jos ihoreaktioita kehittyy, hoitona on annettava paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja ja paikallisesti käytettäviä ja/tai suun kautta otettavia antibiootteja. Vaikeusasteen 3 tasoisten tai heikosti siedettyjen vaikeusasteen 2 tasoisten tapahtumien osalta hoitona on annettava myös systeemisiä antibiootteja ja suun kautta otettavia steroideja. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteinen ihottuma, jossa on epätyypillinen ilmiasu tai jakautuminen tai joka ei kohennu 2 viikon sisällä, hänet on lähetettävä viipymättä ihotautilääkärin arvioon. Rybrevant-valmisteen annosta on pienennettävä, hoito on keskeytettävä tai lopetettava pysyvästi vaikeusasteen perusteella (ks. kohta 4.2).

Toksista epidermaalista nekrolyysia on raportoitu. Tällä lääkevalmisteella toteutettava hoito on lopetettava, jos toksisen epidermaalisen nekrolyysin esiintyminen vahvistetaan.

Silmien häiriöt

Silmien häiriöitä, mukaan lukien keratiitti, on ilmennyt amivantamabihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilas, jolla ilmenee pahenevia silmäoireita, on lähetettävä viipymättä silmälääkärin arvioon. Hänen on keskeytettävä piilolinssien käyttö siihen saakka, kunnes oireet on arvioitu. Katso kohdasta 4.2 annosmuutokset asteen 3 tai 4 tasoisten silmien häiriöiden kohdalla.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Tämä lääkevalmiste voidaan laimentaa 9 mg:n/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella infuusiota varten. Tämä täytyy huomioida potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus (ks. kohta 6.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. IgG1:n monoklonaalisena vasta-aineena muuttumattoman amivantamabin erittyminen munuaisten kautta ja maksaentsyymivälitteinen metabolia eivät todennäköisesti ole merkittäviä eliminaatioreittejä. Näin ollen lääkettä metaboloivien entsyymien variaatioiden ei odoteta vaikuttavan amivantamabin eliminaatioon. Amivantabilla on korkea affiniteetti EGFR:n ja MET:n spesifisiin epitopeihin, eikä sen siten odoteta muuttavan lääkkeitä metaboloivien entsyymien toimintaa.

Rokotukset

Rokotusten tehosta ja turvallisuudesta amivantamabia saavilla potilailla ei ole kliinistä tietoa. Vältä eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä potilaan saadessa amivantamabia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi /ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä amivantamabihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja ihmisistä, jotta voitaisiin arvioida amivantamabin raskauden aikaiseen käyttöön liittyviä riskejä. Eläimillä ei ole tehty lisääntymistä koskevia tutkimuksia tietojen keräämiseksi lääkkeeseen liittyvistä riskeistä. EGFR:n ja MET:n estäjämolekyylien anto tiineenä oleville eläimille sai aikaan heikentynyttä alkion/sikiön kehitystä, alkioden kuolleisuutta ja raskauden keskeytymisten lisääntymistä. Näin ollen vaikutusmekanisminsa ja eläinmallien löydösten perusteella amivantamabi voi olla vahingollista sikiölle, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Amivantamabia ei pidä antaa raskauden aikana, ellei naisen hoidosta saaman hyödyn katsota olevan merkittävämpi kuin mahdolliset sikiöön kohdistuvat riskit. Jos potilas tulee raskaaksi käyttäessään tätä lääkevalmistetta, potilaalle on ilmoitettava mahdollisista sikiölle koituvista riskeistä (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö amivantamabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG-vasta-aineiden tiedetään erittyvän rintamaitoon muutaman ensimmäisen päivän ajan synnytyksestä, ja pitoisuudet laskevat pieniksi nopeasti. Rintaruokittuun lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea tällä lyhyellä jaksolla heti synnytyksen jälkeen, vaikka IgG-vasta-aineet todennäköisesti hajoavat imeytymättä rintaruokituksen lapsen ruoansulatuskanavassa. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko amivantamabihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Amivantamabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole arvioitu eläinkokeissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rybreval- valmisteella saattaa olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ks. kohta 4.8 (esim. huimaus, väsymys/uupumus, näön heikentyminen). Jos potilaalle tulee hoitoon liittyviä oireita, mukaan lukien näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset, jotka vaikuttavat hänen keskittymis- ja reaktiokykyynsä, on suositeltavaa, ettei potilas aja autoa tai käytä koneita ennen kuin tämä vaikutus loppuu.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, mukaan lukien kaikki vaikeusasteet, olivat ihottuma (76 %), infuusioon liittyvät reaktiot (67 %), kynsitoksisuus (47 %), hypoalbuminemia (31 %), edeema (26 %), väsymys/uupumus (26 %), stomatiitti (24 %), pahoinvointi (23 %) ja ummetus (23 %). Vakavia haittavaikutuksia olivat interstitiaalinen keuhkosairaus (1,3 %), infuusioon liittyvä reaktio (1,1 %) ja ihottuma (1,1 %). Kolme prosenttia potilaista lopetti Rybreval-hoidon haittavaikutusten takia. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat infuusioon liittyvä reaktio (1,1 %), interstitiaalinen keuhkosairaus (0,5 %) ja kynsitoksisuus (0,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 6 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, joita on ilmennyt amivantamabia saaneilla potilailla.

Tiedot edustavat amivantamabialtistusta 380 potilaalla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, platinapohjaisen solunsalpaajahoidon epäonnistumisen jälkeen. Potilaat saivat 1 050 mg (alle 80 kg:n painoiset potilaat) tai 1 400 mg (vähintään 80 kg:n

painoiset potilaat) amivantamabia. Amivantamabialtistuksen mediaani oli 4,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,0–39,7 kuukautta).

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla esiintymistiheysluokan mukaisesti. Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6 Amivantamabia saaneilla potilailla ilmenneet haittavaikutukset

Elinjärjestelmä Haittavaikutus	Esiintymistiheys- luokka	Kaikki vaikeusasteet (%)	Vaikeusasteet 3–4 (%)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hypoalbuminemia ^a (ks. kohta 5.1)	Hyvin yleinen	31	2*
Ruokahalun heikkeneminen		16	0,5*
Hypokalsemia		10	0,3*
Hypokalemia	Yleinen	9	2
Hypomagnesemia		8	0
Hermosto			
Huimaus ^b	Hyvin yleinen	13	0,3*
Silmät			
Näön heikentyminen ^c	Yleinen	3	0
Silmäripsien kasvu ^d		1	0
Muut silmien häiriöt ^e		6	0
Keratiitti	Melko harvinainen	0,5	0
Uveiitti		0,3	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Interstitiaalinen keuhkosairaus ^f	Yleinen	3	0,5*
Ruoansulatuselimistö			
Ripuli	Hyvin yleinen	11	2*
Stomatiitti ^g		24	0,5*
Pahoinvointi		23	0,5*
Ummetus		23	0
Oksentelu		12	0,5*
Vatsakipu ^h	Yleinen	9	0,8*
Maksa ja sappi			
Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu	Hyvin yleinen	15	2
Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu		13	1
Veren alkalisen fosfataasin nousu		12	0,5*
Iho ja ihonalainen kudos			
Ihottuma ⁱ	Hyvin yleinen	76	3*
Kynsitoksisuus ^j		47	2*
Ihon kuivuminen ^k		19	0
Kutina		18	0
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Melko harvinainen	0,3	0,3*
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Lihaskipu	Hyvin yleinen	11	0,3*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Edeema ^l	Hyvin yleinen	26	0,8*
Väsymys/uupumus ^m		26	0,8*

Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Infuusioon liittyvä reaktio	Hyvin yleinen	67	2

- * Vain vaikeusasteen 3 tapahtumia
- a Hypoalbuminemia: veren albumiinipitoisuuden lasku, hypoalbuminemia
- b Huimaus: heitehuimaus, ponnistukseen liittyvä heitehuimaus, kiertoahuimaus
- c Näön heikentyminen: näön hämärtyminen, näöntarkkuuden heikentyminen, näkökyvyn heikentyminen
- d Silmäripsien kasvaminen: silmäripsien kasvaminen, trikomegalia
- e Muut silmien häiriöt: blefariitti, konjunktivaalinen hyperemia, sarveiskalvon ärsytys, silmien kuivuminen, episkleriitti, silmien häiriö, silmien kutina, ei-tarttuva konjunktiviitti, okulaarinen hyperemia
- f Interstitiaalinen keuhkosairaus: interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti
- g Stomatiitti: aftahaavauma, keiliitti, glossiitti, huulen haavauma, suun haavauma, limakalvotulehdus, stomatiitti
- h Vatsakipu: epämukava tunne vatsassa, vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, ylävatsavaivat, ruoansulatuskanavan kipu
- i Ihottuma: akne, dermatiitti, akneiforminen dermatiitti, punoitus, erythema multiforme, follikuliitti, märkärupi, palmaaris-plantaarisen erythrodysestesian oireyhtymä, perineaalinen ihottuma, perioraalinen dermatiitti, märkärakkula, ihottuma, punoittava ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulo-papulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, pustulaarinen ihottuma, vesikulaarinen ihottuma, ihon kuoriutumisen, iholeesio
- j Kynsitoksisuus: sisään kasvava kynsi, kynsipedin infektio, kynsinauhan fissuura, kynsien häiriö, kynsien karheutuminen, onykoklaasi, onykolyysi, paronykia
- k Ihon kuivuminen: ihon kuivuminen, ekseema, asteatoottinen ekseema, ihon fissuurat, kseroderma
- l Edeema: silmien edeema, silmäluomen edeema, kasvojen edeema, yleistynyt edeema, paikallistunut edeema, edeema, perifeerinen edeema, periorbitaalinen edeema, periorbitaalinen turvotus, perifeerinen turvotus, kasvojen turvotus
- m Väsymys/uupumus: astenia, väsymys/uupumus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita ilmeni 67 %:lla amivantamabihoitoa saaneista potilaista. Infuusioon liittyvistä reaktioista 98 % oli vaikeusasteen 1–2 tasoisia. Infuusioon liittyvistä reaktioista 99 % ilmeni ensimmäisen infuusion kohdalla; mediaaniaika niiden alkamiseen oli 60 minuuttia, ja suurin osa ilmeni 2 tunnin kuluessa infuusion alkamisesta. Yleisimmin esiintyviä merkkejä ja oireita olivat vilunväristykset, hengenahdistus, pahoinvointi, punoitus, epämukava tunne rintakehässä ja oksentelu (ks. kohta 4.4).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia reaktioita on raportoitu amivantamabin ja muiden EGFR:n estäjien käytön yhteydessä. Interstitiaalista keuhkosairautta tai pneumoniittia raportoitiin 2,6 %:lla potilaista. Kliinisestä tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli sairaushistoriassa interstitiaalinen keuhkosairaus, lääkkeen aikaansaama interstitiaalinen keuhkosairaus, säteilyn aiheuttama pneumoniitti, joka on edellyttänyt steroidihoitoa, tai merkkejä kliinisesti aktiivisesta interstitiaalisesta keuhkosairaudesta (ks. kohta 4.4).

Ihon ja kynsien reaktiot

Ihottumaa (mukaan lukien akneiforminen dermatiitti), kutinaa ja ihon kuivumista ilmeni 76 %:lla amivantamabihoitoa saaneista potilaista. Useimmat tapaukset olivat vaikeusasteen 1 tai 2 tasoisia. Vaikeusasteen 3 tasoisia ihottumatapahtumia ilmeni 3 %:lla potilaista. Amivantamabihoidon keskeyttämiseen johtanutta ihottumaa ilmeni 0,3 %:lla potilaista. Ihottuma kehittyi yleensä ensimmäisten 4 hoitoviikon aikana, ja sen alkamiseen kuluva ajan mediaani oli 14 vuorokautta. Kynsitoksisuutta on ilmennyt amivantamabihoitoa saaneilla potilailla. Tapahtumista useimmat olivat vaikeusasteen 1 tai 2 tasoisia. Vaikeusasteen 3 tasoista kynsitoksisuutta ilmeni 1,8 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

Silmien häiriöt

Silmien häiriöitä, mukaan lukien keratiitti (0,5 %), ilmeni 9 %:lla amivantamabihoitoa saaneista potilaista. Muita raportoituja haittavaikutuksia olivat silmäripsien kasvaminen, näön heikentyminen ja muut silmien häiriöt. Kaikki tapahtumat olivat vaikeusasteen 1–2 tasoisia (ks. kohta 4.4).

Muut erityisryhmät

Iäkkäät

Amivantamabin käytöstä 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailta on vähän kliinisiä tietoja (ks. kohta 5.1). Turvallisuudessa ei yleisesti havaittu eroja ≥ 65 -vuotiaiden ja < 65 -vuotiaiden potilaiden välillä.

Immunogeenisuus

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien, myös tämän valmisteen, käytön yhteydessä on olemassa immunogeenisuuden mahdollisuus. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana potilaita, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, ja jossa heitä hoidettiin amivantamabilla, kolme (0,9 %) 347:stä arvioitavissa olevasta potilaasta sai positiivisen tuloksen amivantamabivasta-aineiden osalta. Ei ole olemassa näyttöä siitä, että amivantamabivasta-aineet aiheuttaisivat farmakokineettisen profiilin, tehoprofiilin tai turvallisuusprofiilin muutoksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Siedettyä enimmäisannosta ei määritelty kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat enintään 1 750 mg laskimoon. Amivantamabin yliannostukseen ei ole olemassa tunnettua spesifistä vastaläkettä. Yliannostuksen sattuessa Rybrevant-hoito on lopetettava, potilasta on seurattava haittatapahtumien merkkien tai oireiden varalta ja asianmukaiset tukitoimenpiteet on otettava käyttöön välittömästi siihen saakka, kunnes kliininen toksisuus on lievittänyt tai hävinnyt.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-aineen ja lääkeaineen konjugaatit, ATC-koodi: L01FX18.

Vaikutusmekanismi

Amivantamabi on vähän fukoosia sisältävä, täysin humaanin IgG1-pohjainen EGFR-MET-bispesifinen vasta-aine. Sillä on immuunisoluihin kohdentuvaa aktiivisuutta, joka kohdentuu kasvaimiin, joissa on aktivoivia EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioita. Amivantamabi sitoutuu EGFR:n ja MET:n ekstrasellulaarisiin domeeneihin.

Amivantamabi häiritsee EGFR:n ja MET:n signaalintitoimintoja estämällä ligandin sitoutumisen ja tehostamalla EGFR:n ja MET:n hajoamista, estäen näin kasvaimen kasvun ja etenemisen. EGFR:n ja MET:n esiintyminen kasvainsolujen pinnalla mahdollistavat myös hoidon kohdentamisen näihin soluihin immuuniefektorisoluvälitteisesti, jolloin luonnolliset tappajasolut ja makrofagit voivat tuhota kasvainsoluja vasta-aineriippuvaisen solutoksisuuden (ADCC) ja trogositytoosin kautta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Albumiini

Amivantamabi pienensi seerumin albumiinipitoisuutta tyypillisesti ensimmäisten 8 viikon aikana (ks. kohta 4.8); kyseessä on MET:n eston farmakodynaaminen vaikutus. Tämän jälkeen albumiinipitoisuus vakautui amivantamabihoidon loppuajaksi.

Kliininen teho ja turvallisuus

CHRYSLIS on avoin, useassa kohortissa tehty monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Rybrevant-valmisteen turvallisuutta ja tehoa paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden hoidossa. Tehoa on arvioitu 114 potilaalla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioita, ja joiden tauti oli edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen. Tutkittavien seurannan mediaanikesto oli 12,5 kuukautta. EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioiden määrittäminen kasvainkudoksesta (93 %) ja/tai plasmanäytteistä (10 %) toteutettiin paikallisesti uuden sukupolven sekvensoinnilla (NGS) 46 %:lla potilaista ja/tai polymeerasiketjureaktiomäärityksellä (PCR) 41 %:lla potilaista; 4 %:lla tapaa ei ilmoitettu. Potilaat, joilla oli hoitamattomia aivoetäpesäkkeitä tai joilla oli aiemmin ollut pitkäaikaishoitoa steroideilla tai muilla immunosuppressiivisilla lääkeaineilla vaatinut interstitiaalinen keuhkosairaus kahden edellisen vuoden aikana, eivät soveltuneet mukaan tutkimukseen. Rybrevant-valmistetta annettiin laskimoon 1 050 mg alle 80 kg:n painoisille potilaille ja 1 400 mg vähintään 80 kg:n painoisille potilaille kerran viikossa 4 viikon ajan ja sen jälkeen 2 viikon välein viikosta 5 alkaen kliinisen hyödyn häviämiseen saakka tai kunnes ilmaantui toksisuutta, mikä ei ollut hyväksyttävissä. Ensisijaisena tehon päätetapahtumana oli tutkijan arvioima kokonaisvaste (ORR), jonka määritelmänä oli täydellinen vaste (CR) tai osittainen vaste (PR) RECIST v1.1 -kriteerien perusteella. Tämän lisäksi ensisijainen päätetapahtuma arvioitiin sokkoutetulla riippumattomalla keskitetyllä arvioinnilla (BICR). Toissijaisiin tehon päätetapahtumiin sisältyi vasteen kesto (DOR).

Mediaani-ikä oli 62 vuotta (vaihteluväli: 36–84). 41 % potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita. 61 % oli naisia, 52 % aasialaisia ja 37 % valkoihoisia. Aiempien hoitojen mediaanilukumäärä oli 2 (vaihteluväli: 1–7 hoitoa). Lähtötilanteessa 29 %:lla tutkittavista oli Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka 0 ja 70 %:lla oli ECOG-toimintakykyluokka 1. 57 % ei ollut tupakoinut koskaan, 100 %:lla oli vaiheen IV syöpä ja 25 % oli saanut aiempaa hoitoa aivoetäpesäkkeisiin. Eksonissa 20 olevia insertioita havaittiin kahdeksassa eri aminohappotähteessä. Yleisimpiä tähteitä olivat A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) ja N771 (11 %).

Tehoa koskevista tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 7.

Taulukko 7 Tehoa koskevat tulokset CHRYSLIS-tutkimuksessa

	Tutkijan arviointi (N=114)
Kokonaisvaste^{a, b} (95 %:n luottamusväli)	37 % (28 %, 46 %)
Täydellinen vaste	0 %
Osittainen vaste	37 %
Vasteen kesto	
Mediaani ^c (95 %:n luottamusväli), kuukautta	12,5 (6,5; 16,1)
Potilaat, joiden vasteen kesto oli ≥ 6 kuukautta	64 %

^a Vahvistettu vaste

^b Tutkijan arvioima kokonaisvaste ja vasteen kesto vastasivat sokkoutettua riippumatonta keskitettyä arviointia; kokonaisvaste oli sokkoutetussa riippumattomassa keskitetyssä arvioinnissa 43 % (34 %, 53 %), joista 3 %:lla oli täydellinen vaste ja 40 %:lla osittainen vaste. Vasteen keston mediaani oli sokkoutetussa riippumattomassa keskitetyssä arvioinnissa 10,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 6,9; 15,0) ja potilaita, joilla vasteen kesto oli ≥ 6 kuukautta, oli sokkoutetussa riippumattomassa keskitetyssä arvioinnissa 55 %.

^c Kaplan-Meierin estimaatin perusteella.

Kasvaimia vastaan kohdistuvaa aktiivisuutta havaittiin tutkituissa mutaatioiden alatyypeissä.

lääkkäät

Tehossa ei yleisesti havaittu eroja ≥ 65 -vuotiaiden ja < 65 -vuotiaiden potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rybrevant-valmisteen käytöstä ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Amivantamabin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ($AUC_{1\text{ viikko}}$) lisääntyy suhteellisesti annosalueella 350–1 750 mg.

Kun Rybrevant-valmistetta annettiin suositellulla annoksella ja annostusaikataululla, keskimääräinen seerumin $AUC_{1\text{ viikko}}$ -arvo oli noin 2,9 kertaa suurempi viikottaisen annostelun jälkeisen viidennen annoksen jälkeen verrattuna ensimmäiseen annokseen.

Vakaa tila saavutettiin, kun 1 050 mg:n annosta oli käytetty 2 viikon välein noin 2 kuukauden ajan (yhdeksänteen infuusioon mennessä), ja seerumin keskimääräinen $AUC_{1\text{ viikko}}$ -arvo oli vakaassa tilassa noin 2,4 kertaa suurempi ensimmäiseen annokseen verrattuna.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisten parametrien estimaatteihin perustuva amivantamabin kokonaisjakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (vaihteluserroin, %) oli 5,37 l (21 %) Rybrevant-valmisteen suositellun annoksen annon jälkeen.

Eliminaatio

Amivantamabin puhdistuma on suurempi pienillä annoksilla (< 350 mg) mutta lineaarinen kliinisellä annosalueella. Lineaarisen puhdistuman geometrisen keskiarvon (vaihteluserroin, %) arvioitiin populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella olevan 225 ml/vrk (25 %).

Populaatiofarmakokineettisten parametrien estimaattien perusteella saatu lineaariseen puhdistumaan liittyvä terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo (vaihteluserroin, %) oli 15,7 vuorokautta (26 %) suositellun Rybrevant-annoksen jälkeen monoterapiana annettuna.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Iän perusteella (32–87 vuotta) ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja amivantamabin farmakokinetiikassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Amivantamabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta potilailla, joilla oli lievä ($60 \leq$ kreatiniinipuhdistuma [$CrCl$] < 90 ml/min) tai kohtalainen ($29 \leq CrCl < 60$ ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan ($15 \leq CrCl < 29$ ml/min) vaikutusta amivantamabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Maksan toiminnan muutoksilla ei todennäköisesti ole mitään vaikutusta amivantamabin eliminaatioon, koska IgG1-pohjaiset molekyylit kuten amivantamabi eivät metaboloidu maksareittien kautta.

Amivantamabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta lievän maksan vajaatoiminnan seurauksena [(kokonaisbilirubiini \leq ULN ja ASAT > ULN) tai (ULN < kokonaisbilirubiini $\leq 1,5 \times$ ULN)]. Kohtalaisen maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiini 1,5–3 kertaa ULN) ja vaikean maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiini > 3 kertaa ULN) vaikutusta amivantamabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Pediatriiset potilaat

Rybrevant-valmisteen farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten non-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Eläinkokeita ei ole tehty amivantamabin karsinogeenisuuden selvittämiseksi. Rutiininomaiset genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset eivät yleensä sovellu käytettäväksi biologisten lääkkeiden kohdalla, koska suuret proteiinit eivät voi diffundoitua soluihin eivätkä voi olla vuorovaikutuksessa DNA:n tai kromosomaalisen materiaalin kanssa.

Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeita ei ole tehty lisääntymiseen ja sikiön kehitykseen kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi. Vaikutusmekanisminsa perusteella amivantamabi voi kuitenkin aiheuttaa sikiölle vaurioita tai kehityksellisiä poikkeavuuksia. Kuten kirjallisuudessa on raportoitu, alkion/sikiön tai emon EGFR-signaaloinnin vähentyminen, puuttuminen tai häiriintyminen voi estää implantaation, aiheuttaa alkion/sikiön keskenmenon raskauden eri vaiheissa (istukan kehitykseen kohdistuvien vaikutusten kautta), aiheuttaa kehityksellisiä poikkeavuuksia eri elimissä tai aiheuttaa eloonjääneen sikiön ennenaikaisen kuoleman. Vastaavasti MET:n tai sen ligandin hepatosyyttikasvutekijän poistogeenisuus oli letaali alkioille istukan vaikeiden kehityspuutosten seurauksena. Sikiöillä esiintyi myös vikoja useiden elinten lihasten kehittymisessä. Ihmisen IgG1:n tiedetään pääsevän istukan läpi. Näin ollen amivantamabi voi mahdollisesti siirtyä äidiltä kehittyvään sikiöön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyleenidiamiinitetraetikkahappo (EDTA) dinatriumsuoladihydraatti
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
L-metioniini
Polysorbaatti 80 (E433)
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta

Laimentamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen säilyvyys on osoitettu 10 tunnin ajalta 15–25 °C:n lämpötilassa huoneenvalossa. Mikrobiologian kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennusmenetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttökuuntoon saattamisen jälkeiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

7 ml konsentraattia tyyppin 1 lasisessa injektiopullossa, jossa on elastomeerinen suljin, alumiinisinetti ja repäisykorkki, ja joka sisältää 350 mg amivantamabia. Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Valmista liuos laskimoinfuusiota varten aseptisellä tekniikalla seuraavasti:

Valmistus

- Määrittele tarvittava annos (joko 1 050 mg potilaille, jotka painavat < 80 kg tai 1 400 mg potilaille, jotka painavat ≥ 80 kg) ja tarvittava Rybrevant-injektiopullojen määrä potilaan lähtötilanteen painon perusteella (ks. kohta 4.2). Yksi injektiopullo sisältää 350 mg amivantamabia.
- Tarkista, että Rybrevant-liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista. Älä käytä liuosta, jos siinä on värimuutoksia tai näkyviä hiukkasia.
- Poista 250 ml:n infuusiopussista (joko 5 % glukoosiliuosta tai 9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridiliuosta injektiota varten) tilavuus, joka vastaa tarvittavaa lisättävän Rybrevant-liuoksen tilavuutta, ja hävitä se (hävitä 7 ml laimenninta infuusiopussista kutakin injektiopulloa kohden). Infuusiopussien on oltava valmistettu polyvinyylidikloridista (PVC), polypropeenista (PP), polyeteenistä (PE) tai polyolefiiniseoksesta (PP+PE).
- Vedä 7 ml Rybrevant-valmistetta kustakin injektiopullostasi ja lisää se sen jälkeen infuusiopussiin. Yksi injektiopullo sisältää 0,5 ml:n ylitäytön riittävän ulosvedettävän tilavuuden varmistamiseksi. Lopullisen infuusiopussissa olevan tilavuuden on oltava 250 ml. Hävitä mahdollisesti injektiopulloon jäänyt käyttämätön osa.
- Käännä pussi varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. Älä ravista.
- Tutki liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Älä käytä liuosta, jos siinä näkyy värimuutoksia tai näkyviä hiukkasia.

Anto

- Anna laimennettu liuos laskimoinfuusiona infuusiovälineillä, jossa on virtauksensäädin ja inline-tyyppinen, steriili, ei-pyrogeeninen, vähän proteiinia sitova polyeetterisulfoni(PES)suodatin (huokoskoko 0,22 tai 0,2 mikrometriä). Antovälineiden on oltava valmistettu polyuretaanista (PU), polybutadieenistä (PBD), PVC:stä, PP:stä tai PE:stä.
- Älä infusoi Rybrevant-valmistetta samanaikaisesti samalla laskimoletkulla muiden lääkeaineiden kanssa.
- Laimennettu liuos on annettava 10 tunnin sisällä (mukaan lukien infuusioaika) huoneenlämmössä (15–25 °C) ja huoneenvalossa.
- Ensimmäisen annoksen kohdalla ilmenevien infuusion liittyvien reaktioiden yleisyyden takia amivantamabi on infusoitava perifeerisen laskimon kautta viikolla 1 ja viikolla 2. Seuraavilla viikoilla infuusion liittyvien reaktioiden riski on pienempi, joten infuusio voidaan antaa keskuslaskimokatetrin kautta. Ks. infuusionopeudet kohdasta 4.2.

Hävittäminen

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste, jota ei ole annettu 10 tunnin sisällä, on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1594/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. joulukuuta 2021
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. syyskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irlanti

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Lisävarmistuksen saamiseksi amivantamabin tehosta ja turvallisuudesta edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) hoidossa aikuispotilaille, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) eksonin 20 insertiomutaatioita, myyntiluvan haltijan on toimitettava 61186372NSC3001-tutkimuksen tulokset. Tämä tutkimus on satunnaistettu, avoin, vaiheen 3 tutkimus, jossa verrataan amivantamabista sekä karboplatiinista ja pemetreksedista koostuvaa yhdistelmähoitoa karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmään edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon potilailla, joilla on aktivoivia EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioita.	31.3.2024

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybrewant 350 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
amivantamabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 7 ml:n injektiopullo sisältää 350 mg amivantamabia (50 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: etyleenidiamiinitetraetikkahappo (EDTA), L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 80, sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1594/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rybrevant 350 mg steriili konsentraatti
amivantamabi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

7 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rybrevant 350 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten amivantamabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rybrevant on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Rybrevant-valmistetta
3. Miten Rybrevant-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rybrevant-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rybrevant on ja mihin sitä käytetään

Mitä Rybrevant on

Rybrevant on syöpälääke. Se sisältää vaikuttavana aineena amivantamabia, joka on vasta-aine (proteiinityyppi) ja suunniteltu tunnistamaan tietyt kohteet elimistössä ja kiinnittymään niihin.

Mihin Rybrevant-valmistetta käytetään

Rybrevant-valmistetta käytetään aikuisille ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Sitä käytetään, kun syöpä on levinnyt elimistön muihin osiin ja käynyt läpi tiettyjä muutoksia (eksonin 20 insertiomutaatioita) EGFR-nimisessä geenissä.

Miten Rybrevant toimii

Rybrevantin vaikuttava aine amivantamabi kohdentuu kahteen syöpäsoluissa esiintyvään proteiiniin:

- epidermaaliseen kasvutekijäreseptoriin (EGFR) ja
- mesenkymaalis-epiteliaalisen siirtymän tekijään (MET).

Tämä lääke toimii kiinnittymällä näihin proteiineihin. Tämä voi auttaa hidastamaan keuhkosityöpäsi kasvua tai pysäyttämään sen. Se voi myös auttaa pienentämään kasvaimen kokoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Rybrevant-valmistetta

Älä käytä Rybrevant-valmistetta

- jos olet allerginen amivantamabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Älä käytä tätä lääkettä, jos yllä oleva koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Rybrevant-valmistetta, jos

- sinulla on ollut keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti).

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle tätä lääkettä saadessasi, jos sinulle tulee mikä tahansa seuraavista haittavaikutuksista (katso lisätietoja kohdasta 4):

- mikä tahansa haittavaikutus, kun lääkettä annetaan laskimoosi
- äkillinen hengitysvaikeus, yskä tai kuume, joka voi olla merkinä keuhkotulehduksesta
- iho-ongelmat. Iho-ongelmien riskin pienentämiseksi pysy poissa auringosta, käytä suojavaatetusta, aurinkovoidetta ja kosteusvoiteita säännöllisesti ihollesi ja kynsiisi käyttäessäsi tätä lääkettä. Sinun on jatkettava tätä 2 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
- silmäongelmat. Jos sinulla on ongelmia näön kanssa tai silmäkipua, ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan. Jos käytät piilolinssijä ja sinulla on uusia silmäoireita, lopeta piilolinssien käyttö ja kerro asiasta heti lääkärille.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille. Tämä johtuu siitä, ettei tiedetä, onko lääke turvallinen ja tehokas tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Rybrevant

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Ehkäisy

- Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Rybrevant-hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

- Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin saat tätä lääkettä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- Tämä lääke saattaa vahingoittaa syntymätöntä vauvaa. Jos tulet raskaaksi tätä lääkettä saadessasi, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle. Sinä ja lääkäri päätätte, onko lääkkeen käytöstä saatava hyöty suurempi kuin syntymättömään vauvaasi kohdistuva riski.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Rybrevant ihmisen rintamaitoon. Kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä. Sinä ja lääkäri päätätte, onko imetyksestä saatava hyöty suurempi kuin vauvaasi kohdistuva riski.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet olosi väsyneeksi, sinulla on huimausta, silmäsi ovat ärsytyneet tai näkökykyysi kohdistuu vaikutuksia Rybrevant-valmisteen saamisen jälkeen, älä aja autoa äläkä käytä koneita.

Rybrevant sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Rybrevant saatetaan kuitenkin ennen antamista sekoittaa natriumia sisältävään liuokseen. Keskustele lääkärisi kanssa, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

3. Miten Rybrevant-valmistetta annetaan

Miten paljon lääkettä annetaan

Lääkäri määrittää sinulle oikean Rybrevant-valmisteen annoksen. Tämän lääkkeen annos riippuu painostasi hoidon alkaessa.

Suosittelut Rybrevant-valmisteen annokset ovat:

- 1 050 mg jos painat alle 80 kg
- 1 400 mg jos painat vähintään 80 kg.

Miten lääke annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle tämän lääkkeen. Se annetaan tippana verisuoneen (laskimoinfuusiona) usean tunnin aikana.

Rybrevant annetaan seuraavasti:

- kerran viikossa ensimmäisten 4 viikon ajan
- sen jälkeen kerran 2 viikossa viikosta 5 alkaen niin pitkään, kun hyödyt hoidosta.

Ensimmäisellä viikolla lääkäri antaa sinulle Rybrevant-annoksen kahdelle päivälle jaettuna.

Rybrevant-hoidon aikana annettavat lääkkeet

Ennen jokaista Rybrevant-infuusiota sinulle annetaan lääkkeitä, jotka auttavat pienentämään infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyttä. Näitä lääkkeitä voivat olla:

- allergisen reaktion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (antihistamiinit)
- tulehduksen hoitoon tarkoitetut lääkkeet (kortikosteroidit)
- kuumeen hoitoon tarkoitetut lääkkeet (kuten parasetamoli).

Sinulle voidaan antaa muitakin lääkkeitä sinulle mahdollisesti tulevien oireiden perusteella.

Jos sinulle annetaan enemmän Rybrevant-valmistetta kuin pitäisi

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen. Siinä epätodennäköisessä tapauksessa, että sinulle annetaan liian paljon lääkettä (yliannostus), lääkäri tarkastaa sinut haittavaikutusten varalta.

Jos unohtat käyntisi Rybrevant-valmisteen saamiseksi

On erittäin tärkeää, että menet jokaiselle käynnillesi. Jos sinulta jää jokin käynti väliin, sovi korvaava käynti mahdollisimman pian.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä):

- infuusioreaktion merkit – kuten vilunväristykset, hengenahdistus, pahoinvointi, punoitus, epä mukava tunne rintakehässä ja oksentelu lääkkeen antamisen aikana. Näitä voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen yhteydessä. Lääkäri voi antaa sinulle muita lääkkeitä tai infuusiota voidaan hidastaa tai se voidaan lopettaa.
- iho-ongelmat – kuten ihottuma (mukaan lukien akne), infektoitunut iho kynsien ympärillä, ihon kuivuminen, kutina, kipu ja punoitus. Kerro lääkärille, jos iho- tai kynsiongelmasi pahenevat.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- silmäongelmat – kuten silmien kuivuminen, silmäluomen turvotus, silmien kutina, näkökyvyn ongelmat, silmäripsien kasvaminen
- keuhkotulehduksen merkit – kuten äkillinen hengitysvaikeus, yskä tai kuume. Tämä voi johtaa pysyvään vaurioon (interstitiaalinen keuhkosairaus). Lääkäri voi päättää lopettaa Rybrevant-hoidon, jos sinulle tulee tämä haittavaikutus.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- tulehtunut sarveiskalvo (silmän etuosa)
- silmän sisäinen tulehdus, joka voi vaikuttaa näkökykyyn

- hengenvaarallinen ihottuma, jossa esiintyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista suuressa osassa kehoa (toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos huomaat minkä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä):

- vähäinen albumiini-nimisen proteiinin määrä veressä
- turvotus, jonka aiheuttaa nesteen kertyminen elimistöön
- hyvin voimakas väsymyksen tunne
- suun haavaumat
- ummetus tai ripuli
- ruokahalun heikkeneminen
- alaniiniaminotransferaasi-nimisen maksaentsyymin pitoisuuden lisääntyminen veressä, mikä voi olla merkki maksaongelmista
- aspartaattiaminotransferaasi-nimisen maksaentsyymin pitoisuuden lisääntyminen veressä, mikä voi olla merkki maksaongelmista
- huimauksen tunne
- alkalinen fosfataasi -nimisen entsyymin pitoisuuden nousu veressä
- lihassäryt
- matala veren kalsiumpitoisuus.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- vatsakipu
- matala veren kaliumpitoisuus
- matala veren magnesiumipitoisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rybrevant-valmisteen säilyttäminen

Rybrevant säilytetään sairaalassa tai klinikalla.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen säilyvyys on osoitettu 10 tunnin ajalta 15–25 °C:n lämpötilassa huoneenvalossa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennusmenetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttökuuntoon saattamisen jälkeiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Sinua hoitava terveydenhuollon ammattilainen hävittää lääkkeet, joita ei enää käytetä. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rybrevant sisältää

- Vaikuttava aine on amivantamabi. Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 50 mg amivantamabia. Yksi 7 ml:n injektiopullo sisältää 350 mg amivantamabia.
- Muut aineet ovat etyleenidiamiinitetraetikkahappo (EDTA), L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 80, sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rybrevant on infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Se on väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä. Tämä lääkevalmiste on saatavilla pahvipakkauksessa, joka sisältää yhden lasisen injektiopullon. Injektiopullossa on 7 ml konsentraattia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan alla.

Valmista liuos laskimoinfuusiota varten aseptisellä tekniikalla seuraavasti:

Valmistus

- Määrittele tarvittava annos (joko 1 050 mg tai 1 400 mg) ja tarvittava Rybrevant-injektiopullojen määrä potilaan lähtötilanteen painon perusteella. Yksi Rybrevant-injektiopullo sisältää 350 mg amivantamabia.
- Tarkista, että Rybrevant-liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista. Älä käytä liuosta, jos siinä on värimuutoksia tai näkyviä hiukkasia.
- Poista 250 ml:n infuusiopussista (joko 5 % glukoosiliuosta tai 9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridiliuosta injeksiota varten) tilavuus, joka vastaa tarvittavaa lisättävän Rybrevant-liuoksen tilavuutta, ja hävitä se (hävitä 7 ml laimenninta infuusiopussista kutakin injeksiopulloa kohden). Infuusiopussien on oltava valmistettu polyvinyylidikloridista (PVC), polypropeenista (PP), polyeteenistä (PE) tai polyolefiiniseoksesta (PP+PE).
- Vedä 7 ml Rybrevant-valmistetta kustakin injeksiopullostasi ja lisää se sen jälkeen infuusiopussiin. Yksi injeksiopullo sisältää 0,5 ml:n ylitäytön riittävän ulosvedettävän tilavuuden varmistamiseksi. Lopullisen infuusiopussissa olevan tilavuuden on oltava 250 ml. Hävitä mahdollisesti injeksiopulloon jäänyt käyttämätön liuos.
- Käännä pussi varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. Älä ravista.
- Tutki liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Älä käytä liuosta, jos siinä näkyy värimuutoksia tai näkyviä hiukkasia.

Anto

- Anna laimennettu liuos laskimoinfusiona infuusiövälineillä, jossa on virtauksensäädin ja inline-tyyppinen, steriili, ei-pyrogeeninen, vähän proteiinia sitova polyeetterisulfoni(PES)suodatin (huokoskoko 0,22 tai 0,2 mikrometriä). Antovälineiden on oltava valmistettu polyuretaanista (PU), polybutadieenistä (PBD), PVC:stä, PP:stä tai PE:stä.
- Älä infusoi Rybrevant-valmistetta samanaikaisesti samalla laskimoletkulla muiden lääkeaineiden kanssa.
- Laimennettu liuos on annettava 10 tunnin sisällä (mukaan lukien infuusioaika) huoneenlämmössä (15–25 °C) ja huoneenvalossa.
- Ensimmäisen annoksen kohdalla ilmenevien infuusion liittyvien reaktioiden yleisyyden takia amivantamabi on infusoitava perifeerisen laskimon kautta viikolla 1 ja viikolla 2. Seuraavilla viikoilla infuusion liittyvien reaktioiden riski on pienempi, joten infuusio voidaan antaa keskuslaskimokatetrin kautta.

Hävitäminen

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste, jota ei ole annettu 10 tunnin sisällä, on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.