

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

Rybrevant 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 epidermaalisin siirtymän (MET) reseptoreihin. Se on tuotettu nisäkäsolulinjalla (kiinanhamsterin munasarja [CHO]) rekombinantti-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml liuosta sisältää 0,6 mg polysorbaatti 80:tä.

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

Rybrevant on tarkoitettu:

- yhdistelmänä latsertinibin kanssa edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) ensilinjan hoitoon aikuispotilailla, joilla on epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) eksonin 19 deleetioita tai eksonin 21 L858R-substituutiomutaatioita
- yhdistelmänä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoitoon aikuispotilailla, joilla on epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) eksonin 19 deleetioita tai eksonin 21 L858R-substituutiomutaatioita, aiemman EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjää sisältäneen hoidon epäonnistumisen jälkeen
- yhdistelmänä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) ensilinjan hoitoon aikuispotilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) eksonin 20 insertiomutaatioita
- monoterapiana edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuispotilailla, joilla on aktivoivia EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioita, platinapohjaisen hoidon epäonnistumisen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Ennen Rybrevent-hoidon aloittamista EGFR:n mutaatiostatus täytyy määrittää validoidulla testimenetelmällä kasvainkudos- tai plasmanäytteistä. Jos plasmanäytteessä ei havaita mutaatiota, on mutaatiot testattava kasvainkudoksesta, jos sitä on saatavilla määrältään ja laadultaan riittävästi, sillä plasmatesteihin liittyy virheellisten negatiivisten tulosten mahdollisuus. Testaus voidaan tehdä milloin tahansa alkuvaiheen diagnoosin ja hoidon aloittamisen välillä; kun EGFR:n mutaatiostatus on varmistettu, testausta ei tarvitse tehdä uudelleen (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").

3 viikon välein

Suosittelut Rybrevent-annostukset yhdistelmänä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa käytettäessä on esitetty taulukossa 1 (ks. jäljempänä kohta "Infuusionopeudet" ja taulukko 5).

Taulukko 1 Suositeltu Rybrevent-annostus 3 viikon välein

Paino lähtötilanteessa ^a	Rybrevent-annos	Hoitoaikataulu	Injektiopullojen lukumäärä
Alle 80 kg	1 400 mg	Viikoittain (yhteensä 4 annosta) viikoilla 1–4 • viikko 1: infuusio jaetaan päivälle 1 ja päivälle 2 • viikot 2–4: infuusio päivänä 1	4
	1 750 mg	3 viikon välein viikosta 7 alkaen	5
Vähintään 80 kg	1 750 mg	Viikoittain (yhteensä 4 annosta) viikoilla 1–4 • viikko 1: infuusio jaetaan päivälle 1 ja päivälle 2 • viikot 2–4: infuusio päivänä 1	5
	2 100 mg	3 viikon välein viikosta 7 alkaen	6

^a Lähtötilanteen jälkeiset painon muutokset eivät edellytä annosmuutoksia.

Yhdistelmänä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa käytettäessä Rybrevent-valmiste pitää antaa karboplatiinin ja pemetreksedin jälkeen seuraavassa järjestyksessä: pemetreksedi, karboplatiini ja sen jälkeen Rybrevent. Ks. kohta 5.1 sekä karboplatiinin ja pemetreksedin annostusohjeet ko. lääkevalmisteiden valmistetiedoista.

2 viikon välein

Suosittelut Rybrevent-monoterapian tai Rybrevent-valmisteen ja latsertinibin yhdistelmän annostukset on esitetty taulukossa 2 (ks. jäljempänä kohta "Infuusionopeudet" ja taulukko 6).

Taulukko 2 Suositeltu Rybrevant-annostus 2 viikon välein

Paino lähtötilanteessa	Rybrevant-annos	Hoitoaikataulu	350 mg/7 ml Rybrevant-valmistetta sisältävien injektiopullojen lukumäärä
Alle 80 kg	1 050 mg	Viikoittain (yhteensä 4 annosta) viikoilla 1–4 • viikko 1: infuusio jaetaan päivälle 1 ja päivälle 2 • viikot 2–4: infuusio päivänä 1 2 viikon välein viikosta 5 alkaen	3
Vähintään 80 kg	1 400 mg	Viikoittain (yhteensä 4 annosta) viikoilla 1–4 • viikko 1: infuusio jaetaan päivälle 1 ja päivälle 2 • viikot 2–4: infuusio päivänä 1 2 viikon välein viikosta 5 alkaen	4

^a Lähtötilanteen jälkeiset painon muutokset eivät edellytä annosmuutoksia.

Yhdistelmänä latsertinibin kanssa käytettäessä Rybrevant-valmiste on suositeltavaa antaa milloin tahansa latsertinibin jälkeen, kun se annetaan samana päivänä. Ks. suositeltu latsertinibiannostus latsertinibin valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2.

Hoidon kesto

On suositeltavaa, että potilaita hoidetaan Rybrevant-valmisteella, kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka 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 haittavaikutusten ilmetessä, kunnes haittavaikutus lievennyt $\leq$ asteeseen 1 tai lähtötasoon. Jos keskeytys on kestoiltaan 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 haittavaikutusten osalta alla olevasta taulukosta 3.

Latsertinibin kanssa yhdistelmänä käytettäessä ks. tiedot annosmuutoksista latsertinibin valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2.

Taulukko 3 Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten seurauksena

Annos, jota käytettäessä haittavaikutus ilmeni	Annos 1. keskeytyksen jälkeen haittavaikutuksen vuoksi	Annos 2. keskeytyksen jälkeen haittavaikutuksen vuoksi	Annos 3. keskeytyksen jälkeen haittavaikutuksen vuoksi
1 050 mg	700 mg	350 mg	Rybrevant-hoito lopetetaan
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	

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusio pitää keskeyttää ensimmäisen infuusiioon liittyvän reaktion merkin ilmetessä. Muita tukihoitona 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. taulukot 5 ja 6). Muut samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet (mukaan lukien deksametasoni [20 mg] tai vastaava) on annettava seuraavan annoksen kohdalla (ks. taulukko 4).
- Toistuva vaikeusasteen 3 tasoinen tai vaikeusasteen 4 tasoinen (hengenvaarallinen): Rybrevant-hoito lopetetaan pysyvästi.

Laskimotromboemboliset tapahtumat käytettäessä samanaikaisesti latsertinibia

Potilaille, jotka saavat Rybrevant-valmistetta yhdistelmänä latsertinibin kanssa, pitää hoitoa aloitettaessa antaa estolääkityksenä antikoagulantteja laskimotromboembolisten tapahtumien ennaltaehkäisyyn. Kliinisten hoitosuositusten mukaisesti potilaille pitää antaa estolääkityksenä joko suun kautta otettavaa suoraa antikoagulanttia tai pienimolekyylistä hepariinia.

K-vitamiiniantagonistien käyttöä ei suositella.

Jos laskimotromboembolisiin tapahtumiin liittyy kliinistä epävakautta (esim. hengitysvajaus tai sydämen toimintahäiriö), hoitoa ei pidä antaa kummallakaan valmisteella ennen kuin potilaan tila on kliinisesti vakaa. Sen jälkeen kummankin lääkevalmisteen käyttöä voidaan jatkaa aiemmalla annoksella. Jos laskimotromboembolisia tapahtumia ilmenee uudelleen asianmukaisesta hyytymisenestohoidosta huolimatta, Rybrevant-hoito on lopetettava. Latsertinibihoitoa voidaan jatkaa aiemmalla annoksella.

Ihon ja kynsien reaktiot

Iho ja kynsireaktioiden riskin ja vaikeusasteen vähentämiseksi Rybrevant-hoitoa saavilla potilailla suositellaan estohoitoa suun kautta otettavilla ja paikallisesti käytettävillä antibiooteilla. Kasvoin ja koko kehoon (päänahkaa lukuun ottamatta) suositellaan käyttämään ei-komedogeenista kosteusvoidetta (mieluiten keramidipohjainen tai muu ihoa pitkäkestoisesti kosteuttava koostumus, joka ei sisällä kuivattavia ainesosia), ja käsien ja jalkaterien pesemiseen suositellaan myös klooriheksidiiniliuosta. Potilaita on neuvottava rajoittamaan altistumista auringolle Rybrevant-hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan sen jälkeen. Ks. kohdasta 4.4 lisätietoja ihon ja kynsien reaktioiden estohoidosta.

Jos potilaalle kehittyy vaikeusasteen 1–2 tasoinen ihon tai kynsien reaktio, tukihoito on aloitettava kliinisen tarpeen mukaan. Jos ilmenee pitkittynyt vaikeusasteen 2 ihottuma, joka ei lieviy 2 viikossa, annoksen pienentäminen on harkittava (ks. taulukko 3). Jos potilaalle kehittyy vaikeusasteen 3 tasoinen ihon tai kynsien reaktio, tukihoito on aloitettava kliinisen tarpeen mukaan ja Rybrevant-hoidon keskeyttäminen on harkittava haittavaikutuksen lievittymiseen saakka. Kun ihon tai kynsien reaktio on lievittynyt ≤ 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

Kaksi päivää ennen ensimmäistä infuusiota:

Potilaan pitää ottaa ensimmäistä Rybrevant-infuusiota edeltävinä kahtena päivänä 8 mg deksametasonia suun kautta kaksi kertaa päivässä.

Infuusiopäivä:

Ensimmäisen infuusion antopäivänä (viikko 1, päivä 1) potilaan pitää ottaa 8 mg deksametasonia suun kautta tunti ennen infuusiota sen lisäksi, että hänelle annetaan deksametasonia laskimoon, infuusioon liittyvien reaktioiden riskin pienentämiseksi edelleen.

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. Myös glukokortikoidien käyttö pitää aloittaa uudelleen hoidon oltua pitkään keskeytettynä. Antiemeettejä on annettava tarpeen mukaan.

Taulukko 4 Esilääkitysten annostusaikataulu

Esilääkitys	Annos	Antoreitti	Suosittelun 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 (8 mg)	Suun kautta	60 minuuttia
Glukokortikoidi†	Deksametasoni (20 mg) tai vastaava	Laskimoon	60–120 minuuttia
Glukokortikoidi+	Deksametasoni (10 mg) tai vastaava	Laskimoon	45–60 minuuttia

* Tarvitaan kaikilla annoksilla.

† Tarvitaan alkuannoksen yhteydessä (viikko 1, päivä 1) tai infuusioon liittyvän reaktion ilmetessä seuraavan annoksen yhteydessä.

+ Tarvitaan toisen annoksen yhteydessä (viikko 1, päivä 2); valinnainen myöhempien annosten yhteydessä.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää amivantamabia pediatrialle potilaille ei-pienisoluisen keuhkosityövän 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 potilailla, 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 potilailla, 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 % glukoosiliuoksella tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella injektiota 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 tai 6 esitetyillä infuusionopeuksilla. Ensimmäisen annoksen kohdalla ilmenevien infuusion liittyvien reaktioiden yleisyyden takia amivantamabi on infusoitava perifeerisen laskimon kautta viikolla 1 ja viikolla 2. Infuusio voidaan antaa keskuslaskimokatetrin kautta, kun infuusion 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 infuusion liittyä reaktio.

Taulukko 5 Infuusionopeudet 3 viikon välein annettavassa Rybrevant-hoidossa

Paino alle 80 kg			
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	33 ml/h	50 ml/h
Viikko 2	1 400 mg	65 ml/h	
Viikko 3	1 400 mg	85 ml/h	
Viikko 4	1 400 mg	125 ml/h	
Myöhemmät viikot*	1 750 mg	125 ml/h	
Paino vähintään 80 kg			
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	1 400 mg	25 ml/h	50 ml/h
Viikko 2	1 750 mg	65 ml/h	
Viikko 3	1 750 mg	85 ml/h	
Viikko 4	1 750 mg	125 ml/h	
Myöhemmät viikot*	2 100 mg	125 ml/h	

* Viikosta 7 alkaen potilaille annetaan annos 3 viikon välein.

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

Taulukko 6 Infuusionopeudet 2 viikon välein annettavassa Rybrevant-hoidossa

Paino alle 80 kg			
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	

Paino vähintään 80 kg			
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

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen 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 lievittyä 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), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia, 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).

Laskimotromboemboliset tapahtumat (VTE) käytettäessä samanaikaisesti latsertinibia

Laskimotromboembolisia tapahtumia (myös kuolemaan johtaneita), joita olivat mm. syvä laskimotukos ja keuhkoembolia, raportoitiin potilailla, jotka saivat Rybrevant-valmistetta yhdistelmänä latsertinibin kanssa (ks. kohta 4.8). Kliinisten hoitosuositusten mukaisesti potilaille pitää antaa estolääkityksenä joko suun kautta otettavaa suoraa antikoagulanttia tai pienimolekyylisiä hepariinia. K-vitamiiniantagonistien käyttöä ei suositella.

Potilaita pitää seurata laskimotromboembolisten tapahtumien oireiden ja löydösten varalta. Potilaille, joilla ilmenee laskimotromboembolisia tapahtumia, on annettava hyyttymisenestohoitoa kliinisen tarpeen mukaan. Jos laskimotromboembolisiin tapahtumiin liittyy kliinistä epävakautta, hoito pitää keskeyttää, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Sen jälkeen kummankin lääkevalmisteen käyttöä voidaan jatkaa aiemmalla annoksella.

Jos laskimotromboembolisia tapahtumia ilmenee uudelleen asianmukaisesta hyyttymisenestohoidosta huolimatta, Rybrevant-hoito pitää lopettaa. Latseritinibihoitoa voidaan jatkaa aiemmalla annoksella (ks. kohta 4.2).

Ihon ja kynsien reaktiot

Ihottumaa (mukaan lukien aknea muistuttava ihottuma), kutinaa, ihon kuivumista ja ihon haavaumia 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. Ihottuman varalta suositellaan ennalta ehkäiseviä toimia. Ne käsittävät hoidon alussa estohoidon jollakin suun kautta otettavalla antibiootilla (esim. 100 mg doksisykliiniä tai minosykliiniä kaksi kertaa päivässä) päivästä 1 alkaen 12 ensimmäisen hoitoviikon ajan sekä päänahan paikallishoidon antibioottivoiteella (esim. 1 % klindamysiini) suun kautta otettavan antibioottihoidon päättymisen jälkeen seuraavien 9 kuukauden ajan. Kasvoin ja koko kehoon (päänahkaa lukuun ottamatta) suositellaan ei-komedogeenista kosteusvoidetta (mieluiten keramidipohjainen tai muu ihoa pitkäkestoisesti kosteuttava koostumus, joka ei sisällä kuivattavia ainesosia), ja käsien ja jalkaterien pesemiseen suositellaan klooriheksidiiniliuosta päivästä 1 alkaen. Näitä toimia suositellaan jatkamaan koko hoidon ajan.

Hoidon alussa on suositeltavaa olla valmiina lääkemääräykset paikallisesti käytettäviä ja/tai suun kautta otettavia antibiootteja sekä paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja varten, jotta estohoidosta huolimatta mahdollisesti kehittyvä ihottuma voidaan hoitaa viiveettä. Jos ihoreaktioita kehittyä, hoitona on annettava tukihoitoa, 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 epätypillinen ilmiäisy tai jakautuminen tai joka ei kohennu 2 viikon sisällä, hänet on lähetettävä viipymättä ihotautilääkärin arvioon. Rybrevant-valmisteen annosta on pienennettävä tai 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).

Polysorbaattipitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,6 mg polysorbaatti 80:tä per ml, mikä vastaa 4,2 mg:aa per 7 ml:n injektiopulla. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa yliherkkyysoireita.

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. Amivantamabilla on korkea affiniteetti EGFR:n ja MET:n spesifisiin epitoppeihin, 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 alkion/sikiön heikentyneen kehityksen, alkuioiden kuolleisuuden ja tiineyden 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, erittyykö amivantamabi ihmisillä äidinmaitoon. Ihmisen IgG-vasta-aineiden tiedetään erittyvän äidinmaitoon muutaman ensimmäisen päivän ajan synnytyksestä, ja pitoisuudet laskevat pieniksi nopeasti. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois tällä lyhyellä jaksolla heti synnytyksen jälkeen, vaikka IgG-vasta-aineet todennäköisesti hajoavat imeytymättä imetetyn lapsen ruoansulatuskanavassa. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö amivantamabihoidosta, ottaen huomioon imetyksen 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

Rybrevalant-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

Amivantamabimonoterapiaa koskevassa tietoaineistossa (N = 380) 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 hättavaikutuksia olivat interstitiaalinen keuhkosairaus (1,3 %), infuusioon liittyvä reaktio (1,1 %) ja ihottuma (1,1 %). Kolme prosenttia potilaista lopetti Rybrevant-hoidon hättavaikutusten takia. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita hättavaikutuksia olivat infuusioon liittyvä reaktio (1,1 %), interstitiaalinen keuhkosairaus (0,5 %) ja kynsitosisuus (0,5 %).

Hättavaikutustaulukko

Taulukossa 7 esitetään yhteenveto hättavaikutuksista, joita on ilmennyt amivantamabia monoterapiana saaneilla potilailla.

Tiedot edustavat amivantamabialtistusta 380 potilaalla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen 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 hättavaikutukset 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).

Hättavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa hättavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 7 Amivantamabia monoterapiana saaneilla potilailla ilmenneet hättavaikutukset

Elinjärjestelmä Haittavaikutus	Esiintymistiheys- luokka	Mikä tahansa vaikeusaste (%)	Vaikeusasteet 3–4 (%)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hypoalbuminemia* (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*	Hyvin yleinen	13	0,3 [†]
Silmät			
Näön heikentyminen*	Yleinen	3	0
Silmäripsien kasvu*		1	0
Muut silmien häiriöt*		6	0
Keratiitti	Melko harvinainen	0,5	0
Uveiitti		0,3	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Interstitiaalinen keuhkosairaus*	Yleinen	3	0,5 [†]
Ruoansulatuselimistö			
Ripuli	Hyvin yleinen	11	2 [†]
Stomatiitti*		24	0,5 [†]
Pahoinvointi		23	0,5 [†]
Ummetus		23	0
Oksentelu		12	0,5 [†]
Vatsakipu*	Yleinen	9	0,8 [†]
Peräpukamat		3,7	0
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*	Hyvin yleinen	76	3 [†]
Kynsitoksisuus*		47	2 [†]
Ihon kuivuminen*		19	0
Kutina		18	0
Ihon haavauma	Melko harvinainen	0,8	0
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi		0,3	0,3 [†]
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Lihaskipu	Hyvin yleinen	11	0,3 [†]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Edeema*	Hyvin yleinen	26	0,8 [†]
Väsymys/uupumus*		26	0,8 [†]
Kuume		11	0
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Infuusioon liittyvä reaktio	Hyvin yleinen	67	2

* Yhdistetty termit

† Vain vaikeusasteen 3 tapahtumia

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Amivantamabin, karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmähoitoa koskevassa tietoaineistossa (N = 301) yleisimmin esiintyneet minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutukset olivat ihottuma (83 %), neutropenia (57 %), kynsitoksisuus (53 %), infuusioon liittyvät reaktiot (51 %), väsymys/uupumus (43 %), stomatiitti (39 %), pahoinvointi (43 %), trombositopenia (40 %), ummetus (40 %), edeema (40 %), ruokahalun heikkeneminen (33 %), hypoalbuminemia (32 %), alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (26 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu (23 %), oksentelu (22 %) ja hypokalemia (20 %). Vakavia haittavaikutuksia olivat ihottuma (2,7 %), laskimotromboembolia (2,3 %), trombositopenia (2,3 %) ja interstitiaalinen keuhkosairaus (2,0 %). Kahdeksan prosenttia potilaista keskeytti Rybrevant-hoidon haittavaikutusten vuoksi. Yleisimmin esiintyneitä hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat infuusioon liittyvät reaktiot (2,7 %), ihottuma (2,3 %), interstitiaalinen keuhkosairaus (2,3 %) ja kynsitoksisuus (1,0 %).

Taulukossa 8 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, joita ilmeni amivantamabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla potilailla.

Tiedot edustavat altistusta amivantamabin, karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmälle 301 potilaalla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä. Potilaat saivat amivantamabia 1 400 mg (< 80 kg painavat potilaat) tai 1 750 mg (≥ 80 kg painavat potilaat) viikoittain 4 viikon ajan. Viikosta 7 alkaen potilaat saivat amivantamabia 1 750 mg (< 80 kg painavat potilaat) tai 2 100 mg (≥ 80 kg painavat potilaat) 3 viikon välein. Mediaani altistusaika amivantamabin, karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmälle oli 7,7 kuukautta (vaihteluväli 0,0–28,1 kuukautta).

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla esiintymistiheysluokan mukaisesti. Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 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 8: Amivantamabin, karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmää saaneilla potilailla ilmenneet haittavaikutukset

Elinjärjestelmä Haittavaikutus	Esiintymistiheys- luokka	Mikä tahansa vaikeusaste (%)	Vaikeusasteet 3–4 (%)
Veri ja imukudos			
Neutropenia	Hyvin yleinen	57	39
Trombosytopenia		40	12
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Ruokahalun heikkeneminen	Hyvin yleinen	33	1,3
Hypoalbuminemia*		32	3,7
Hypokalemia		20	6,6
Hypomagnesemia		13	1,3
Hypokalsemia		12	1,0
Hermosto			
Huimaus*	Yleinen	10	0,3
Verisuonisto			
Laskimotromboembolia*	Hyvin yleinen	14	3,0
Silmät			
Muut silmien häiriöt*	Yleinen	7,3	0
Näön heikentyminen*		3,0	0
Silmäripsien kasvaminen	Melko harvinainen	0,3	0
Keratiitti		0,3	0
Uveiitti		0,3	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Interstitiaalinen keuhkosairaus*	Yleinen	2,3	1,7
Ruoansulatuselimistö			
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	43	1,0
Ummetus		40	0,3
Stomatiitti*		39	3,0
Oksentelu		22	2,0
Ripuli		19	2,3
Vatsakipu*	Yleinen	11	0,3
Peräpukamat		9,3	0,7
Maksa ja sappi			
Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu	Hyvin yleinen	26	4,3
Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu		23	0,7
Veren alkalisen fosfataasin nousu	Yleinen	10	0,3
Iho ja ihonalainen kudos			
Ihottuma*	Hyvin yleinen	83	14
Kynsitoksisuus*		53	4,3
Ihon kuivuminen*		16	0
Kutina		10	0
Ihon haavauma	Yleinen	3,7	0,7
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Lihaskipu	Yleinen	5,0	0,7
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Väsymys/uupumus*	Hyvin yleinen	43	4,7
Edeema*		40	1,3
Kuume		14	0
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Infuusioon liittyvä reaktio	Hyvin yleinen	51	3,0

* Yhdistetyt termit

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Amivantamabin ja latsertinibin yhdistelmää koskevassa tietoaaineistossa (N = 421) yleisimmät minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutukset olivat ihottuma (89 %), kynsitoksisuus (71 %), infuusioon liittyvät reaktiot (63 %), hypoalbuminemia (48 %), maksatoksisuus (47 %), edeema (47 %), stomatiitti (43 %), laskimotromboembolia (37 %), parestesiat (latsertinibi) (34 %), väsymys/uupumus (32 %), ripuli (29 %), ummetus (29 %), ihon kuivuminen (26 %), kutina (24 %), ruokahalun heikkeneminen (24 %), hypokalsemia (21 %), pahoinvointi (21 %) ja muut silmien häiriöt (21 %). Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat laskimotromboembolia (11 %), keuhkokuume (4,0 %), ihottuma (3,1 %), interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti (2,9 %), maksatoksisuus (2,4 %), COVID-19-tauti (2,4 %) sekä infuusioon liittyvät reaktiot ja pleuraeffuusio (2,1 %). Kaksikymmentäkolme prosenttia potilaista lopetti Rybrevant-hoidon haittavaikutusten vuoksi. Yleisimmät Rybrevant-hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat ihottuma (5,5 %), infuusioon liittyvät reaktiot (4,5 %), kynsitoksisuus (3,6 %), interstitiaalinen keuhkosairaus (2,9 %) ja laskimotromboembolia (2,9 %).

Taulukossa 9 esitetään yhteenveto amivantamabin ja latsertinibin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla esiintyneistä haittavaikutuksista.

Tiedot kuvastavat 421:n paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavan potilaan altistusta amivantamabin ja latsertinibin yhdistelmälle. Potilaat saivat amivantamabia 1 050 mg (< 80 kg:n painoiset potilaat) tai 1 400 mg (≥ 80 kg:n painoiset potilaat) kerran viikossa 4 viikon ajan ja sen jälkeen 2 viikon välein. Amivantamabin ja latsertinibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä altistuksen mediaani oli 18,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–31,4 kuukautta).

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä esiintyvyyssuokittain seuraavan esitystavan mukaan: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 9: Amivantamabin ja latsertinibin yhdistelmää saaneilla potilailla ilmenneet amivantamabin haittavaikutukset

Elinjärjestelmä Haittavaikutus	Esiintymistiheys- luokka	Mikä tahansa vaikeusaste (%)	Vaikeusasteet 3–4 (%)
Aineenvaihdunta ja ravitus			
Hypoalbuminemia*	Hyvin yleinen	48	5
Ruokahalun heikkeneminen		24	1,0
Hypokalsemia		21	2,1
Hypokalemia		14	3,1
Hypomagneesemia	Yleinen	5,0	0
Hermosto			
Parestesiat*‡	Hyvin yleinen	34	1,7
Huimaus*		13	0
Verisuonisto			
Laskimotromboembolia*	Hyvin yleinen	37	11
Silmät			
Muut silmien häiriöt*	Hyvin yleinen	21	0,5
Näön heikentyminen*	Yleinen	4,5	0
Keratiitti		2,6	0,5
Silmäripsien kasvaminen*		1,9	0

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti*	Yleinen	3,1	1,2
Ruoansulatuselimistö			
Stomatiitti*	Hyvin yleinen	43	2,4
Ripuli		29	2,1
Ummetus		29	0
Pahoinvointi		21	1,2
Oksentelu		12	0,5
Vatsakipu*		11	0
Peräpukamat	Yleinen	10	0,2
Maksa ja sappi			
Maksatoksisuus†	Hyvin yleinen	47	9
Iho ja ihonalainen kudος			
Ihottuma*	Hyvin yleinen	89	27
Kynsitoksisuus*		71	11
Ihon kuivuminen*		26	1,0
Kutina		24	0,5
Käsi-jalkaoireyhtymä	Yleinen	6	0,2
Ihon haavauma		5	0,7
Nokkosihottuma		1,2	0
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Lihaskrampit	Hyvin yleinen	17	0,5
Lihaskipu		13	0,7
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Edeema*	Hyvin yleinen	47	2,9
Väsymys/uupumus*		32	3,8
Kuume		12	0
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Infuusioon liittyvä reaktio	Hvvin yleinen	63	6

* yhdistetyt termit

† arvioitu vain latsertinibin haittavaikutuksena.

† Yleisimmät haittavaikutukset olivat suurentunut ALAT-arvo (36 %), suurentunut ASAT-arvo (29 %) ja suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus (12 %).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot

Amivantamabimonoterapiaa saaneilla potilailla infuusioon liittyviä reaktioita ilmeni 67 %:lla potilaista. Infuusioon liittyvistä reaktioista 98 % oli vaikeusasteen 1–2 taseisia. 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).

Amivantamabia yhdistelmänä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa saaneilla potilailla infuusioon liittyviä reaktioita ilmeni 50 %:lla potilaista. Infuusioon liittyvistä reaktioista yli 94 % oli vaikeusasteen 1–2 taseisia. Valtaosa infuusioon liittyvistä reaktioista ilmeni ensimmäisen infuusion kohdalla; mediaaniaika niiden alkamiseen oli 60 minuuttia (vaihteluväli 0–7 tuntia), ja suurin osa ilmeni 2 tunnin kuluessa infuusion alkamisesta. Infuusioon liittyviä reaktioita voi toisinaan ilmetä, kun amivantamabihoito aloitetaan uudelleen hoidon oltua pitkään, yli 6 viikkoa, keskeytettynä.

Infuusioon liittyviä reaktioita ilmaantui 63 %:lle potilaista, jotka saivat hoitoa amivantamabin ja latsertinibin yhdistelmällä. Yhdeksänkymmentäneljä prosenttia infuusioon liittyvistä reaktioista oli vaikeusasteen 1–2 taseisia. Valtaosa infuusioon liittyvistä reaktioista ilmaantui ensimmäisen infuusion yhteydessä, ja niiden ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 1 tunti. Suurin osa ilmaantui 2 tunnin

kuluessa infuusion alkamisesta. Yleisimpiä oireita ja löydöksiä olivat vilunväristykset, hengenahdistus, pahoinvointi, punoitus, epämiellyttävä tunne rintakehässä ja oksentelu (ks. kohta 4.4). Infuusioon liittyvä reaktio voi toisinaan ilmetä aloitettaessa amivantamabin käyttö uudelleen yli 6 viikon hoitotauon jälkeen.

Vaiheen 2 avoimessa monikeskustutkimuksessa ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille annettiin 8 mg deksametasonia suun kautta kaksi kertaa päivässä kumpanakin ensimmäistä Rybrevant-infuusiota edeltävänä kahtena päivänä sekä 8 mg suun kautta ensimmäisen infuusion antopäivänä 60 minuuttia ennen infuusiota (yhteensä 5 annosta) laskimoon annettavan deksametasonin lisäksi. Kun hoitoon lisättiin suun kautta annettava deksametasoni, infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuudeksi ensimmäisen infuusion antopäivänä raportoitiin 22,5 % eikä vaikeusasteen ≥ 3 infuusioon liittyviä reaktioita raportoitu (ks. kohta 4.2).

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 amivantamabimonoterapiaa saaneista potilaista, 2,3 %:lla amivantamabia yhdistelmänä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa saaneista potilaista ja 3,1 %:lla amivantamabin ja latsertinibin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista, mukaan lukien 1 (0,2 %) kuolemaan johtanut tapaus. 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).

Laskimotromboemboliset (VTE) tapahtumat käytettäessä samanaikaisesti latsertinibia

Kun Rybrevant-valmistetta käytettiin yhdistelmänä latsertinibin kanssa, laskimotromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien syviä laskimotukoksia (SLT) ja keuhkoembolioita, raportoitiin 37 %:lla Rybrevant-valmisteen ja latsertinibin yhdistelmää saaneista 421 potilaasta. Useimmat tapauksista olivat asteen 1 tai 2 tapahtumia. Asteen 3–4 tapahtumia ilmeni 11 %:lla Rybrevant-valmisteen ja latsertinibin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista, ja 0,5 % Rybrevant-valmisteen ja latsertinibin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista kuoli. Tietoja estolääkityksenä käytettävistä antikoagulanteista ja laskimotromboembolisten tapahtumien hoidosta, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Rybrevant-valmisteen ja latsertinibin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla laskimotromboembolisen tapahtuman ensimmäiseen ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 84 vuorokautta.

Laskimotromboemboliset tapahtumat johtivat Rybrevant-hoidon lopettamiseen 2,9 %:lla potilaista.

Ihon ja kynsien reaktiot

Ihottumaa (mukaan lukien aknea muistuttava ihottuma), kutinaa ja ihon kuivumista ilmeni 76 %:lla potilaista, joita hoidettiin amivantamabilla yksinään. Useimmat tapaukset olivat vaikeusasteen 1 tai 2 taseisia. Vaikeusasteen 3 taseisia ihottumatapahtumia ilmeni 3 %:lla potilaista. Amivantamabihoiton 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 taseisia. Vaikeusasteen 3 taseista kynsitoksisuutta ilmeni 1,8 %:lla potilaista.

Ihottumaa (mukaan lukien aknea muistuttava ihottuma) ilmeni 83 %:lla potilaista, joita hoidettiin amivantamabilla yhdessä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa. Useimmat tapaukset olivat vaikeusasteen 1 tai 2 taseisia. Vaikeusasteen 3 taseisia ihottumatapahtumia ilmeni 14 %:lla potilaista. Amivantamabihoiton keskeyttämiseen johtanutta ihottumaa ilmeni 2,3 %:lla potilaista. Ihottuma kehittyi yleensä ensimmäisten 4 hoitoviikon aikana, ja sen alkamiseen kuluva ajan mediaani oli 14 vuorokautta. Kynsitoksisuutta on ilmennyt amivantamabihoitoa yhdessä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa saaneilla potilailla. Tapahtumista useimmat olivat vaikeusasteen 1 tai 2 taseisia. Vaikeusasteen 3 taseista kynsitoksisuutta ilmeni 4,3 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

Ihottumaa (mukaan lukien aknea muistuttava ihottuma) ilmeni 89 %:lla amivantamabin ja latsertinibin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista. Useimmat tapauksista olivat asteen 1 tai 2 tapahtumia. Asteen 3 ihottumaa ilmeni 27 %:lla potilaista. Ihottumaa, joka johti amivantamabihoiton lopettamiseen, ilmeni

5,5 %:lla potilaista. Yleensä ihottuma kehittyi neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja ihottuman ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 14 vuorokautta. Amivantamabin ja latsertinibin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ilmeni kynsitoksisuutta. Useimmat tapauksista olivat asteen 1 tai 2 tapahtumia. Asteen 3 kynsitoksisuutta ilmeni 11 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

Potilailla, jotka saivat hoitona Rybrevant-valmisteen ja latsertinibin yhdistelmää, tehtiin vaiheen 2 tutkimus estohoidon käytön arvioimiseksi. Estohoito käsitti suun kautta otettavan antibiootin, päänahkaan paikallisesti käytettävän antibiootin, kosteusvoiteen kasvoihin ja koko kehoon (päänahkaa lukuun ottamatta) ja antiseptisen aineen käsiin ja jalkateriin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Asteen ≥ 2 dermatologisten haittavaikutusten ilmaantuvuuden osoitettiin vähentyneen ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana verrattuna tavanomaiseen kliinisessä hoitokäytännössä käytettävään dermatologiseen hoitoon (38,6 % vs. 76,5 %, $p < 0,0001$). Lisäksi päänahkaan liittyvät asteen ≥ 2 haittavaikutukset vähenivät ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana (8,6 % vs. 29,4 %), ja myös annosta pienennettiin (7,1 % vs. 19,1 %), hoito keskeytettiin (15,7 % vs. 33,8 %) ja hoito lopetettiin (1,4 % vs. 4,4 %) dermatologisten haittavaikutusten vuoksi harvemmin.

Silmien häiriöt

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

Silmien häiriöitä, mukaan lukien keratiitti (0,3 %), ilmeni 11 %:lla potilaista, joita hoidettiin amivantamabilla yhdessä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa. Muita raportoituja haittavaikutuksia olivat silmäripsien kasvaminen, näön heikentyminen, uveiitti ja muut silmien häiriöt. Kaikki tapahtumat olivat vaikeusasteen 1–2 tasoisia (ks. kohta 4.4).

Silmien häiriöitä, mukaan lukien keratiitti (2,6 %), ilmeni amivantamabin ja latsertinibin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla. Muita raportoituja haittavaikutuksia olivat silmäripsien kasvaminen, näön heikkeneminen ja muut silmien häiriöt. Useimmat tapauksista olivat asteen 1–2 tapahtumia (ks. kohta 4.4).

Eriyisryhmät

Läkkäät

Amivantamabin käytöstä 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla 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. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana potilaita, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ja joissa heitä hoidettiin amivantamabilla, neljä (0,2 %) 1 862:sta Rybrevant-hoitoa saaneesta tutkittavasta, joilla amivantamabivasta-aineet olivat arvioitavissa, hoidosta aiheutuva amivantamabivasta-aineita koskeva tulos oli positiivinen. 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 2 100 mg laskimoon. Amivantamabin yliannostukseen ei ole olemassa tunnettua spesifistä

vastalääkettä. 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 lievittynyt tai hävinnyt.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, 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 mutaatioita, kuten eksonin 19 deleetioita, eksonin 21 L858R-substituutioita ja eksonin 20 insertiomutaatioita. Amivantamabi sitoutuu EGFR:n ja MET:n ekstrasellulaarisiin domeeneihin.

Amivantamabi häiritsee EGFR:n ja MET:n signalointitoimintoja 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 mahdollistaa 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

Aiemmin hoitamaton ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, jossa on EGFR:n eksonin 19 deleetioita tai eksonin 21 L858R-substituutiomutaatioita (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) on satunnaistettu, avoin, aktiivikontrolloitu, vaiheen 3 monikeskustutkimus, jossa arvioidaan Rybrevant-valmisteen ja latsertinibin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta verrattuna osimertinibimonoterapiaan, kun niitä käytetään ensilinjan hoitona potilaille, joilla on EGFR-mutaatiopositiivinen, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, joka ei ole hoidettavissa kuratiivisella hoidolla. Edellytyksenä oli, että potilasnäytteistä oli paikallisessa testauksessa tunnistettu jompikumpi kahdesta yleisestä EGFR-mutaatiosta (eksonin 19 deleetio tai eksonin 21 L858R-substituutiomutaatio). Kaikkien potilaiden kasvainkudosnäytteet (94 %) ja/tai plasmanäytteet (6 %) testattiin paikallisesti EGFR-geenin mutaatiostatuksen (eksonin 19 deleetio ja/tai eksonin 21 L858R-substituutiomutaatio) määrittämiseksi käyttämällä polymeraasiketjureaktiota (PCR, polymerase chain reaction) 65 %:lla ja uuden sukupolven sekvensointia (NGS, next generation sequencing) 35 %:lla potilaista.

Yhteensä 1 074 potilasta satunnaistettiin (2:2:1) saamaan Rybrevant-valmisteen ja latsertinibin yhdistelmähoidoa, osimertinibimonoterapiaa tai latsertinibimonoterapiaa, kunnes sairaus etenee tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä. Rybrevant-valmistetta annettiin laskimoon 1 050 mg (alle 80 kg painaville potilaille) tai 1 400 mg (vähintään 80 kg painaville potilaille) kerran viikossa 4 viikon ajan ja sen jälkeen joka toinen viikko viikosta 5 alkaen. Latsertinibia annettiin 240 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Osimertinibia annettiin 80 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Satunnaistaminen ositettiin EGFR-mutaatiotyyppiin (eksonin 19 deleetio tai eksonin 21 L858R), etnisen taustan (aasialainen tai muu kuin aasialainen) ja aiempien aivoetäpesäkkeiden (kyllä tai ei) mukaan.

Lähtötilanteen demografiset tiedot ja sairauden ominaisuudet olivat samankaltaiset eri hoitohaaroissa. Iän mediaani oli 63 vuotta (vaihteluväli: 25–88 vuotta), 45 % potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita, 62 % oli naisia ja 59 % oli aasialaisia ja 38 % valkoihoisia. Lähtötilanteen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka oli 0 (34 %) tai 1 (66 %), 69 % potilaista ei ollut koskaan tupakoinut, 41 %:lla oli aiemmin ollut aivoetäpesäkkeitä ja 90 %:lla todettiin alkuperäisen diagnosoinnin yhteydessä levinneisyysasteen IV syöpä. EGFR-mutaatioista 60 % oli eksonin 19 deleetioita ja 40 % eksonin 21 L858R-substituutiomutaatioita.

Rybreval- valmisteen ja latseritinibin yhdistelmän käytössä todettiin sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioinnin (BICR) perusteella tilastollisesti merkitsevä etenemättömyysajan piteneminen.

Kokonaiselinajan loppuanalyysissä todettiin kokonaiselinajan tilastollisesti merkitsevä piteneminen Rybreval- valmisteen ja latseritinibin yhdistelmän käytössä osimertinibiin verrattuna (ks. taulukko 10 ja kuva 2).

Taulukko 10. Tehoa koskevat tulokset MARIPOSA-tutkimuksesta

	Rybreval + latseritinibi (N = 429)	Osimertinibi (N = 429)
Etenemättömyysaika (PFS) ^a		
Tapahtumien lukumäärä	192 (45 %)	252 (59 %)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	23,7 (19,1–27,7)	16,6 (14,8–18,5)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,70 (0,58–0,85); p = 0,0002	
Kokonaiselinaika (OS)		
Tapahtumien lukumäärä	173 (40 %)	217 (51 %)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	NE (42,9–NE)	36,7 (33,4–41,0)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,75 (0,61–0,92); p = 0,0048	
Objektiivinen hoitovaste (ORR) ^{a, b}		
ORR, % (95 %:n luottamusväli)	80 % (76–84 %)	77 % (72–81 %)
Vasteen kesto (DOR) ^{a, b}		
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kuukautta	25,8 (20,3–33,9)	18,1 (14,8–20,1)

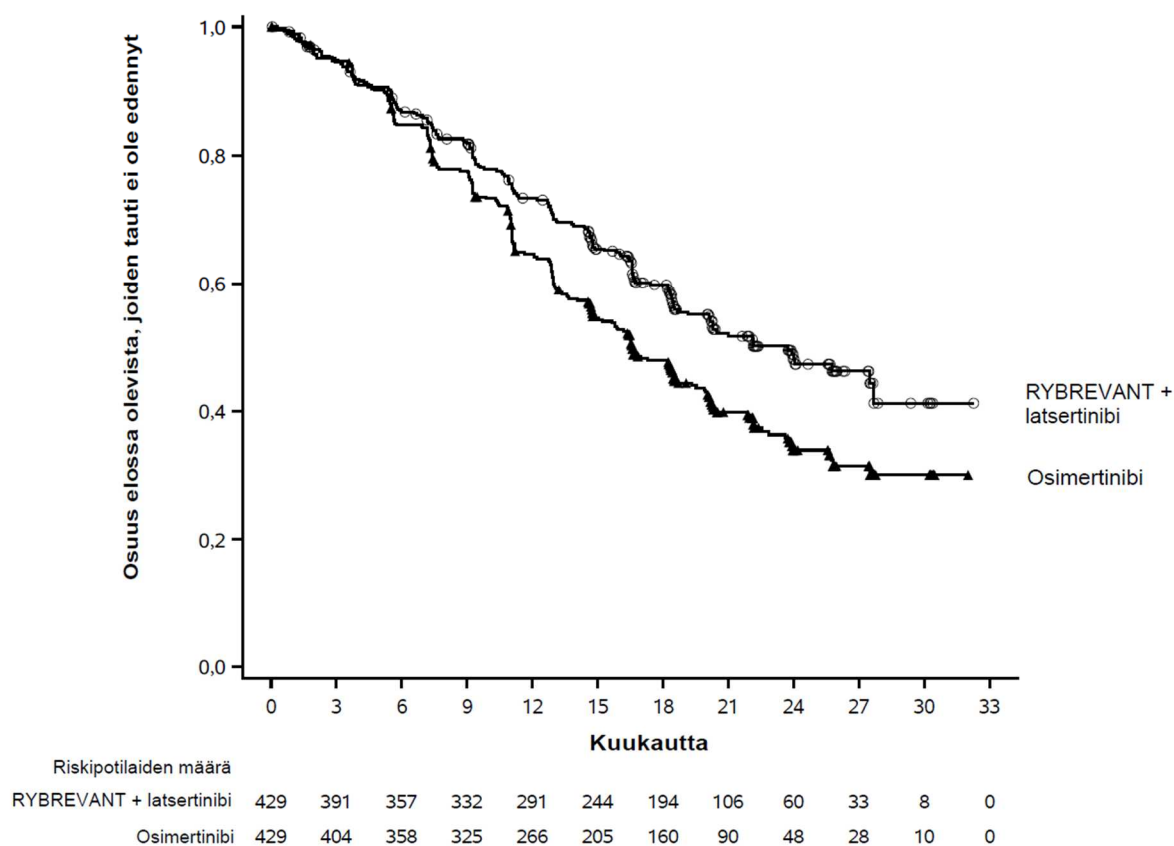
PFS = Progression-free survival; OS = Overall survival; ORR = Objective response rate; DOR = Duration of response; NE = ei arvioitavissa (not estimable).

Etenemättömyysaika koskevien tietojen tiedonkeruun päättymispäivä oli 11.8.2023 ja seurannan mediaani oli 22,0 kuukautta. Vasteen kesto ja objektiivista hoitovastetta koskevien tietojen tiedonkeruun päättymispäivä oli 13.5.2024 ja seurannan mediaani oli 31,3 kuukautta. Kokonaiselinaika koskevien tietojen tiedonkeruun päättymispäivä oli 4.12.2024 ja seurannan mediaani oli 37,8 kuukautta.

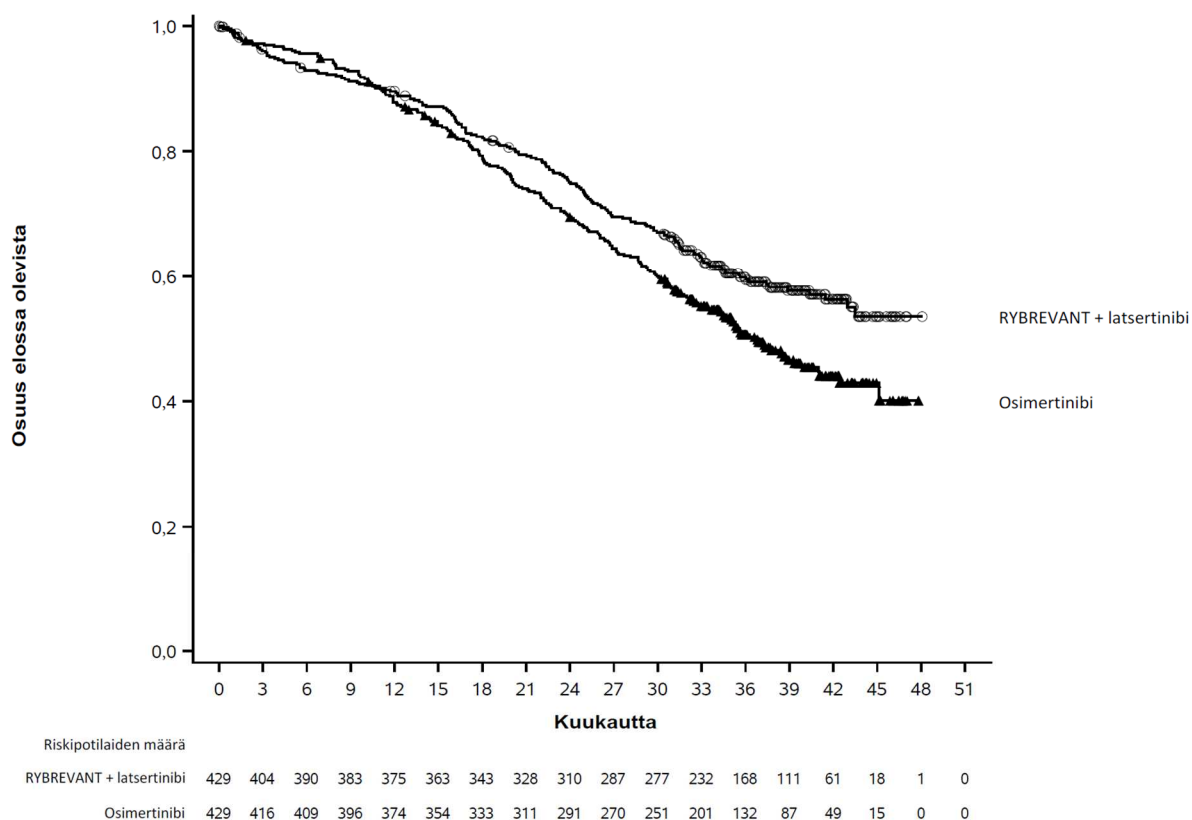
^a Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvio (BICR) RECIST v1.1 -kriteerien mukaan.

^b Perustuu varmistettuihin vasteen saaneisiin.

Kuva 1. Kaplan–Meierin käyrä, joka kuvaa sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvion (BICR) mukaista etenemättömyysaikaa aiemmin hoitamattomilla ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla



Kuva 2. Kaplan–Meierin käyrä, joka kuvaa aiemmin hoitamattomien ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaikaa



MARIPOSA-tutkimuksessa ennalta määritettyjä päätetapahtumia olivat kallonsisäinen objektiivinen hoitovaste ja vasteen kesto riippumattoman keskitetyn arvion mukaan. Alaryhmässä, jossa potilailla oli lähtötilanteessa kallonsisäisiä leesioita, Rybrevant-valmisteen ja latsertinibin yhdistelmähoidolla saavutettiin vastaava kallonsisäinen objektiivinen hoitovaste kuin verrokkivalmisteen kanssa. Tutkimussuunnitelman mukaisesti kaikille potilaille MARIPOSA-tutkimuksessa tehtiin useita aivojen magneettikuvauksia kallonsisäisen vasteen ja vasteen keston arvioimiseksi. Tulosten yhteenveto esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11. Kallonsisäinen objektiivinen hoitovaste ja vasteen kesto sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvion (BICR) mukaan tutkittavilla, joilla oli lähtötilanteessa kallonsisäisiä leesioita – MARIPOSA

	Rybrevant + latsertinibi (N = 180)	Osimertinibi (N = 186)
Kallonsisäisen kasvaimen vasteen arviointi		
Kallonsisäinen objektiivinen hoitovaste (täydellinen vaste + osittainen vaste), % (95 %:n luottamusväli)	78 % (71–84 %)	77 % (71–83 %)
Täydellinen vaste	64 %	59 %
Kallonsisäisen vasteen kesto		
Vasteen saaneiden lkm	140	144
Mediaani, kk (95 %:n luottamusväli)	35,0 (20,4–NE)	25,1 (22,1–31,2)

NE = ei arvioitavissa.

Kallonsisäistä objektiivista hoitovastetta ja vasteen kestoja koskevien tietojen tiedonkeruun päättymispäivä oli 4.12.2024 ja seurannan mediaani oli 37,8 kuukautta.

Aiemmin hoidettu ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, jossa on EGFR:n eksonin 19 deleetioita tai eksonin 21 L858R-substituutiomutaatioita (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 on vaiheen 3 satunnaistettu (2:2:1) avoin monikeskustutkimus, jossa on mukana paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita, joiden keuhkosityövässä on EGFR:n eksonin 19 deleetioita tai eksonin 21 L858R-substituutiomutaatioita (mutaatiotestaus voitiin tehdä paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen taudin diagnoosijankohdasta tai sen jälkeen; kun EGFR-mutaatiotestaus oli aiemmin todettu, testausta ei tarvinnut uusia tutkimukseen mukaan tullessa) ja joilla aiempi jotakin kolmannen sukupolven EGFR:n tyrosiinkinasiin estäjää sisältänyt hoito oli epäonnistunut. Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 657 potilasta, joista 263 sai karboplatiinia ja pemetreksediä (CP) ja 131 sai Rybrevant-valmistetta yhdessä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa (Rybrevant-CP). Lisäksi 263 potilasta satunnaistettiin saamaan erillisessä tutkimushaarassa Rybrevant-valmistetta yhdessä latsertinibin, karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa. Rybrevant-valmistetta annettiin 1 400 mg (potilaille, joiden paino oli < 80 kg) tai 1 750 mg (potilaille, joiden paino oli ≥ 80 kg) laskimoon kerran viikossa 4 viikon ajan ja sen jälkeen 1 750 mg:n annoksina (potilaille, joiden paino oli < 80 kg) tai 2 100 mg:n annoksina (potilaille, joiden paino oli ≥ 80 kg) 3 viikon välein viikosta 7 alkaen, kunnes sairaus eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Karboplatiinia annettiin laskimoon 3 viikon välein enimmillään 12 viikkoa pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan ollessa 5 mg/ml/min (AUC 5). Pemetreksediä annettiin 500 mg/m² laskimoon 3 viikon välein, kunnes sairaus eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Potilaat ositettiin osimertinibihoitolinjan (ensilinja tai toinen linja), aiempien aivoissa todettujen etäpesäkkeiden (kyllä tai ei) ja aasialaisen etnisen taustan (kyllä tai ei) perusteella.

Rybrevant-CP-haaraan tai CP-haaraan satunnaistettujen 394 potilaan iän mediaani oli 62 vuotta (vaihteluväli: 31–85 vuotta), ja 38 % potilaista oli ≥ 65-vuotiaita; 60 % oli naisia, 48 % oli aasialaisia ja 46 % oli valkoihoisia. Lähtötilanteen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka oli 0 (40 %) tai 1 (60 %); 66 % ei ollut koskaan tupakoinut; 45 %:lla oli anamneesissa etäpesäkkeitä aivoissa ja 92 %:lla oli alkuvaiheen diagnoosin ajankohtana levinneisyysasteen IV syöpä.

Rybrevant-valmisteen, karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmän osoitettiin pidentäneen etenemättömyysaika (PFS) tilastollisesti merkitsevästi karboplatiiniin ja pemetreksediin verrattuna; riskitehtäviön suhde (HR) oli 0,48 (95 %:n luottamusväli: 0,36–0,64; p < 0,0001). Kokonaiselinajan toisen välianalyysin ajankohtana, jolloin seurannan mediaani oli Rybrevant-CP-ryhmässä noin 18,6 kuukautta ja CP-ryhmässä noin 17,8 kuukautta, kokonaiselinajan riskitehtäviön suhde (HR) oli 0,73 (95 %:n luottamusväli: 0,54–0,99; p = 0,0386), joka ei ollut tilastollisesti merkitsevä (testattu ennalta asetetulla merkitsevyystasolla 0,0142).

Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista esitetään taulukossa 12.

Taulukko 12 Tehoa koskevat tulokset MARIPOSA-2-tutkimuksessa

	Rybrevant+ karboplatiini+ pemetreksedi (N = 131)	Karboplatiini+ pemetreksedi (N = 263)
Etenemättömyysaika (PFS)^a		
Tapahtumien lukumäärä (%)	74 (57)	171 (65)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	6,3 (5,6–8,4)	4,2 (4,0–4,4)
Riskiteiheyksien suhde (HR) (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,48 (0,36–0,64); p < 0,0001	
Kokonaiselinaika (OS)		
Tapahtumien lukumäärä (%)	65 (50)	143 (54)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	17,7 (16,0–22,4)	15,3 (13,7–16,8)

Riskitehtävien suhde (HR) (95 %:n luottamusväli); p-arvo ^b	0,73 (0,54–0,99); p = 0,0386	
Objektiivinen vasteisuus ^a		
Kokonaisvasteisuus (ORR), % (95 %:n luottamusväli)	64 % (55–72 %)	36 % (30–42 %)
Ristitulosuhde (OR) (95 %:n luottamusväli); p-arvo	3,10 (2,00–4,80); p < 0,0001	
Vasteen kesto ^a		
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kuukautta	6,90 (5,52–NE)	5,55 (4,17–9,56)
Potilaita, joiden vasteen kesto ≥ 6 kuukautta	31,9 %	20,0 %

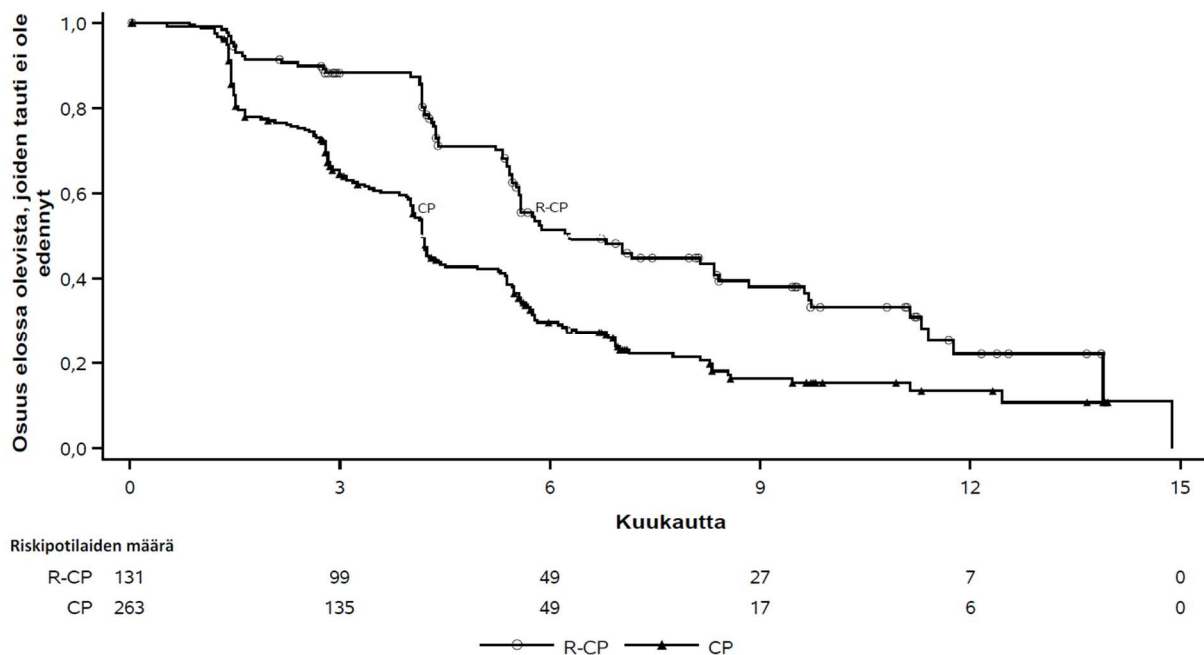
NE = ei arvioitavissa (not estimable)

Etenemättömyysaika, vasteen kesto ja kokonaisvasteisuutta koskevat tulokset on saatu katkaisuaikajankohdan 10. heinäkuuta 2023 tiedoista, kun näiden päätapahtumien hypoteesin testaus ja loppuanalyysi tehtiin. Kokonaiselinaikaa koskevat tulokset on saatu katkaisuaikajankohdan 26. huhtikuuta 2024 tiedoista tehdystä toisesta kokonaiselinajan välianalyysistä.

^a Sokkoutettu riippumaton keskitetty arviointi

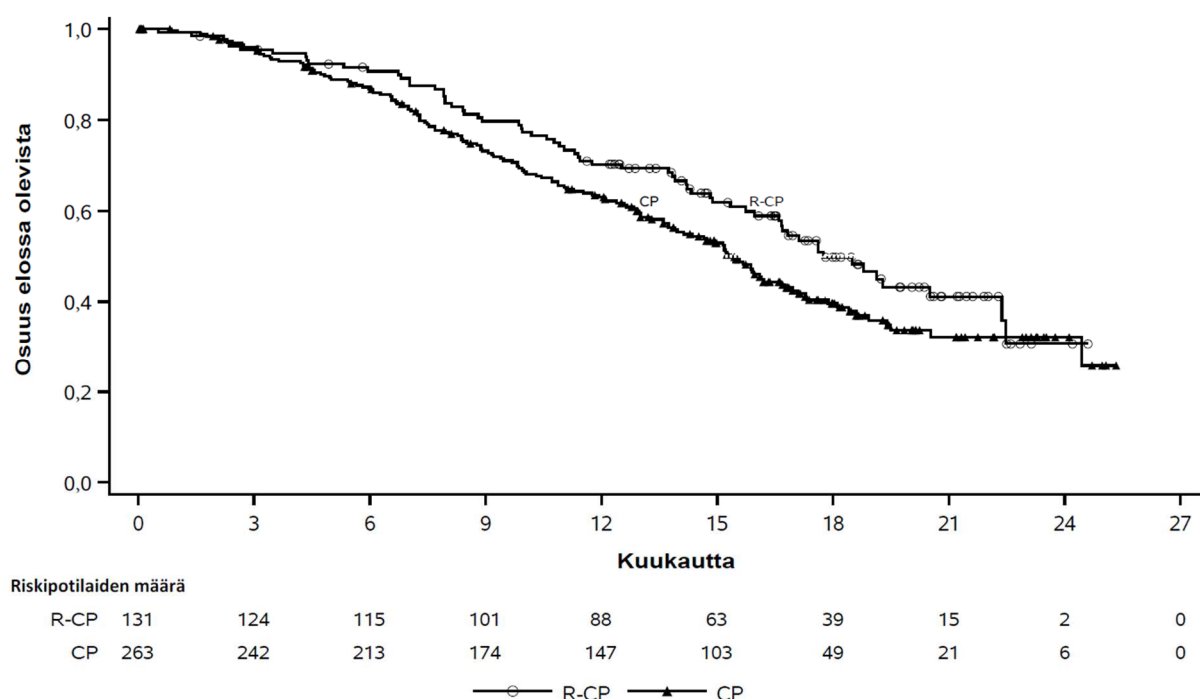
^b p-arvoa verrataan kaksitahoiseen merkitsevyystasoon 0,0142. Siten kokonaiselinajan tulokset eivät ole toisen välianalyysin osalta merkitseviä.

Kuva 3 Aiemmin hoidettua ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden sokkoutettuun riippumattomaan keskitettyyn arviointiin perustuvan etenemättömyysajan Kaplan-Meier-käyrä



Etenemättömyysaika koskeva hyöty vertailtaessa Rybrevant-CP-hoitoa CP-hoitoon oli yhdenmukainen kaikissa ennalta määritellyissä analysoiduissa alaryhmissä, joita olivat mm. etninen tausta, ikä, sukupuoli, aiempi tupakointitauti ja keskushermoston etäpesäkestatus tutkimukseen mukaan tullessa.

Kuva 4 Aiemmin hoidettua ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinajan Kaplan-Meier-käyrä



Kallonsisäisiin etäpesäkkeisiin liittyvää tehoa koskevat tiedot

Potilaat, joilla oli oireettomia tai aiemmin hoidettuja ja stabiileja kallonsisäisiä etäpesäkkeitä, soveltuivat satunnaistettaviksi MARIPOSA-2-tutkimukseen. Rybrevant-CP-hoitoon liittyi kallonsisäisen kokonaisvasteosuuden numeerinen lisäys (Rybrevant-CP-hoidossa 23,3 % vs. CP-hoidossa 16,7 %, ristitulosuhde (OR) 1,52; 95 %:n luottamusväli (0,51–4,50) ja kallonsisäisen vasteen keston piteneminen (Rybrevant-CP-hoidossa 13,3 kuukautta [95 %:n luottamusväli: 1,4 – ei arvioitavissa] verrattuna 2,2 kuukauteen CP-haarassa [95 %:n luottamusväli: 1,4 – ei arvioitavissa]). Rybrevant-CP-haaran seuranta-ajan mediaani oli noin 18,6 kuukautta.

Aiemmin hoitamaton ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, jossa on eksonin 20 insertiomutaatioita (PAPILLON)

PAPILLON on vaiheen 3 satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, jossa Rybrevant-valmisteen, karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmästä koostuvaa hoitoa verrataan pelkkään solunsalpaajahoittoon (karboplatiini ja pemetreksedi) aiemmin hoitamattomilla paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, joilla on aktivoivia EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioita. Kaikkien 308 potilaan kasvainkudos- (92,2 %) ja/tai plasmanäytteet (7,8 %) testattiin paikallisesti EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatiostatuksen selvittämiseksi. Testauksessa käytettiin 55,5 %:lla potilaista uuden sukupolven sekvensointia (NGS) ja 44,5 %:lla potilasta PCR-määrittystä (polymeraasiketjureaktiomääritys). Testaus tehtiin myös keskitetysti käyttämällä AmoyDx® LC10 -kudostestiä, Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test -testiä ja Guardant 360® CDx -plasmatestiä.

Potilaat, joilla oli seulonnessa etäpesäkkeitä aivoissa, joita oli hoidettu definitiivisesti soveltuivat osallistumaan tutkimukseen, kun heidän tilansa oli kliinisesti stabiili, he olivat oireettomia eivätkä olleet saaneet kortikosteroidihoitoa vähintään kahteen viikkoon ennen satunnaistamista.

Rybrevant-valmistetta annettiin 1 400 mg (potilaille, joiden paino oli < 80 kg) tai 1 750 mg (potilaille, joiden paino oli ≥ 80 kg) laskimoon kerran viikossa 4 viikon ajan ja sen jälkeen 1 750 mg:n annoksina (potilaille, joiden paino oli < 80 kg) tai 2 100 mg:n annoksina (potilaille, joiden paino oli ≥ 80 kg) 3 viikon välein viikosta 7 alkaen, kunnes sairaus eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Karboplatiinia annettiin laskimoon 3 viikon välein enimmillään 12 viikkoa pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-ala ollessa 5 mg/ml/min (AUC 5). Pemetreksediä annettiin 500 mg/m²

laskimoon 3 viikon välein, kunnes sairaus eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Satunnaistaminen ositettiin ECOG-toimintakykyluokan (0 tai 1) ja aiempien etäpesäkkeiden aivoissa (kyllä tai ei) mukaan. Karboplatiini- ja pemetreksedihaaraan satunnaistettujen potilaiden, joiden sairauden oli varmistettu edenneen, sallittiin siirtyä Rybrevant-monoterapiaan. Yhteensä 308 tutkittavaa satunnaistettiin (1:1) saamaan Rybrevant-valmistetta yhdistelmänä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa (N = 153) tai karboplatiinia ja pemetreksediä (N = 155). Iän mediaani oli 62 vuotta (vaihteluväli: 27–92 vuotta), ja 39 % tutkittavista oli ≥ 65 -vuotiaita; 58 % oli naisia, 61 % oli aasialaisia ja 36 % oli valkoihoisia. Lähtötilanteen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka oli 0 (35 %) tai 1 (64 %); 58 % ei ollut koskaan tupakoinut; 23 %:lla oli anamneesissa etäpesäkkeitä aivoissa ja 84 %:lla oli alkuvaiheen diagnoosin ajankohtana levinneisyysasteen IV syöpä.

PAPILLON-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemättömyysaika (PFS) sokkoutetulla riippumattomalla keskitetyllä arvioinnilla (BICR) arvioituna. Seuranta-ajan mediaani oli 14,9 (vaihteluväli: 0,3–27,0) kuukautta.

Yhteenvedo tehoa koskevista tuloksista esitetään taulukossa 13.

Taulukko 13 Tehoa koskevat tulokset PAPILLON-tutkimuksessa

	Rybrevant+ karboplatiini+ pemetreksedi (N = 153)	Karboplatiini+ pemetreksedi (N = 155)
Etenemättömyysaika (PFS)^a		
Tapahtumien lukumäärä	84 (55 %)	132 (85 %)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	11,4 (9,8–13,7)	6,7 (5,6–7,3)
Riskitiheyksien suhde (HR) (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,395 (0,29–0,52); p < 0,0001	
Objektiivinen vasteosuus^{a, b}		
Kokonaisvasteosuus (ORR), % (95 %:n luottamusväli)	73 % (65–80 %)	47 % (39–56 %)
Ristitulosuhde (OR) (95 %:n luottamusväli); p-arvo	3,0 (1,8–4,8); p < 0,0001	
Täydellinen vaste	3,9 %	0,7 %
Osittainen vaste	69 %	47 %
Kokonaiselinaika (OS)^c		
Tapahtumien lukumäärä	40	52
Kokonaiselinajan mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	NE (28,3–NE)	28,6 (24,4–NE)
Riskitiheyksien suhde (HR) (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,756 (0,50–1,14); p = 0,1825	

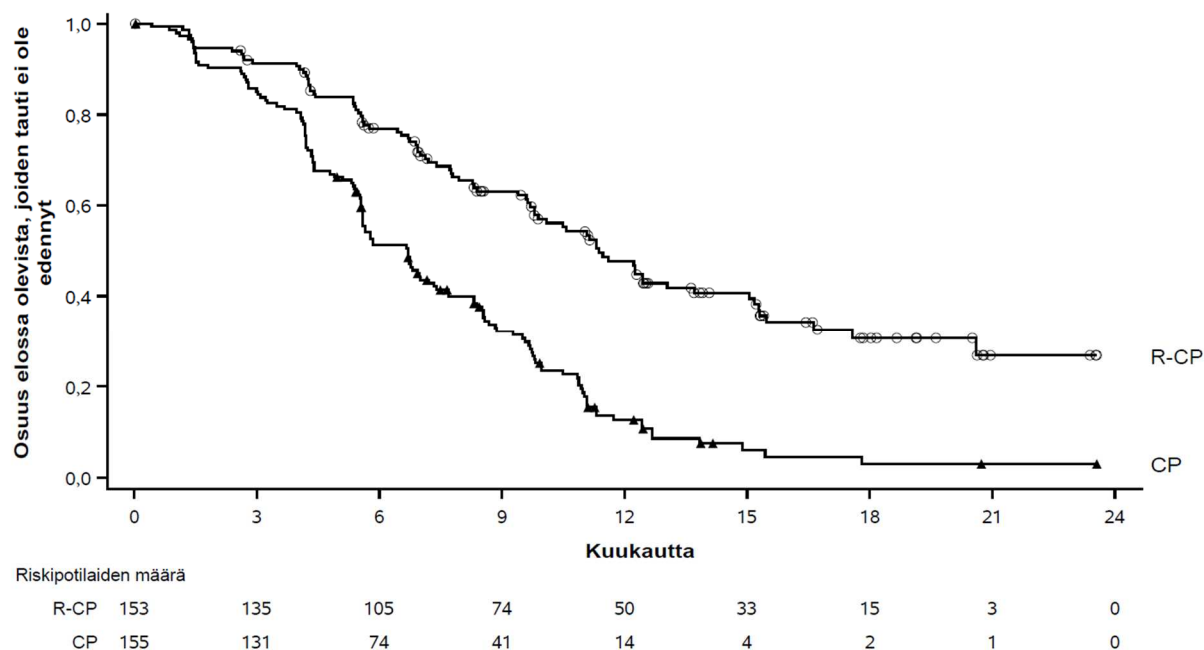
NE = ei arvioitavissa (not estimable)

^a Sokkoutettu riippumaton keskitetty arviointi RECIST v1.1 -kriteerien mukaan

^b Perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

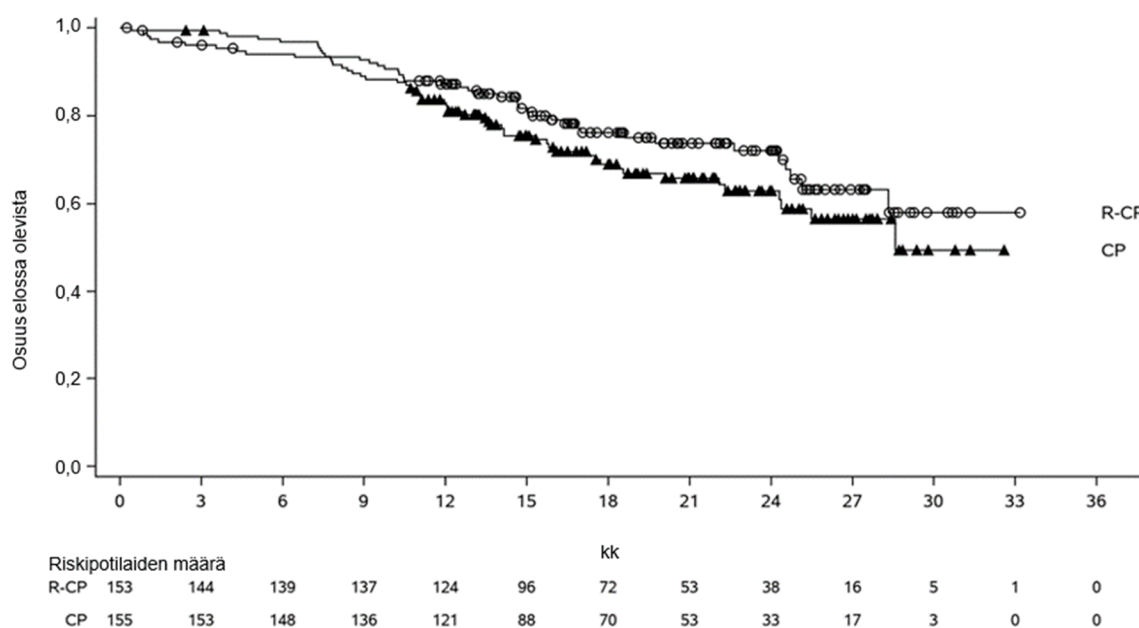
^c Perustuu päivitettyyn kokonaiselinaikaan, kun seuranta-ajan mediaani on 20,9 kuukautta. Kokonaiselinajan analyysiä ei säädetty hoidosta toiseen siirtymisestä (crossover) aiheutuvan mahdollisen sekoittavan vaikutuksen mukaan (78 [50,3 %] potilaista karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmää saaneessa hoitohaarassa, jotka saivat sen jälkeen Rybrevant-monoterapiahoitoa).

Kuva 5 Aiemmin hoitamaton ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden sokkoutettuun riippumattomaan keskitettyyn arviointiin perustuvan etenemättömyysajan Kaplan-Meier-käyrä



Rybrevent-valmisteiden, karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmän hyöty etenemättömyysajan suhteen verrattuna karboplatiiniin ja pemetreksediin oli yhdenmukainen kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä: etäpesäkkeitä aivoissa potilaiden tullessa mukaan tutkimukseen (kyllä tai ei), ikä (< 65 tai ≥ 65), sukupuoli (mies tai nainen), etninen tausta (aasialainen tai muu kuin aasialainen), paino (< 80 kg tai ≥ 80 kg), ECOG-toimintakyky (0 tai 1) ja aiempi tupakointitapa (kyllä tai ei).

Kuva 6 Aiemmin hoitamaton ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinajan Kaplan-Meier-käyrä



Aiemmin hoidettu ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, jossa on eksonin 20 insertiomutaatioita (CHRYSLIS)

CHRYSLIS on avoin, useassa kohortissa tehty monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Rybrevent-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa paikallisesti edennyt 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 polymeraasiketjureaktiomäärityksellä (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, joka ei ollut hyväksyttävissä. Ensisijaisena tehon päätetapahtumana oli tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (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 levinneisyysasteen 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 14.

Taulukko 14 Tehoa koskevat tulokset CHRYSALIS-tutkimuksessa

	Tutkijan arviointi (N=114)
Kokonaisvasteosuus^{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 kokonaisvasteosuus ja vasteen kesto vastasivat sokkoutettua riippumatonta keskitettyä arviointia; kokonaisvasteosuus oli sokkoutetussa riippumattomassa keskitetyssä arvioinnissa 43 % (34–53 %); 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.

Läkkäät

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 pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Rybrevant-monoterapiaa koskevien tietojen perusteella amivantamabin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ($AUC_{1\text{ viikko}}$) lisääntyy suhteellisesti annosalueella 350–1750 mg.

Populaatiofarmakokineettisen mallin simulaatioiden perusteella $AUC_{1\text{ viikko}}$ -arvo oli noin 2,8 kertaa suurempi 2 viikon välein tapahtuvan annostelun viidennen annoksen jälkeen ja 2,6 kertaa suurempi 3 viikon välein tapahtuvan annostelun neljännen annoksen jälkeen. Amivantamabin vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin sekä 3 viikon että 2 viikon välein tapahtuvassa annostelussa viikkoon 13 mennessä, ja systeeminen kertymä oli 1,9-kertainen.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin yksittäisten farmakokineettisten parametrien estimaattien perusteella amivantamabin kokonaisjakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin, %) on 5,12 l (27,8 %) Rybrevant-valmisteen suositellun annoksen annon jälkeen.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin yksittäisten farmakokineettisten parametrien estimaattien perusteella amivantamabin lineaarisen puhdistuman geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin, %) on 0,266 l/vrk (30,4 %) ja lineaariseen puhdistumaan liittyvän terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo on 13,7 vrk (31,9 %).

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Iän perusteella (21–88 vuotta) ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja amivantamabin farmakokinetiikassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Amivantamabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta potilailla, joilla oli lievä ($60 \leq \text{kreatiniinipuhdistuma [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$), kohtalainen ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) tai vaikea ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$) munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vähän tietoja ($n = 1$), mutta siitä ei ole näyttöä, että näiden potilaiden annosta olisi tarpeen muuttaa. Loppuvaiheen munuaissairauden ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) 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 ($[\text{kokonaisbilirubiini}] \leq \text{ULN}$ ja $\text{ASAT} > \text{ULN}$) tai $[\text{ULN} < \text{kokonaisbilirubiini}] \leq 1,5 \times \text{ULN}$) tai kohtalaisen maksan vajaatoiminnan ($1,5 \times \text{ULN} < \text{kokonaisbilirubiini} \leq 3 \times \text{ULN}$ ja ASAT mikä tahansa) seurauksena. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vähän tietoja ($n = 1$), mutta siitä ei ole näyttöä, että näiden potilaiden annosta olisi tarpeen muuttaa. Vaikean maksan vajaatoiminnan ($\text{kokonaisbilirubiini} > 3 \text{ kertaa ULN}$) vaikutusta amivantamabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Pediatriset potilaat

Rybrevant-valmisteen farmakokinetiikkaa pediatriassa potilailla ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten 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 tiineyden 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 alkion istukan vaikeiden kehityspuutosten seurauksena. Sikiöillä esiintyi myös vikoja useiden elinten lihasten kehittämisessä. Ihmisen IgG1:n tiedetään pääsevän istukan läpi. Näin ollen amivantamabi voi mahdollisesti siirtyä äidiltä kehittyvään sikiöön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyleenidiamiinitetraetikkahapon (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 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 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, käyttökuntoon 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 hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmista liuos laskimoinfuusiota varten aseptisella tekniikalla seuraavasti:

Valmistus

- Määritä tarvittava annos ja tarvittava Rybrevant-injektiopullojen määrä potilaan lähtötilanteen painon perusteella (ks. kohta 4.2). Yksi injektiopullo sisältää 350 mg amivantamabia.
- 2 viikon välein tapahtuvassa annossa < 80 kg:n painoisille potilaille annetaan 1 050 mg ja ≥ 80 kg:n painoisille potilaille annetaan 1 400 mg kerran viikossa. Yhteensä annoksia annetaan neljä. Viikosta 5 alkaen annoksia annetaan 2 viikon välein.
- 3 viikon välein tapahtuvassa annossa < 80 kg:n painoisille potilaille annetaan 1 400 mg kerran viikossa. Yhteensä annoksia annetaan neljä. Viikosta 7 alkaen annetaan 1 750 mg 3 viikon välein. ≥ 80 kg:n painoisille potilaille annetaan 1 750 mg kerran viikossa. Yhteensä annoksia annetaan neljä. Viikosta 7 alkaen annetaan 2 100 mg 3 viikon välein.
- 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 injektiopullostani 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 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.
- Suodattimella varustetut antovälineet on esitäytettävä joko 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella tai 0,9-prosenttisellä natriumkloridiliuoksella ennen kunkin Rybrevant-infuusion aloittamista.
- 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: 11. syyskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

▼ Tähän lääkevalmisteseen 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

Rybrevant 1 600 mg injektioneste, liuos

Rybrevant 2 240 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rybrevant 1 600 mg injektioneste, liuos

Yksi ml injektionestettä, liuosta, sisältää 160 mg amivantamabia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo injektionestettä, liuosta, sisältää 1 600 mg amivantamabia.

Rybrevant 2 240 mg injektioneste, liuos

Yksi ml injektionestettä, liuosta, sisältää 160 mg amivantamabia.

Yksi 14 ml:n injektiopullo injektionestettä, liuosta, sisältää 2 240 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 nisäkäsolulinjalla (kiinanhamsterin munasarja [CHO]) rekombinantti-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml liuosta sisältää 0,6 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on väritön tai vaaleankeltainen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rybrevant-valmisteen ihon alle annettava valmistemuoto on tarkoitettu:

- yhdistelmänä latsertinin kanssa edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) ensilinjan hoitoon aikuispotilailla, joilla on epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) eksonin 19 deleetioita tai eksonin 21 L858R-substituutiomutaatioita
- monoterapiana edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuispotilailla, joilla on aktivoivia EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioita, platinapohjaisen hoidon epäonnistumisen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Syöpälääkevalmisteiden käyttöön perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito ihon alle annettavalla Rybrevant-valmistemuodolla ja valvottava sitä.

Ennen Rybrevant-hoidon aloittamista ihon alle annettavalla valmistemuodolla EGFR:n mutaatiostatus täytyy määrittää validoidulla testimenetelmällä kasvainkudos- tai plasmanäytteistä. Jos

plasmanäytteessä ei havaita mutaatiota, on mutaatiot testattava kasvainkudoksesta, jos sitä on saatavilla määrältään ja laadultaan riittävästi, sillä plasmatesteihin liittyy virheellisten negatiivisten tulosten mahdollisuus. Kun EGFR:n mutaatiostatus on varmistettu, testausta ei tarvitse tehdä uudelleen (ks. kohta 5.1).

Ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuoto on annettava terveydenhuollon ammattilaisen toimesta. Terveydenhuollon ammattilaisella pitää olla saatavilla asianmukainen lääketieteellinen tuki mahdollisten valmisteen antamiseen liittyvien reaktioiden hoitoon.

Annostus

Esilääkitys on annettava ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon käytön yhteydessä ilmenevien antoon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi (ks. jäljempänä kohdat ”Annoksen muuttaminen” ja ”Suositellut muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet”).

Ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon suositellut annostukset yhdistelmänä latsertinibin kanssa tai monoterapiana käytettäessä perustuvat painoon ja ne on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1 Suositeltu ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon annostus

Paino lähtötilanteessa*	Suosittelun annos	Annostusaikataulu
Alle 80 kg	1 600 mg	• Viikoittain (yhteensä 4 annosta) viikoilla 1–4 • Joka toinen viikko viikosta 5 alkaen
Vähintään 80 kg	2 240 mg	• Viikoittain (yhteensä 4 annosta) viikoilla 1–4 • Joka toinen viikko viikosta 5 alkaen

* Lähtötilanteen jälkeiset painon muutokset eivät edellytä annosmuutoksia.

Yhdistelmänä latsertinibin kanssa käytettäessä ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuoto on suositeltavaa antaa milloin tahansa latsertinibin jälkeen, kun se annetaan samana päivänä. Ks. suositeltu latsertinibiannostus latsertinibin valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2.

Hoidon kesto

On suositeltavaa, että potilaita hoidetaan ihon alle annettavalla Rybrevant-valmistemuodolla, kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Annoksen väliin jääminen

Jos annos ihon alle annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa jää väliin viikkoina 1–4, se pitää antaa 24 tunnin kuluessa. Jos annos ihon alle annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa jää väliin viikosta 5 alkaen, se pitää antaa 7 päivän kuluessa. Muussa tapauksessa väliin jäänyttä annosta ei pidä antaa, vaan seuraava annos annetaan tavanomaisen annostusaikataulun mukaisesti.

Annoksen muuttaminen

Annostus on keskeytettävä vaikeusasteen 3 tai 4 tasoisten haittavaikutusten ilmetessä, kunnes haittavaikutus 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 2 mukaisesti. Katso myös annosmuutokset tiettyjen haittavaikutusten osalta alla olevasta taulukosta 2.

Latsertinibin kanssa yhdistelmänä käytettäessä ks. tiedot annosmuutoksista latsertinibin valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2.

Taulukko 2 Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten seurauksena

Annos*	Annos 1. keskeytyksen jälkeen haittavaikutuksen vuoksi	Annos 2. keskeytyksen jälkeen haittavaikutuksen vuoksi	Annos 3. keskeytyksen jälkeen haittavaikutuksen vuoksi
1 600 mg	1 050 mg	700 mg	

2 240 mg	1 600 mg	1 050 mg	Hoito ihon alle annettavalla Rybrevant-valmistemuodolla lopetetaan
----------	----------	----------	--

* Annos, jonka yhteydessä haittavaikutus ilmeni

Antoon liittyvät reaktiot

Ihon alle annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa annettaessa pitää antaa esilääkitystä valmisteeseen antoon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi (ks. ”Suositellut muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet”). Injektiot pitää keskeyttää antoon liittyvien reaktioiden ensimmäisten merkkien ilmaantuessa. Muita tukihoitona 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 injektioita ihon alle annettavalla Rybrevant-valmistemuodolla jatketaan. Muut samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet (mukaan lukien deksametasoni [20 mg] tai vastaava) on annettava seuraavan annoksen kohdalla (ks. taulukko 3).
- Toistuva vaikeusasteen 3 tasoinen tai vaikeusasteen 4 tasoinen (hengenvaarallinen): Rybrevant-hoito lopetetaan pysyvästi.

Laskimotromboemboliset tapahtumat käytettäessä samanaikaisesti latsertinibia

Potilaille, jotka saavat ihon alle annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa yhdistelmänä latsertinibin kanssa, pitää hoitoa aloitettaessa antaa estolääkityksenä antikoagulantteja laskimotromboembolisten tapahtumien ennaltaehkäisyyn. Kliinisten hoitosuosituksen mukaisesti potilaille pitää antaa estolääkityksenä joko suun kautta otettavaa suoraa antikoagulanttia tai pienimolekyylisiä hepariinia. K-vitamiiniantagonistien käyttöä ei suositella.

Jos laskimotromboembolisiin tapahtumiin liittyy kliinistä epävakautta (esim. hengitysvajaus tai sydämen toimintahäiriö), hoitoa ei pidä antaa kummallakaan valmisteella ennen kuin potilaan tila on kliinisesti vakaa. Sen jälkeen kummankin lääkevalmisteen käyttöä voidaan jatkaa aiemmalla annoksella. Jos laskimotromboembolisia tapahtumia ilmenee uudelleen asianmukaisesta hyytymisenestohoidosta huolimatta, Rybrevant-hoito on lopetettava. Latsertinibihoitoa voidaan jatkaa aiemmalla annoksella (ks. kohta 4.4).

Ihon ja kynsien reaktiot

Iho ja kynsireaktioiden riskin ja vaikeusasteen vähentämiseksi Rybrevant-hoitoa saavilla potilailla suositellaan estohoitoa suun kautta otettavilla ja paikallisesti käytettävillä antibiooteilla. Kasvoinhin ja koko kehoon (päänahkaa lukuun ottamatta) suositellaan käyttämään ei-komedogeenista kosteusvoidetta (mieluiten keramidipohjainen tai muu ihoa pitkäkestoisesti kosteuttava koostumus, joka ei sisällä kuivattavia ainesosia), ja käsien ja jalkaterien pesemiseen suositellaan myös klooriheksidiiniliuosta. Potilaita on neuvottava rajoittamaan altistumista auringolle Rybrevant-hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan sen jälkeen. Ks. kohdasta 4.4 lisätietoja ihon ja kynsien reaktioiden estohoidosta.

Jos potilaalle kehittyy vaikeusasteen 1–2 tasoinen ihon tai kynsien reaktio, tukihoito on aloitettava kliinisen tarpeen mukaan. Jos ilmenee pitkittynyt vaikeusasteen 2 ihottuma, joka ei lievyt 2 viikossa, annoksen pienentäminen on harkittava (ks. taulukko 2). Jos potilaalle kehittyy vaikeusasteen 3 tasoinen ihon tai kynsien reaktio, tukihoito on aloitettava kliinisen tarpeen mukaan ja ihon alle annettavalla Rybrevant-valmistemuodolla annettavan hoidon keskeyttäminen on harkittava haittavaikutuksen lievittymiseen saakka. Kun ihon tai kynsien reaktio on lievittynyt $\leq$ vaikeusasteen 2 tasoiseksi, hoitoa ihon alle annettavalla Rybrevant-valmistemuodolla 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 hoito ihon alle annettavalla Rybrevant-valmistemuodolla pitää keskeyttää.

Jos potilaalla varmistuu interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltainen hättävähäikutus (esim. pneumoniitti), Rybrevant-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Suosittelut muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet

Ennen aloitusannosta (viikko 1, päivä 1) on annettava antihistamiineja, antipyreettejä ja glukokortikoideja antoon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi (ks. taulukko 3). Myöhempiä annoksia varten on tarpeen antaa antihistamiineja ja antipyreettejä. Myös glukokortikoidien käyttö pitää aloittaa uudelleen hoidon oltua pitkään keskeytettynä. Antiemeettejä on annettava tarpeen mukaan.

Taulukko 3 Esilääkitysten annostusaikataulu

Esilääkitys	Annos	Antoreitti	Suosittelu annostusikkuna ennen ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon antoa
Antihistamiini*	Difenhydramiini (25–50 mg) tai vastaava	Laskimoon	15–30 minuuttia
		Suun kautta	30–60 minuuttia
Antipyreetti*	Parasetamoli/asetaminofeeni (650 – 1 000 mg) tai vastaava	Laskimoon	15–30 minuuttia
		Suun kautta	30–60 minuuttia
Glukokortikoidi†	Deksametasoni (20 mg) tai vastaava	Laskimoon	45–60 minuuttia
		Suun kautta	Vähintään 60 minuuttia
Glukokortikoidi‡	Deksametasoni (10 mg) tai vastaava	Laskimoon	45–60 minuuttia
		Suun kautta	60–90 minuuttia

* Tarvitaan kaikilla annoksilla.

† Tarvitaan alkuannoksen yhteydessä (viikko 1, päivä 1) tai antoon liittyvän reaktion ilmetessä seuraavan annoksen yhteydessä.

‡ Valinnainen myöhempien annosten yhteydessä.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää amivantamabia pediatrialle 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 potilailla, 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 hättävähäikutusten 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 potilailla, 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 hättävähäikutusten varalta muuttaen annosta edellä esitettyjen suositusten mukaisesti.

Antotapa

Rybrevant-injektioneste, liuos, on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan ihon alle.

Ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuoto ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon, vaan sitä saa antaa vain injektiona ihon alle käyttämällä mainittuja annoksia. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

Injisoi tarvittava tilavuus ihon alle annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa vatsan ihonalaiskudokseen noin 5 minuutin kestoisena injektiona. Ei saa antaa muualle kehoon, sillä siitä ei ole tietoja saatavissa.

Jos injektioista aiheutuu potilaalle kipua, tauota injektio tai hidasta antonopeutta. Jos injektion tauottaminen tai antonopeuden hidastaminen eivät lievitä kipua, loput annoksesta voidaan antaa toiseen injektiokohtaan vatsan toiselle puolelle.

Jos valmiste annetaan ihonalaiseen antoon tarkoitetuilla infuusiovälineillä, varmista, että infuusiovälineiden kautta annetaan täysi annos. Jäljelle jäävä lääkevalmiste voidaan huuhdella letkusta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella.

Ei saa injisoida tatuointeihin eikä arpiin eikä alueille, joissa ihossa on punoitusta, mustelma, aristusta tai kovettuma tai joissa iho ei ole ehjä; injektio on annettava vähintään 5 cm:n etäisyydelle navasta. Peräkkäisten injektioiden yhteydessä on vaihdeltava injektiokohtaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Antoon liittyvät reaktiot

Antoon liittyviä reaktioita on ilmennyt ihon alle annettavalla Rybrevant-valmistemuodolla hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Ennen ensimmäistä injektiota (viikko 1, päivä 1) on annettava antihistamiineja, antipyreettejä ja glukokortikoideja antoon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi. Myöhempiä annoksia varten on annettava antihistamiineja ja antipyreettejä.

Potilasta on hoidettava ympäristössä, jossa on asianmukainen lääketieteellinen tuki antoon liittyvien reaktioiden hoitamiseksi. Jos potilaalla ilmenee merkkejä minkä tahansa asteisesta injektion antoon liittyvästä reaktiosta ja injektiota ollaan vielä antamassa, anto on heti keskeytettävä. Injektion jälkeen annettavia lääkevalmisteita on annettava kliinisen tarpeen mukaisesti. Oireiden lievittyä injektiota tulee jatkaa. Vaikeusasteen 4 tai toistuvien vaikeusasteen 3 tasoisten antoon liittyvien reaktioiden ilmetessä Rybrevant-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia haittavaikutuksia (esim. pneumoniitti), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia, 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).

Laskimotromboemboliset tapahtumat (VTE) käytettäessä samanaikaisesti latsertinibia

Laskimotromboembolisia tapahtumia, joita olivat mm. syvä laskimotukos ja keuhkoembolia, raportoitiin potilailla, jotka saivat amivantamabia yhdistelmänä latsertinibin kanssa (ks. kohta 4.8). Laskimoon annettavan amivantamabilääkemuodon yhteydessä havaittiin kuolemaan johtaneita tapahtumia.

Kliinisten hoitosuositusten mukaisesti potilaille pitää antaa estolääkityksenä joko suun kautta otettavaa suoraa antikoagulanttia tai pienimolekyylisiä hepariinia. K-vitamiiniantagonistien käyttöä ei suositella.

Potilaita pitää seurata laskimotromboembolisten tapahtumien oireiden ja löydösten varalta. Potilaille, joilla ilmenee laskimotromboembolisia tapahtumia, on annettava hyyttymisenestohoidosta kliinisen tarpeen mukaan. Jos laskimotromboembolisiin tapahtumiin liittyy kliinistä epävakautta, hoito pitää keskeyttää, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Sen jälkeen kummankin lääkevalmisteen käyttöä voidaan jatkaa aiemmalla annoksella.

Jos laskimotromboembolisia tapahtumia ilmenee uudelleen asianmukaisesta hyyttymisenestohoidosta huolimatta, Rybrevant-hoito pitää lopettaa. Latsertinibihoitoa voidaan jatkaa aiemmalla annoksella (ks. kohta 4.2).

Ihon ja kynsien reaktiot

Ihottumaa (mukaan lukien aknea muistuttava ihottuma), kutinaa, ihon kuivumista ja ihon haavaumia 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. Ihottuman varalta suositellaan ennalta ehkäiseviä toimia. Ne käsittävät hoidon alussa estohoidon jollakin suun kautta otettavalla antibiootilla (esim. 100 mg doksisykliiniä tai minosykliiniä kaksi kertaa päivässä) päivästä 1 alkaen 12 ensimmäisen hoitoviikon ajan sekä päänahan paikallishoidon antibioottivoiteella (esim. 1 % klindamysiini) suun kautta otettavan antibiootihoidon päättymisen jälkeen seuraavien 9 kuukauden ajan. Kasvoihin ja koko kehoon (päänahkaa lukuun ottamatta) suositellaan ei-komedogeenista kosteusvoidetta (mieluiten keramidipohjainen tai muu ihoa pitkäkestoisesti kosteuttava koostumus, joka ei sisällä kuivattavia ainesosia), ja käsien ja jalkaterien pesemiseen suositellaan klooriheksidiiniliuosta päivästä 1 alkaen. Näitä toimia suositellaan jatkamaan koko hoidon ajan.

Hoidon alussa on suositeltavaa olla valmiina lääkemääräykset paikallisesti käytettäviä ja/tai suun kautta otettavia antibiootteja sekä paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja varten, jotta estohoidosta huolimatta mahdollisesti kehittyvä ihottuma voidaan hoitaa viiveettä. Jos ihoreaktioita kehittyi, hoitona on annettava tukihoitoa, 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 ilmiäisy tai jakautuminen tai joka ei kohennu 2 viikon sisällä, hänet on lähetettävä viipymättä ihotautilääkärin arvioon. Rybrevant-valmisteen annosta on pienennettävä tai 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” (ks. kohta 6.6).

Polysorbaattipitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,6 mg polysorbaatti 80:tä per ml, mikä vastaa 6 mg:aa per 10 ml:n injektiopullo tai 8,4 mg:aa per 14 ml:n injektiopullo. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa yliherkkyyssreaktioita.

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. Amivantamabilla on korkea affiniteetti EGFR:n ja MET:n spesifisiin epitoppeihin, 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 alkion/sikiön heikentyneen kehityksen, alkioiden kuolleisuuden ja tiineyden 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 ihmisillä äidinmaitoon. Ihmisen IgG-vasta-aineiden tiedetään erittyvän äidinmaitoon muutaman ensimmäisen päivän ajan synnytyksestä, ja pitoisuudet laskevat pieniksi nopeasti. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois tällä lyhyellä jaksolla heti synnytyksen jälkeen, vaikka IgG-vasta-aineet todennäköisesti hajoavat imeytymättä imetetyt lapsen ruoansulatuskanavassa. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö amivantamabihoidosta, ottaen huomioon imetyksen 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

Rybrevant-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

Rybrevant-hoito monoterapiana

Laskimoon annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa monoterapiana käytettynä koskevassa tietoaaineistossa (N = 380) 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 Rybrevant-hoidon haittavaikutusten takia. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat infuusioon liittyvä reaktio (1,1 %), interstitiaalinen keuhkosairaus (0,5 %) ja kynsitoksisuus (0,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 4 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, joita on ilmennyt Rybrevant-valmistetta monoterapiana saaneilla potilailla.

Tiedot edustavat altistusta, kun laskimoon annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa annettiin 380 potilaalle, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, 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 4 Rybrevant-valmistetta monoterapiana saaneilla potilailla ilmenneet haittavaikutukset (N = 380)

Elinjärjestelmä Haittavaikutus	Esiintymistiheys- luokka	Mikä tahansa vaikeusaste (%)	Vaikeusasteet 3–4 (%)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hypoalbuminemia* (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*	Hyvin yleinen	13	0,3 [†]
Silmät			
Näön heikentyminen*	Yleinen	3	0
Silmäripsien kasvu*		1	0
Muut silmien häiriöt*		6	0
Keratiitti	Melko harvinainen	0,5	0
Uveiitti		0,3	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Interstitiaalinen keuhkosairaus*	Yleinen	3	0,5 [†]

Ruoansulatuselimistö			
Ripuli	Hyvin yleinen	11	2 [†]
Stomatiitti*		24	0,5 [†]
Pahoinvointi		23	0,5 [†]
Ummetus		23	0
Oksentelu		12	0,5 [†]
Vatsakipu*	Yleinen	9	0,8 [†]
Peräpukamat		3,7	0
Maksa ja sappi			
Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu	Hyvin yleinen	15	2
Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu		13	1
Veren alkalisen fosfataasin nousu		12	0,5 [†]
Iho ja ihonalainen kudος			
Ihottuma*	Hyvin yleinen	76	3 [†]
Kynsitoksisuus*		47	2 [†]
Ihon kuivuminen*		19	0
Kutina		18	0
Ihon haavauma	Melko harvinainen	0,8	0
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi		0,3	0,3 [†]
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Lihaskipu	Hyvin yleinen	11	0,3 [†]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Edeema*	Hyvin yleinen	26	0,8 [†]
Väsymys/uupumus*		26	0,8 [†]
Kuume		11	0
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Infuusioon liittyvä reaktio	Hyvin yleinen	67	2

* Yhdistetyt termit

† Vain vaikeusasteen 3 tapahtumia

Rybrevant yhdistelmänä latsertinibin kanssa

Ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon turvallisuusprofiili oli kaiken kaikkiaan yhdenmukainen laskimoon annettavan Rybrevant-valmistemuodon varmistetun turvallisuusprofiilin kanssa; antoon liittyvien reaktioiden ja laskimotromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuuden havaittiin olevan ihon alle annettavan valmistemuodon yhteydessä vähäisempi kuin laskimoon annettavan valmistemuodon yhteydessä.

Rybrevant-valmisteen (joko laskimoon tai ihon alle annettava valmistemuoto) ja latsertinibin yhdistelmää koskevassa tietoaaineistossa (N = 752) yleisimmät minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutukset (≥ 20 %:lla potilaista) olivat ihottuma (87 %), kynsitoksisuus (67 %), hypoalbuminemia (48 %), maksatoksisuus (43 %), stomatiitti (43 %), edeema (42 %), väsymys/uupumus (35 %), parestesiat (29 %), ummetus (26 %), ripuli (26 %), ihon kuivuminen (25 %), ruokahalun heikkeneminen (24 %), pahoinvointi (24 %) ja kutina (23 %).

Laskimoon ja ihon alle annettavien valmistemuotojen välillä, kun niitä annettiin yhdistelmänä latsertinibin kanssa, havaittiin kliinisesti oleellisia eroja antoon liittyvien reaktioiden (laskimoon annettaessa 63 % vs. ihon alle annettaessa 14 %) ja laskimotromboembolisten tapahtumien (laskimoon annettaessa 37 % vs. ihon alle annettaessa 11 %) suhteen.

Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 14 %:lla ihon alle annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa yhdistelmänä latsertinibin kanssa saaneista potilaista, mukaan lukien interstitiaalista keuhkosairautta (4,2 %), laskimotromboembolisia tapahtumia (2,7 %), maksatoksisuutta (2,1 %) ja väsymystä/uupumusta (1,5 %). Seitsemän prosenttia potilaista lopetti hoidon ihon alle annettavalla Rybrevant-valmistemuodolla haittavaikutusten vuoksi. Potilailla, jotka saivat hoitoa ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmällä, yleisimmät minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutukset (≥ 1 %:lla potilaista), jotka johtivat ihon alle annettavalla Rybrevant-

valmistemuodolla annetun hoidon lopettamiseen, olivat interstitiaalinen keuhkosairaus (3,6 %) ja ihottuma (1,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 5 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, joita ilmeni Rybrevant-valmisteen (joko laskimoon tai ihon alle annettavan valmistemuodon) ja latsertinibin yhdistelmää saaneilla potilailla.

Jäljempänä olevat turvallisuustiedot edustavat altistusta Rybrevant-valmisteen (joko laskimoon tai ihon alle annettava valmistemuoto) ja latsertinibin yhdistelmälle 752 potilaalla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, mukaan lukien 421 potilasta MARIPOSA-tutkimuksessa, 125 potilasta PALOMA-2-tutkimuksen kohorteissa 1 ja 6 sekä 206 potilasta PALOMA-3-tutkimuksen ihon alle annettavaa hoitoa koskeneessa hoitohaarassa. Potilaat saivat Rybrevant-valmistetta (joko laskimoon tai ihon alle annettavaa valmistemuotoa), kunnes sairaus eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Hoidon keston mediaani koko amivantamabiryhmässä (sekä laskimoon että ihon alle annettavaa valmistemuotoa saaneilla) oli 9,9 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–31,4 kuukautta). Ihon alle annettavalla valmistemuodolla annetun hoidon keston mediaani oli 5,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–13,2 kuukautta), kun taas laskimoon annettavalla valmistemuodolla annetun hoidon keston mediaani oli 18,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–31,4 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).

Taulukko 5 Rybrevant-valmistetta (joko laskimoon tai ihon alle annettavaa valmistemuotoa) yhdistelmänä latsertinibin kanssa saaneilla potilailla ilmenneet haittavaikutukset (N = 752)

Elinjärjestelmä Haittavaikutus	Esiintymistiheys- luokka	Mikä tahansa vaikeusaste (%)	Vaikeus- asteet 3–4 (%)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hypoalbuminemia*	Hyvin yleinen	48	4,5
Ruokahalun heikkeneminen		24	0,8
Hypokalsemia		19	1,2
Hypokalemia		13	2,7
Hypomagnesemia	Yleinen	6	0
Hermosto			
Parestesiat*, ^a	Hyvin yleinen	29	1,3
Huimaus*		12	0
Silmät			
Muut silmien häiriöt*	Hyvin yleinen	19	0,5
Näön heikentyminen*	Yleinen	3,6	0
Keratiitti		1,7	0,3
Silmäripsien kasvaminen*		1,7	0
Verisuonisto			
Laskimotromboembolia			
Amivantamabi laskimoon*, ^b	Hyvin yleinen	37	11
Amivantamabi ihon alle*, ^c	Hyvin yleinen	11	0,9
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Interstitiaalinen keuhkosairaus*	Yleinen	3,6	1,7
Ruoansulatuselimistö			
Stomatiitti*	Hyvin yleinen	43	2,0
Ummetus		26	0

Ripuli		26	1,7
Pahoinvointi		24	0,8
Oksentelu		15	0,5
Vatsakipu*		10	0,1
Peräpukamat		8	0,1
Maksa ja sappi			
Maksatoksisuus*	Hyvin yleinen	43	7
Iho ja ihonalainen kudος			
Ihottuma*	Hyvin yleinen	87	23
Kynsitoksisuus*		67	8
Ihon kuivuminen*		25	0,7
Kutina		23	0,3
Ihon haavauma	Yleinen	3,9	0,5
Käsi-jalkaoireyhtymä		3,9	0,1
Urtikaria		1,6	0
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Lihaskipu	Hyvin yleinen	15	0,5
Lihaskouristukset		13	0,4
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Edeema*	Hyvin yleinen	42	2,7
Väsymys/uupumus*		35	3,5
Kuume		11	0
Injektiokohdan reaktiot*, c, d	Yleinen	8	0
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Infuusioon/antoon liittyvät reaktiot			
Amivantamabi laskimoon ^{b, e}	Hyvin yleinen	63	6
Amivantamabi ihon alle ^{c, f}	Hyvin yleinen	14	0,3

* Yhdistetyt termit.

^a Koskee vain latsertinibia.

^b Esiintymistiheys perustuu vain laskimoon annettavalla amivantamabilla tehtyyn tutkimukseen (MARIPOSA [N = 421]).

^c Esiintymistiheys perustuu vain ihon alle annettavalla amivantamabilla tehtyihin tutkimuksiin (PALOMA-2-tutkimuksen kohortit 1 ja 6 [N = 125] ja PALOMA-3-tutkimuksen ihon alle annettavaa valmistemuotoa saanut hoitoaara [N = 206]).

^d Injektiokohdan reaktiot ovat paikallisia oireita ja löydöksiä, jotka liittyvät antotapaan ihon alle.

^e Infuusioon liittyvät reaktiot ovat systeemisiä oireita ja löydöksiä, jotka liittyvät laskimoon annettuun amivantamabi-infuusioon.

^f Antoon liittyvät reaktiot ovat systeemisiä oireita ja löydöksiä, jotka liittyvät amivantamabin antamiseen ihon alle.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Antoon liittyvät reaktiot

Antoon liittyviä reaktioita ilmeni kaiken kaikkiaan 14 %:lle potilaista, jotka saivat hoitoa ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmällä. PALOMA-3-tutkimuksessa antoon liittyviä reaktioita raportoitiin 13 %:lla potilaista, jotka saivat hoitoa ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmällä, verrattuna 66 %:iin potilaista, jotka saivat hoitoa laskimoon annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmällä. Yleisimmät antoon liittyvien reaktioiden oireet ja löydökset olivat mm. hengenahdistus, punoitus, kuume, vilunväristykset, pahoinvointi ja epämukavuuden tunne rintakehässä. Ensimmäisten antoon liittyvien reaktioiden ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,1 tuntia (vaihteluväli: 0,0–176,5 tuntia). Useimmat antoon liittyvistä reaktioista (98 %) olivat vaikeusasteen 1 tai 2 taseisia.

Injektiokohdan reaktiot

Injektiokohdan reaktioita ilmaantui kaiken kaikkiaan 8 %:lle potilaista, jotka saivat hoitoa ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmällä. Kaikki injektiokohdan reaktiot olivat vaikeusasteen 1–2 taseisia. Yleisin injektiokohdan reaktioiden oire oli eryteema.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia haittavaikutuksia on raportoitu amivantamabin sekä muiden EGFR:n estäjien käytön yhteydessä. Interstitiaalista keuhkosairautta raportoitiin 3,6 %:lla potilaista, jotka saivat hoitoa Rybrevant-valmisteen (joko laskimoon tai ihon alle annettavan valmistemuodon) ja latsertinibin yhdistelmällä, mukaan lukien kaksi (0,3 %) kuolemaan johtanutta tapausta. Potilaat, joilla oli anamneesissa interstitiaalinen keuhkosairaus, mukaan lukien lääkkeestä aiheutunut interstitiaalinen keuhkosairaus tai sädepneumoniitti, suljettiin pois PALOMA-2- ja PALOMA-3-tutkimuksista.

Laskimotromboemboliset (VTE) tapahtumat käytettäessä samanaikaisesti latsertinibia

Laskimotromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien syviä laskimotukoksia (SLT) ja keuhkoembolioita (PE), raportoitiin 11 %:lla potilaista, jotka saivat ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmää PALOMA-2- ja PALOMA-3-tutkimuksissa. Useimmat tapauksista olivat asteen 1 tai 2 tapahtumia, ja asteen 3 tapahtumia ilmeni kolmella (0,9 %) potilaalla. Lisäksi näistä 331 potilaasta, jotka saivat ihon alle annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa, 269 potilasta (81 %) käytti antikoagulantteja (suoraa oraalista antikoagulanttia tai pienimolekyylisiä hepariinia) profylaktisesti tutkimushoidon neljän ensimmäisen kuukauden aikana. PALOMA-3-tutkimuksessa laskimotromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuus ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmällä hoitoa saaneilla potilailla oli 9 % verrattuna 13 %:iin laskimoon annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmällä annettavassa hoidossa; antikoagulanttien profylaktinen käyttö oli yhtä yleistä kummassakin hoitohaarassa (80 % valmistetta ihon alle saaneessa hoitohaarassa vs. 81 % valmistetta laskimoon saaneessa hoitohaarassa). Potilailla, jotka eivät saaneet antikoagulantteja profylaktisesti, laskimotromboembolisten tapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmällä annettavassa hoidossa 17 %, jolloin kaikki laskimotromboemboliset tapahtumat raportoitiin asteen 1–2 tasoisina; vakavia laskimotromboembolisia tapahtumia raportoitiin 4,8 %:lla näistä potilaista. Kokonaisilmaantuvuus oli 23 % potilailla, jotka saivat laskimoon annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa yhdistelmänä latsertinibin kanssa; tällöin asteen 3 laskimotromboembolisia tapahtumia raportoitiin 10 %:lla ja vakavia laskimotromboembolisia tapahtumia raportoitiin 8 %:lla näistä potilaista.

Ihon ja kynsien reaktiot

Ihottumaa (mukaan lukien aknea muistuttava ihottuma), kutinaa ja ihon kuivumista on ilmennyt potilailla, joita hoidettiin Rybrevant-valmisteen (joko laskimoon tai ihon alle annettava valmistemuoto) ja latsertinibin yhdistelmällä. Ihottumaa ilmeni 87 %:lla potilaista, ja Rybrevant-hoidon lopettamiseen se johti 0,7 %:lla potilaista. Tapauksista useimmat olivat vaikeusasteen 1 tai 2 tasoisia. Vaikeusasteen 3 tasoisia reaktioita ilmeni 23 %:lla potilaista, ja vaikeusasteen 4 reaktioita ilmeni 0,1 %:lla potilaista.

Potilailla, jotka saivat hoitona Rybrevant-valmisteen ja latsertinibin yhdistelmää, tehtiin vaiheen 2 tutkimus estohoidon käytön arvioimiseksi. Estohoito käsitti suun kautta otettavan antibiootin, päänahkaan paikallisesti käytettävän antibiootin, kosteusvoiteen kasvoihin ja koko kehoon (päänahkaa lukuun ottamatta) ja antiseptisen aineen käsiin ja jalkateriin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Asteen ≥ 2 dermatologisten haittavaikutusten ilmaantuvuuden osoitettiin vähentyneen ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana verrattuna tavanomaiseen kliinisessä hoitokäytännössä käytettävään dermatologiseen hoitoon (38,6 % vs. 76,5 %, $p < 0,0001$). Lisäksi päänahkaan liittyvät asteen ≥ 2 haittavaikutukset vähenivät ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana (8,6 % vs. 29,4 %), ja myös annosta pienennettiin (7,1 % vs. 19,1 %), hoito keskeytettiin (15,7 % vs. 33,8 %) ja hoito lopetettiin (1,4 % vs. 4,4 %) dermatologisten haittavaikutusten vuoksi harvemmin.

Silmien häiriöt

Silmien häiriöitä, mukaan lukien keratiitti (1,7 %), ilmeni potilailla, joita hoidettiin Rybrevant-valmisteella (joko laskimoon tai ihon alle annettavalla valmistemuodolla). Muita raportoituja haittavaikutuksia olivat silmäripsien kasvaminen, näön heikentyminen ja muut silmien häiriöt.

Erityisryhmät

Läkkäät

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon yliannoksesta ei ole tietoja, eikä yliannostukseen 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 lievittynyt tai hävinnyt.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FX18.

Ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuoto sisältää rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (rHuPH20). rHuPH20 vaikuttaa paikallisesti ja ohimenevästi hajottamalla hyaluronaania (HA, kaikkialla elimistössä luontaisesti esiintyvä glykoaminoglykaani) ihonalaistilan solunulkoisessa matriksissa siten, että se katkaisee sidoksen hyaluronaanin muodostavien kahden sokerin (N-asetyyli-glukosamiinin ja glukuronihapon) välillä.

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 mutaatioita, kuten eksonin 19 deleetioita, eksonin 21 L858R-substituutioita ja 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 mahdollistaa myös hoidon kohdentamisen näihin soluihin immuuniefektorisoluvälitteisesti, jolloin luonnolliset tappajasolut ja makrofagit voivat tuhota kasvainsoluja vasta-aineriippuvaisen solutoksisuuden (ADCC) ja trogositosisin kautta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon ensimmäisen täyden annoksen jälkeen seerumin EGFR:n ja MET:n keskimääräiset pitoisuudet pienenevät kaikkien tutkittujen annosten osalta merkittävästi ja ne pysyvät pieninä hoidon ajan.

Albumiini

Ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuoto 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 kokemus ihon alle annettavalla Rybrevant-valmistemuodolla

Ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon teho potilailla, joilla on EGFR-mutaatiopositiivinen paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, perustuu PALOMA-3-non-inferioriteettitutkimuksessa todettuun vähintään samanveroiseen (non-inferior) farmakokineettiseen altistukseen kuin laskimoon annettavalla amivantamabilla (ks. kohta 5.2). Tutkimus osoitti, että teho on vähintään samanveroinen (non-inferior) annettaessa amivantamabia ihon alle tai laskimoon yhdistelmänä latsertibinin kanssa potilaille, joilla on EGFR-mutaatiopositiivinen paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä ja joiden sairaus on edennyt osimertinibihoidon ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen.

Kliininen kokemus laskimoon annettavalla Rybrevant-valmistemuodolla

Aiemmin hoitamaton ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, jossa on EGFR:n eksonin 19 deleetioita tai eksonin 21 L858R-substituutiomutaatioita (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) on satunnaistettu, avoin, aktiivikontrolloitu, vaiheen 3 monikeskustutkimus, jossa arvioidaan laskimoon annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmähoitoon tehoa ja turvallisuutta verrattuna osimertinibimonoterapiaan, kun niitä käytetään ensilinjan hoitona potilaille, joilla on EGFR-mutaatiopositiivinen, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, joka ei ole hoidettavissa kuratiivisella hoidolla. Edellytyksenä oli, että potilasnäytteistä oli paikallisessa testauksessa tunnistettu jompikumpi kahdesta yleisestä EGFR-mutaatiosta (eksonin 19 deleetio tai eksonin 21 L858R-substituutiomutaatio). Kaikkien potilaiden kasvainkudosnäytteet (94 %) ja/tai plasmanäytteet (6 %) testattiin paikallisesti EGFR-geenin mutaatiostatuksen (eksonin 19 deleetio ja/tai eksonin 21 L858R-substituutiomutaatio) määrittämiseksi käyttämällä polymeerasiketjureaktiota (PCR, polymerase chain reaction) 65 %:lla ja uuden sukupolven sekvensointia (NGS, next generation sequencing) 35 %:lla potilaista.

Yhteensä 1 074 potilasta satunnaistettiin (2:2:1) saamaan laskimoon annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmähoitoa, osimertinibimonoterapiaa tai latsertinibimonoterapiaa, kunnes sairaus etenee tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä. Laskimoon annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa annettiin laskimoon 1 050 mg (alle 80 kg painaville potilaille) tai 1 400 mg (vähintään 80 kg painaville potilaille) kerran viikossa 4 viikon ajan ja sen jälkeen joka toinen viikko viikosta 5 alkaen. Latsertinibia annettiin 240 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Osimertinibia annettiin 80 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Satunnaistaminen ositettiin EGFR-mutaatiotyyppin (eksonin 19 deleetio tai eksonin 21 L858R), etnisen taustan (aasialainen tai muu kuin aasialainen) ja aiempien aivoetäpesäkkeiden (kyllä tai ei) mukaan.

Lähtötilanteen demografiset tiedot ja sairauden ominaisuudet olivat samankaltaiset eri hoitohaaroissa. Iän mediaani oli 63 vuotta (vaihteluväli: 25–88 vuotta), 45 % potilaista oli ≥ 65-vuotiaita, 62 % oli naisia ja 59 % oli aasialaisia ja 38 % valkoihoisia. Lähtötilanteen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka oli 0 (34 %) tai 1 (66 %), 69 % potilaista ei ollut koskaan tupakoinut, 41 %:lla oli aiemmin ollut aivoetäpesäkkeitä ja 90 %:lla todettiin alkuperäisen diagnosoinnin yhteydessä levinneisyysasteen IV syöpä. EGFR-mutaatioista 60 % oli eksonin 19 deleetioita ja 40 % eksonin 21 L858R-substituutiomutaatioita.

Laskimoon annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmän käytössä todettiin sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioinnin (BICR) perusteella tilastollisesti merkitsevä etenemättömyysajan piteneminen.

Kokonaiselinajan loppuanalyysissä todettiin kokonaiselinajan tilastollisesti merkitsevä piteneminen laskimoon annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmän käytössä osimertinibiin verrattuna (ks. taulukko 6 ja kuva 2).

Taulukko 6 Tehoa koskevat tulokset MARIPOSA-tutkimuksesta

	Laskimoon annettava Rybrevant- valmistemuoto + latsertinibi (N = 429)	Osimertinibi (N = 429)
Etenemättömyysaika (PFS)^a		
Tapahtumien lukumäärä	192 (45 %)	252 (59 %)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	23,7 (19,1–27,7)	16,6 (14,8–18,5)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,70 (0,58–0,85); p = 0,0002	
Kokonaiselinaika (OS)		
Tapahtumien lukumäärä	173 (40 %)	217 (51 %)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	NE (42,9–NE)	36,7 (33,4–41,0)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,75 (0,61–0,92); p = 0,0048	
Objektiivinen hoitovaste (ORR)^{a, b}		
ORR, % (95 %:n luottamusväli)	80 % (76–84 %)	77 % (72–81 %)
Vasteen kesto (DOR)^{a, b}		
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kuukautta	25,8 (20,3–33,9)	18,1 (14,8–20,1)

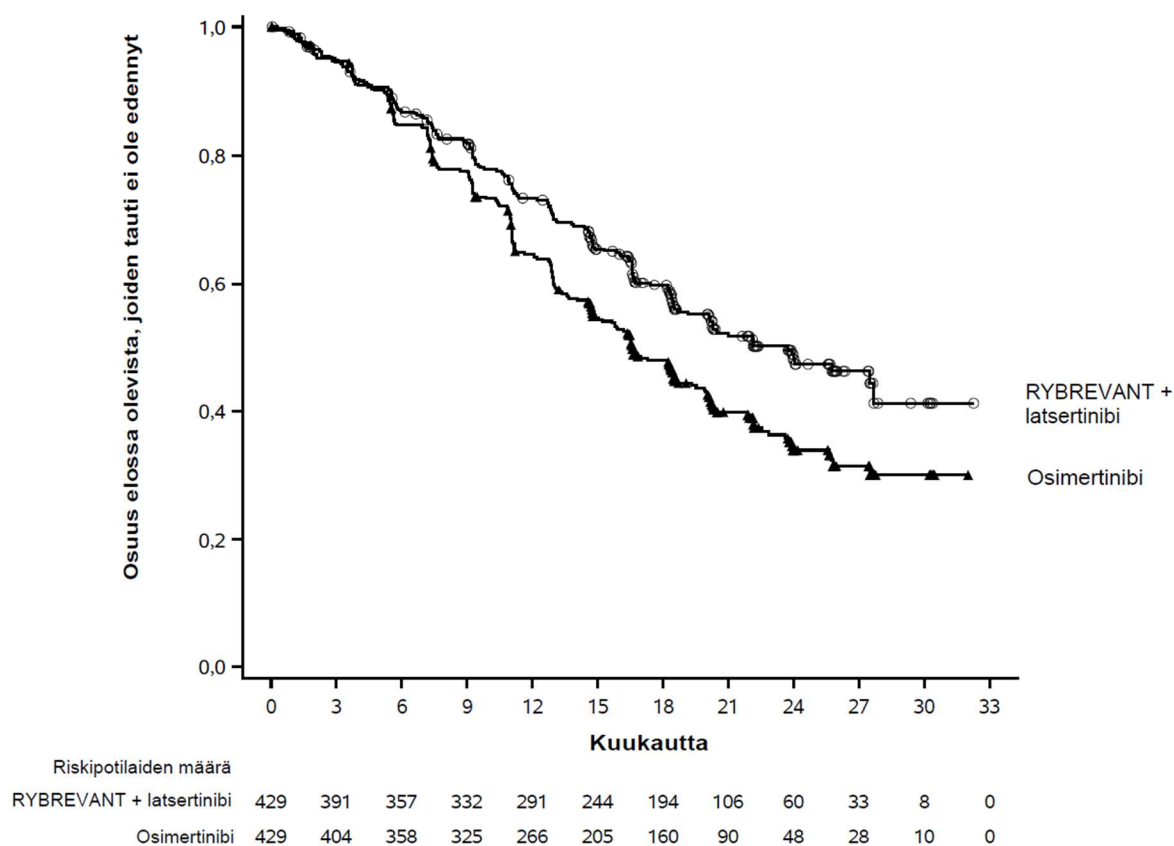
PFS = Progression-free survival; OS = Overall survival; ORR = Objective response rate; DOR = Duration of response; NE = ei arvioitavissa (not estimable).

Etenemättömyysaika koskevien tietojen tiedonkeruun päättymispäivä oli 11.8.2023 ja seurannan mediaani oli 22,0 kuukautta. Vasteen kesto ja objektiivista hoitovastetta koskevien tietojen tiedonkeruun päättymispäivä oli 13.5.2024 ja seurannan mediaani oli 31,3 kuukautta. Kokonaiselinaikaa koskevien tietojen tiedonkeruun päättymispäivä oli 4.12.2024 ja seurannan mediaani oli 37,8 kuukautta.

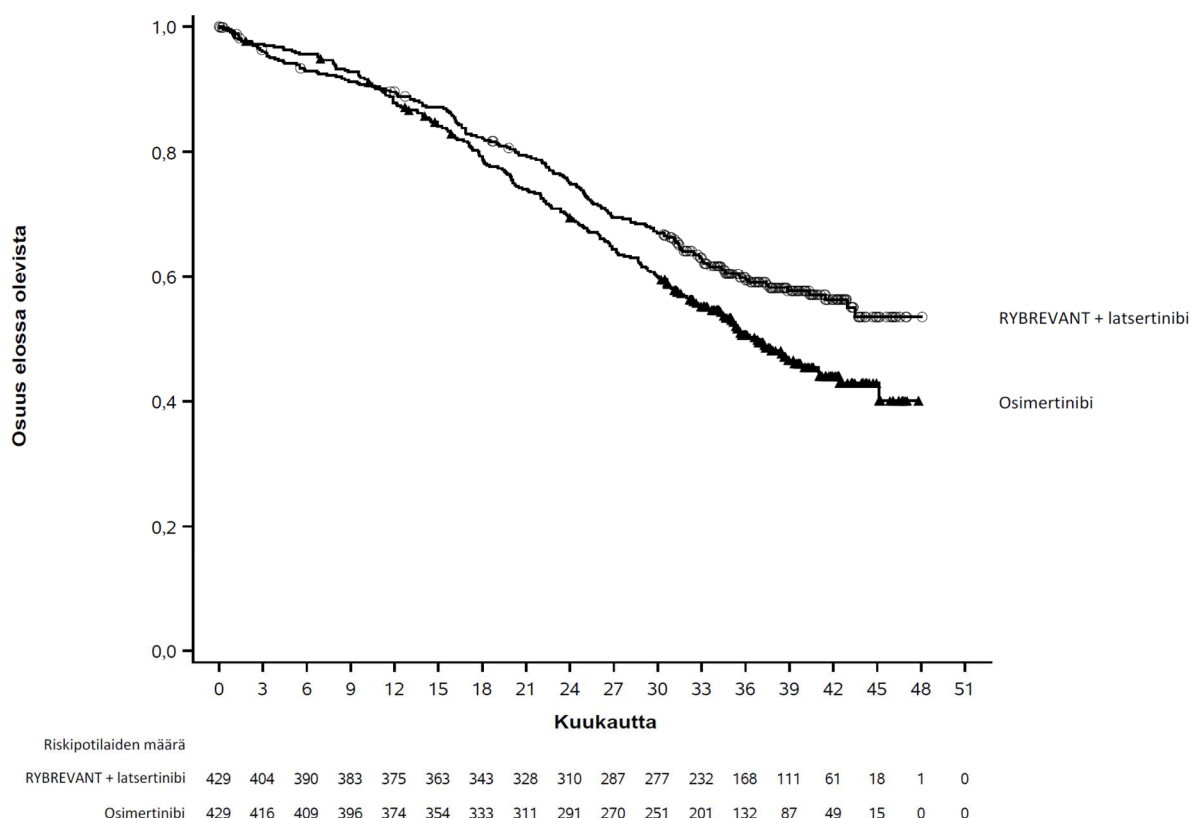
^a Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvio (BICR) RECIST v1.1 -kriteerien mukaan.

^b Perustuu varmistettuihin vasteen saaneisiin.

Kuva 1. Kaplan–Meierin käyrä, joka kuvaa sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvion (BICR) mukaista etenemättömyysaikaa aiemmin hoitamattomilla ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla



Kuva 2. Kaplan–Meierin käyrä, joka kuvaa aiemmin hoitamattomien ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaikaa



MARIPOSA-tutkimuksessa ennalta määritettyjä päätetapahtumia olivat kallonsisäinen objektiivinen hoitovaste ja vasteen kesto riippumattoman keskitetyn arvion mukaan. Alaryhmässä, jossa potilailla oli lähtötilanteessa kallonsisäisiä leesioita, laskimoon annettavan Rybrevant-valmistemuodon ja latsertinibin yhdistelmähoidolla saavutettiin vastaava kallonsisäinen objektiivinen hoitovaste kuin verrokkivalmisteella. Tutkimussuunnitelman mukaisesti kaikille potilaille MARIPOSA-tutkimuksessa tehtiin useita aivojen magneettikuvauksia kallonsisäisen vasteen ja vasteen keston arvioimiseksi. Tulosten yhteenveto esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7 Kallonsisäinen objektiivinen hoitovaste ja vasteen kesto sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvion (BICR) mukaan tutkittavilla, joilla oli lähtötilanteessa kallonsisäisiä leesioita – MARIPOSA

	Laskimoon annettava Rybrevant- valmistemuoto + latsertinibi (N = 180)	Osimertinibi (N = 186)
Kallonsisäisen kasvaimen vasteen arviointi		
Kallonsisäinen objektiivinen hoitovaste (täydellinen vaste + osittainen vaste), % (95 %:n luottamusväli)	78 % (71–84 %)	77 % (71–83 %)
Täydellinen vaste	64 %	59 %
Kallonsisäisen vasteen kesto		
Vasteen saaneiden lkm	140	144
Mediaani, kk (95 %:n luottamusväli)	35,0 (20,4–NE)	25,1 (22,1–31,2)

NE = ei arvioitavissa.

Kallonsisäistä objektiivista hoitovastetta ja vasteen kestoja koskevien tietojen tiedonkeruun päättymispäivä oli 4.12.2024 ja seurannan mediaani oli 37,8 kuukautta.

Aiemmin hoidettu ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, jossa on eksonin 20 insertiomutaatioita (CHRYSLIS)

CHRYSLIS on avoin, useassa kohortissa tehty monikeskustutkimus, jossa arvioitiin laskimoon annettavan Rybrevant-valmistemuodon turvallisuutta ja tehoa paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden hoidossa. Tehoa on arvioitu 114 potilaalla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen 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. Laskimoon annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa 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, joka ei ollut hyväksyttävissä. Ensisijaisena tehon päätetapahtumana oli tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (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 ECOG-toimintakykyluokka 0 ja 70 %:lla oli ECOG-toimintakykyluokka 1. 57 % ei ollut tupakoinut koskaan, 100 %:lla oli levinneisyysasteen 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 8.

Taulukko 8 Tehoa koskevat tulokset CHRYSLIS-tutkimuksessa

	Tutkijan arviointi (N = 114)
Kokonaisvasteosuus^{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 kokonaisvasteosuus ja vasteen kesto vastasivat sokkoutettua riippumatonta keskitettyä arviointia; kokonaisvasteosuus oli sokkoutetussa riippumattomassa keskitetyssä arvioinnissa 43 % (34–53 %); 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.

Immunogeenisuus

Lääkevasta-aineita havaittiin melko harvoin ihon alle annettavalla Rybrevant-lääkemuodolla annetun hoidon jälkeen. Lääkevasta-aineista ei havaittu vaikutuksia farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen. Niistä 389 tutkittavasta, jotka saivat ihon alle annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa

monoterapiana tai yhdistelmähoidon osana, 37 tutkittavalla (10 %) hoidosta aiheutuvia rHuPH20-vasta-aineita koskeva tulos oli positiivinen. Näillä tutkittavilla havaittu immunogeenisuus rHuPH20:lle ei vaikuttanut amivantamabin farmakokinetiikkaan.

Läkkäät

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 pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon alle antamisen jälkeen amivantamabin biologisen hyötyosuuden geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin) on 66,6 % (14,9 %) ja huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani on 3 vuorokautta, mikä perustuu amivantamabia ihon alle saaneiden tutkittavien yksilöllisiin amivantamabia koskeviin farmakokineettisten parametrien estimaatteihin populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä.

Hoito-ohjelmassa, jossa amivantamabia annettiin ihon alle joka toinen viikko, neljännen viikoittaisen annoksen jälkeinen alimman amivantamabipitoisuuden (trough) maksimitason geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin) oli 335 mikrog/ml (32,7 %). Keskimääräinen AUC_{1week} -arvo suureni 3,5-kertaiseksi ensimmäisestä annoksesta hoitosyklin 2 päivään 1. Kun amivantamabia oli annettu ihon alle monoterapiana ja yhdistelmänä latsertinibin kanssa, alimman amivantamabipitoisuuden (trough) maksimitaso havaittiin tyypillisesti viikoittaisen antovälin lopussa (hoitosyklin 2 päivä 1). Amivantamabin vakaan tilan pitoisuus saavutetaan noin viikkoon 13 mennessä. Vakaan tilan alimman amivantamabipitoisuuden (trough) geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin) hoitosyklin 4 päivänä 1 oli 206 mikrog/ml (39,1 %).

Taulukossa 9 luetellaan alimpien amivantamabipitoisuuksien (trough) maksimitasojen (C_{trough} hoitosyklin 2 päivänä 1) havaittu geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin) ja hoitosyklin 2 pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ($AUC_{Day 1-15}$) ihon alle ja laskimoon annettujen suositeltujen amivantamabiannosten jälkeen potilailla, joilla on ei-pienisoluisen keuhkosityöpä. Näiden farmakokineettisten päätetapahtumien perusteella osoitettiin vähintään samanveroisuus (non-inferiority), joka tukee laskimoon annon ja ihon alle annon vastaavuutta.

Taulukko 9 Yhteenveto amivantamabin farmakokineettisistä parametreista seerumissa ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (PALOMA-3-tutkimus)

Parametri	Ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuoto 1 600 mg (2 240 mg $\geq$ 80 kg:n painoisille)	Laskimoon annettava Rybrevant-valmistemuoto 1 050 mg (1 400 mg $\geq$ 80 kg:n painoisille)
	Geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin)	
C_{trough} (mikrog/ml) hoitosyklin 2 päivänä 1	335 (32,7 %)	293 (31,7 %)
$AUC_{(Day 1-15)}$ (mikrog/ml) hoitosyklissä 2	135 861 (30,7 %)	131 704 (24,0 %)

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä amivantamabia ihon alle saaneiden tutkittavien yksittäisten farmakokineettisten parametrien estimaattien perusteella ihon alle annetun amivantamabin kokonaisjakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin, %) on 5,69 l (23,8 %).

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä amivantamabia ihon alle saaneiden tutkittavien yksittäisten farmakokineettisten parametrien estimaattien perusteella amivantamabin lineaarisen puhdistuman arvioitu geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin, %) on 0,224 l/vrk (26,0 %) ja lineaariseen puhdistumaan liittyvän terminaalisen puoliintumisajan arvioitu geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin, %) on 18,8 vuorokautta (34,3 %).

Erityiset potilasryhmät

Läkkäät potilaat

Iän perusteella (21–88 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), kohtalainen ($29 \leq CrCl < 60$ ml/min) tai vaikea ($15 \leq CrCl < 29$ ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vähän tietoja ($n = 1$), mutta siitä ei ole näyttöä, että näiden potilaiden annosta olisi tarpeen muuttaa. Loppuvaiheen munuaissairauden ($CrCl < 15$ 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 metaboloitu maksareittien kautta.

Amivantamabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta lievän maksan vajaatoiminnan ($[$ kokonaisbilirubiini $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN] tai $[ULN <$ kokonaisbilirubiini $\leq 1,5 \times$ ULN]) tai kohtalaisen maksan vajaatoiminnan ($1,5 \times$ ULN $<$ kokonaisbilirubiini $\leq 3 \times$ ULN ja ASAT mikä tahansa) seurauksena. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vähän tietoja ($n = 1$), mutta siitä ei ole näyttöä, että näiden potilaiden annosta olisi tarpeen muuttaa. Vaikean maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiini > 3 kertaa ULN) vaikutusta amivantamabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Pediatriset potilaat

Amivantamabin farmakokinetiikkaa pediatriassa potilailla ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten 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-signaalin vähentyminen, puuttuminen tai häiriintyminen voi estää implantaation, aiheuttaa alkion/sikiön keskenmenon tiineyden 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 alkion istukan vaikeiden kehityspuutosten seurauksena. Sikiöillä esiintyi myös vikoja useiden elinten lihasten kehittämisessä. Ihmisen IgG1:n tiedetään pääsevän istukan läpi. Näin ollen amivantamabi voi mahdollisesti siirtyä äidiltä kehittyvään sikiöön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20)
Etyleenidiamiinitetraetikkahapon (EDTA) dinatriumsuoladihydraatti
Väkevä etikkahappo
L-metioniini
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumasetaattitrihydraatti
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 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
2 vuotta

Käyttöön valmisteltu ruisku

Kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen säilyvyys on osoitettu enintään 24 tunnin ajalta 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen enintään 24 tunnin ajalta 15–30 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologian kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei annoksen valmistelumenetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

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

Käyttöön valmistellun ruiskun säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml liuosta tyyppin 1 lasisessa injektiopullossa, jossa on elastomeerinen suljin, alumiinisinetti ja repäisykorkki ja joka sisältää 1 600 mg amivantamabia. Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

14 ml liuosta tyyppin 1 lasisessa injektiopullossa, jossa on elastomeerinen suljin, alumiinisinetti ja repäisykorkki ja joka sisältää 2 240 mg amivantamabia. Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuoto on käyttövalmis ja tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Injektioneste, liuos, pitää valmistella aseptisella tekniikalla seuraavasti:

Valmistelu

- Määritä tarvittava annos ja soveltuva ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuotoa sisältävä injektioipullo potilaan lähtötilanteen painon perusteella (ks. kohta 4.2).
- < 80 kg:n painoisille potilaille annetaan 1 600 mg ja ≥ 80 kg:n painoisille potilaille annetaan 2 240 mg viikoittain viikkoina 1–4. Viikosta 5 alkaen annoksia annetaan 2 viikon välein.
- Ota soveltuva ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuotoa sisältävä injektioipullo jääkaappisäilytyksestä (2–8 °C).
- Tarkista, että Rybrevant-liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista. Älä käytä liuosta, jos siinä on läpinäkymättömiä hiukkasia, värimuutoksia tai muita vierashiukkasia.
- Anna ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon lämmitä huoneenlämpöön (15–30 °C) vähintään 15 minuutin ajan. Ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuotoa ei saa lämmittää millään muulla tavoin. Ei saa ravistaa.
- Vedä tarvittava injektioipullo ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuotoa injektioipullostasopivankokoiseen ruiskuun siirtoneulan avulla. Pienemmät ruiskut vaativat valmistelussa ja annossa vähemmän voimaa.
- Ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuoto on yhteensopiva ruostumattomasta teräksestä valmistettujen injektioneulojen, polypropeenista tai polykarbonaatista valmistettujen ruiskujen ja polyeteenistä, polyuretaanista ja polyvinyylikloridista valmistettujen ihon alle antoon tarkoitettujen infuusiovälineiden kanssa. Infuusiovälineiden huuhteluun voidaan tarvittaessa käyttää myös 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta.
- Vaihda siirtoneulan tilalle sopiva kuljetukseen tai antoon tarkoitettu apuväline. Antamisen helpottamiseksi suositellaan käyttämään 21–23G:n neulaa tai infuusiovälineitä.

Käyttöön valmistellun ruiskun säilytys

Käyttöön valmisteltu ruisku pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei ole mahdollista antaa välittömästi, säilytä käyttöön valmistettua ruiskua jääkaapissa 2–8 °C:ssa enintään 24 tuntia ja sen jälkeen huoneenlämmössä 15–30 °C:ssa enintään 24 tuntia. Jos käyttöön valmistettua ruiskua on säilytetty jääkaapissa yli 24 tuntia tai huoneenlämmössä yli 24 tuntia, se on hävitettävä. Jos liuosta on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antamista potilaalle.

Hävittäminen

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. joulukuuta 2021
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. syyskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://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**

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. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty 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).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rybrevant 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: EDTA-dinatriumsuoladihydraatti, 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 PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rybrevant 1 600 mg injektioneste, liuos
amivantamabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 1 600 mg amivantamabia (160 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20), EDTA-dinatriumsuoladihydraatti, väkevä etikkahappo, L-metioniini, polysorbaatti 80, natriumasetaattitrihydraatti, sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 600 mg/10 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain ihon alle.
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 jäätä.

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/1/21/1594/002

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 1 600 mg injektioneste, liuos
amivantamabi
Ihon alle
s.c.

2. ANTOTAPA

Vain ihon alle.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 600 mg/10 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rybrevant 2 240 mg injektioneste, liuos
amivantamabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 14 ml:n injektiopullo sisältää 2 240 mg amivantamabia (160 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20), etyleenidiamiinitetraetikkahapon (EDTA) dinatriumsuoladihydraatti, väkevä etikkahappo, L-metioniini, polysorbaatti 80, natriumasetaattitrihydraatti, sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
2 240 mg/14 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain ihon alle.
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 jäätä.

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/1/21/1594/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

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 2 240 mg injektioneste, liuos
amivantamabi
Ihon alle
s.c.

2. ANTOTAPA

Vain ihon alle.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 240 mg/14 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

1. Mitä Rybrevent on ja mihin sitä käytetään

Mitä Rybrevent on

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

Mihin Rybrevent-valmistetta käytetään

Rybrevent-valmistetta käytetään aikuisille ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Sitä käytetään, kun syöpä on levinnyt elimistön muihin osiin ja käynyt läpi tiettyjä muutoksia EGFR-nimisessä geenissä. Rybrevent-valmistetta voidaan määrätä:

- yhdistelmänä latsertinibin kanssa ensimmäisenä lääkkeenä syöpäsi
- yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa, kun aiempi EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjä sisältänyt hoito on epäonnistunut
- ensimmäiseksi syöpälääkkeeksi yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa tai
- kun solunsalpaajahoido ei enää tehoa syöpäsi.

Miten Rybrevent toimii

Rybreventin vaikuttava aine amivantamabi kohdentuu kahteen syöpäsoluissa esiintyvään proteiiniin:

- epidermaaliseen kasvutekijäreseptoriin (EGFR) ja
- mesenkymaalis-epitelialisen 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.

Rybrevent-valmistetta voidaan antaa yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa. On tärkeää lukea myös näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

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. Tila voi olla henkeä uhkaava, joten terveydenhuollon ammattilainen seuraa sinua mahdollisten oireiden varalta.
- henkeä uhkaavia haittavaikutuksia (verisuoniin muodostuvien veritulppien vuoksi) saattaa esiintyä, kun valmistetta annetaan latsertinibi-nimisen toisen lääkkeen kanssa. Lääkäri antaa sinulle lisälääkkeitä veritulppien ehkäisemiseksi hoidon aikana ja seuraa sinua mahdollisten oireiden varalta.
- iho-ongelmat. Iho-ongelmien riskin pienentämiseksi ja vaikeusasteen vähentämiseksi käytä tätä lääkettä käyttäessäsi suojavaatetusta ja laajakirjoista UVA-/UVB-säteilyltä suojaavaa aurinkovoidetta sekä kasvoille ja koko keholle (päänahkaa lukuun ottamatta) säännöllisesti kosteusvoiteita (mieluiten keramidipohjaista tai muuta ihoa pitkäkestoisesti kosteuttavaa koostumusta, joka ei sisällä kuivattavia ainesosia). Sinun on pysyttävä poissa auringosta ja toimittava näin 2 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Lääkäri saattaa suositella antibioottilääkityksen aloittamista ja käsien ja jalkaterien pesemistä antiseptisellä aineella iho-ongelmien riskin ja vaikeusasteen vähentämiseksi sekä määrätä sinulle lääkityksen tai antaa sinulle lähetteen ihotautilääkärille (dermatologille), jos sinulle ilmaantuu ihoreaktioita hoidon aikana.
- silmäongelmat. Jos sinulla on ongelmia näön kanssa tai silmäkipua, ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan. Jos käytät piilolinsssejä 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 ihmisellä äidinmaitoon. 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 ärsyntyneet 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.

Rybrevant sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,6 mg polysorbaatti 80:tä per ml, mikä vastaa 4,2 mg:aa per 7 ml:n injektiopullo. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärille, jos sinulla on tiedossa olevia allergioita.

3. Miten Rybrevant-valmistetta annetaan

Miten paljon lääkettä annetaan

Lääkäri määrittää sinulle oikean Rybrevant-valmisteen annoksen. Tämän lääkkeen annos riippuu painostasi hoidon alkaessa. Saat Rybrevant-hoitoa kerran 2 tai 3 viikossa sen mukaan, millaisen päätöksen lääkäri tekee hoidostasi.

Suositteltu Rybrevant-valmisteen annos 2 viikon välein on

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

Suositteltu Rybrevant-valmisteen annos 3 viikon välein on

- aluksi neljä 1 400 mg:n annosta ja sen jälkeen 1 750 mg:n annoksia, jos painat alle 80 kg.
- aluksi neljä 1 750 mg:n annosta ja sen jälkeen 2 100 mg:n annoksia, 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 tai kerran 3 viikossa viikosta 7 alkaen niin pitkään, kun hyödyt hoidosta.

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

Rybrevant-hoidon aikana annettavat lääkkeet

Ennen jokaista Rybrevant-infusiota sinulle annetaan lääkkeitä, jotka auttavat pienentämään infuusion 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 unohdat 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, käännä 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, epämukava 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.
- veritulpat verisuonissa, erityisesti keuhkoissa tai sääriässä, kun valmistetta annetaan latsertinibinimisen toisen lääkkeen kanssa. Oireita voivat olla terävä rintakipu, hengenahdistus, nopea hengitys, säärikipu ja käsivarsien tai säärien turvotus.
- 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. Keuhkotulehdus 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).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, kun Rybrevant-valmistetta on annettu yhdistelmänä latsertinibin kanssa:

Muut haittavaikutukset

Jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia, kerro siitä lääkärille:

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

- kynsiongelmat
- albumiini-nimisen valkuaisaineen pieni pitoisuus veressä
- nesteen kertymisestä elimistöön aiheutuva turvotus
- suun haavaumat
- maksaentsyymien suurentunut pitoisuus veressä
- hermovaurio, josta voi aiheutua kihelmöintiä, tunnottomuutta, kipua tai kiputunteiden häviämistä

- voimakas väsymyksen tunne
- ummetus
- ripuli
- ruokahalun heikentyminen
- kalsiumin pieni pitoisuus veressä
- pahoinvointi
- lihaskouristukset
- kaliumin pieni pitoisuus veressä
- huimauksen tunne
- lihassärky
- oksentelu
- kuume
- mahakipu.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- peräpukamat
- punoitus, turvotus, ihon kuoriutuminen tai aristus, pääasiassa käsissä tai jalkaterissä (käsi-jalkaoireyhtymä)
- magnesiumin pieni pitoisuus veressä
- kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)
- ihon haavauma.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, kun Rybrevant-valmistetta on annettu yksinään:

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
- voimakas väsymyksen tunne
- suun haavaumat
- ummetus tai ripuli
- ruokahalun heikentyminen
- alaniiniaminotransferaasi-nimisen maksaentsyymin pitoisuuden lisääntyminen veressä, mikä voi olla merkki maksaongelmista
- aspartaattiaminotransferaasi-nimisen entsyymin pitoisuuden lisääntyminen veressä, mikä voi olla merkki maksaongelmista
- huimauksen tunne
- alkalinen fosfataasi -nimisen entsyymin pitoisuuden nousu veressä
- lihassäryt
- kuume
- matala veren kalsiumpitoisuus.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- vatsakipu
- matala veren kaliumpitoisuus
- matala veren magnesiumpitoisuus
- peräpukamat.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- ihon haavauma.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, kun Rybrevant-valmistetta on annettu yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa:

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos huomaat minkä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

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

- eräänlaisten veren valkosolujen vähyys (neutropenia)
- verihiutaleiden vähyys (verihiutaleet ovat soluja, jotka osallistuvat veren hyytymiseen)
- laskimoveritulppa
- voimakas väsymyksen tunne
- pahoinvointi
- suun haavaumat
- ummetus
- turvotus, jonka aiheuttaa nesteen kertyminen elimistöön
- ruokahalun heikentyminen
- vähäinen albumiini-nimisen proteiinin määrä veressä
- alaniiniaminotransferaasi-nimisen maksaentsyymin pitoisuuden lisääntyminen veressä, mikä voi olla merkki maksaongelmista
- aspartaattiaminotransferaasi-nimisen entsyymin pitoisuuden lisääntyminen veressä, mikä voi olla merkki maksaongelmista
- oksentelu
- matala veren kaliumpitoisuus
- ripuli
- kuume
- matala veren magnesiumpitoisuus
- matala veren kalsiumpitoisuus.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- alkalinen fosfataasi -nimisen entsyymin pitoisuuden nousu veressä
- vatsakipu
- huimauksen tunne
- peräpukamat
- lihassäryt
- ihon haavauma.

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 poistaa mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon 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 etyleenidiamiinitetraetikkahapon (EDTA) dinatriumsuoladihydraatti, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 80, sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen 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

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

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://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 aseptisella tekniikalla seuraavasti:

Valmistus

- Määritä tarvittava annos ja tarvittava Rybrevant-injektiopullojen määrä potilaan lähtötilanteen painon perusteella. Yksi Rybrevant-injektiopullo sisältää 350 mg amivantamabia.
- 2 viikon välein tapahtuvassa annossa < 80 kg:n painoisille potilaille annetaan 1 050 mg ja ≥ 80 kg:n painoisille potilaille annetaan 1 400 mg kerran viikossa. Yhteensä annoksia annetaan neljä. Viikosta 5 alkaen annoksia annetaan 2 viikon välein.
- 3 viikon välein tapahtuvassa annossa < 80 kg:n painoisille potilaille annetaan 1 400 mg kerran viikossa. Yhteensä annoksia annetaan neljä. Viikosta 7 alkaen annetaan 1 750 mg 3 viikon välein. ≥ 80 kg:n painoisille potilaille annetaan 1 750 mg kerran viikossa. Yhteensä annoksia annetaan neljä. Viikosta 7 alkaen annetaan 2 100 mg 3 viikon välein.
- 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 polyvinyylikloridista (PVC), polypropeenista (PP), polyeteenistä (PE) tai polyolefiiniseoksesta (PP+PE).
- Vedä 7 ml Rybrevant-valmistetta kustakin injektiopullost 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 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 laskimoinfuusiona infuusiovälineillä, jossa on virtauksensäädin ja in-line-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.
- Suodattimella varustetut antovälineet **on esitötettävä** joko 5-prosenttisella glukoosiliuksella tai 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuksella ennen kunkin Rybrevant-infuusion aloittamista.
- 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 infuusioon liittyvien reaktioiden yleisyyden takia amivantamabi on infusoitava perifeerisen laskimon kautta viikolla 1 ja viikolla 2. Seuraavilla viikoilla infuusioon liittyvien reaktioiden riski on pienempi, joten infuusio voidaan antaa keskuskaskimokatetrin kautta.

Hävittäminen

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rybrevant 1 600 mg injektioneste, liuos Rybrevant 2 240 mg injektioneste, liuos 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 EGFR-nimisessä geenissä.

Rybrevant-valmistetta voidaan määrätä:

- yhdistelmänä latsertinibin kanssa ensimmäisenä lääkkeenä syöpäsi tai
- kun solunsalpaajahoido ei enää tehoa syöpäsi.

Miten Rybrevant toimii

Rybrevantin vaikuttava aine amivantamabi kohdentuu kahteen syöpäsoluissa esiintyvään proteiiniin:

- epidermaaliseen kasvutekijäreseptoriin (EGFR) ja
- mesenkymaalis-epitelialisen 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.

Rybrevant-valmistetta voidaan antaa yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa. On tärkeää lukea myös näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

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 pistoksena
- äkillinen hengitysvaikeus, yskä tai kuume, joka voi olla merkinä keuhkotulehduksesta. Tila voi olla henkeä uhkaava, joten terveydenhuollon ammattilainen seuraa sinua mahdollisten oireiden varalta.
- henkeä uhkaavia haittavaikutuksia (verisuoniin muodostuvien veritulppien vuoksi) saattaa esiintyä, kun valmistetta annetaan latsertinibi-nimisen toisen lääkkeen kanssa. Lääkäri antaa sinulle lisälääkkeitä veritulppien ehkäisemiseksi hoidon aikana ja seuraa sinua mahdollisten oireiden varalta.
- iho-ongelmat. Iho-ongelmien riskin pienentämiseksi ja vaikeusasteen vähentämiseksi käytä tätä lääkettä käyttäessäsi suojavaatetusta ja laajakirjoista UVA-/UVB-säteilyltä suojaavaa aurinkovoidetta sekä kasvoille ja koko keholle (päänahkaa lukuun ottamatta) säännöllisesti kosteusvoiteita (mieluiten keramidipohjaista tai muuta ihoa pitkäkestoisesti kosteuttavaa koostumusta, joka ei sisällä kuivattavia ainesosia). Sinun on pysyttävä poissa auringosta ja toimittava näin 2 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Lääkäri saattaa suositella antibioottilääkityksen aloittamista ja käsien ja jalkaterien pesemistä antiseptisellä aineella iho-ongelmien riskin ja vaikeusasteen vähentämiseksi sekä määrätä sinulle lääkityksen tai antaa sinulle lähetteen ihotautilääkärille (dermatologille), jos sinulle ilmaantuu ihoreaktioita hoidon aikana.
- silmäongelmat. Jos sinulla on ongelmia näön kanssa tai silmäkipua, ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan. Jos käytät piilolinsssejä 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 ihmisellä äidinmaitoon. 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 ärsyntyneet 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 sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,6 mg polysorbaatti 80:tä per ml, mikä vastaa 6 mg:aa per 10 ml:n injektiopullo tai 8,4 mg:aa per 14 ml:n injektiopullo. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärille, jos sinulla on tiedossa olevia allergioita.

3. Miten Rybrevant-valmistetta annetaan

Miten paljon lääkettä annetaan

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

Suosittelun Rybrevant-annos on

- 1 600 mg, jos painat alle 80 kg
- 2 240 mg, jos painat vähintään 80 kg.

Miten lääke annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Rybrevant-valmisteen sinulle noin 5 minuutin kestoisena pistoksena ihon alle (ihonalainen injektio). Se annetaan mahan alueelle (vatsaan). Sitä ei anneta muualle kehoon eikä myöskään vatsaan alueille, joiden ihosta on punoitusta, mustelma, aristusta, kovettuma tai tatuointeja tai arpia.

Jos tunnet kipua pistoksen aikana, lääkäri tai sairaanhoitaja voi keskeyttää pistoksen antamisen ja antaa loput pistoksesta toiseen kohtaan vatsan alueella.

Rybrevant annetaan seuraavasti:

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

Rybrevant-hoidon aikana annettavat lääkkeet

Ennen jokaista Rybrevant-pistosta sinulle annetaan lääkkeitä, jotka auttavat pienentämään antoon 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 unohdat 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):

- injektioreaktion merkit – kuten vilunväristykset, hengenahdistus, pahoinvointi, punoitus, epämukava tunne rintakehässä ja kuume. Näitä voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen yhteydessä. Lääkäri voi antaa sinulle muita lääkkeitä, tai pistoksen antaminen voi olla tarpeen 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.
- veritulpat verisuonissa, erityisesti keuhkoissa tai sääriässä, kun valmistetta annetaan latsertinibinimisen toisen lääkkeen kanssa. Oireita voivat olla terävä rintakipu, hengenahdistus, nopea hengitys, säärikipu ja käsivarsien tai säärien turvotus
- silmäongelmat – kuten silmien kuivuminen, silmäluomen turvotus ja silmien kutina.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- keuhkotulehduksen merkit – kuten äkillinen hengitysvaikeus, yskä tai kuume. Keuhkotulehdus voi johtaa pysyvään vaurioon (interstitiaalinen keuhkosairaus). Lääkäri voi päättää lopettaa Rybrevant-hoidon, jos sinulle tulee tämä haittavaikutus
- silmäongelmat – kuten näkökyvyn ongelmat ja silmäripsien kasvaminen
- sarveiskalvon (silmän etuosan) tulehdus.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, kun Rybrevant-valmistetta on annettu yksinään infuusiona laskimoon:

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
- voimakas väsymyksen tunne
- suun haavaumat
- pahoinvointi
- oksentelu
- ummetus tai ripuli
- ruokahalun heikentyminen
- alaniiniaminotransferaasi- ja aspartaattiaminotransferaasi-nimisten maksaentsyymien pitoisuuden lisääntyminen veressä
- huimauksen tunne
- alkalinen fosfataasi -nimisen entsyymin pitoisuuden nousu veressä
- lihassäryt
- kuume
- matala veren kalsiumpitoisuus.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- vatsakipu
- matala veren kaliumpitoisuus
- matala veren magnesiumpitoisuus
- peräpukamat.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- ihon haavauma.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, kun Rybrevant-valmistetta annettiin (joko infuusiona laskimoon tai pistoksena ihon alle) yhdistelmänä latsertinibin kanssa:

Muut haittavaikutukset

Jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia, kerro siitä lääkärille:

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

- albumiini-nimisen valkuaisaineen pieni pitoisuus veressä
- suun haavaumat
- maksatoksisuus
- turvotus, jonka aiheuttaa nesteen kertyminen elimistöön
- voimakas väsymyksen tunne
- epätavalliset tuntemukset ihossa (kuten kihelmöinti tai tunne hyönteisten ryömimisestä iholla)
- ummetus
- ripuli
- ruokahalun heikentyminen
- pahoinvointi
- matala veren kalsiumpitoisuus
- oksentelu
- lihassärky
- matala veren kaliumpitoisuus
- lihaskouristukset
- huimauksen tunne
- kuume
- mahakipu.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- peräpukamat
- ärsytys tai kipu pistoksen antokohdassa
- matala veren magnesiumpitoisuus
- punoitus, turvotus, ihon kuoriutuminen tai aristus, pääasiassa käsissä tai jalkaterissä (käsi-jalkaoireyhtymä)
- kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)
- ihon haavauma.

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.

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttöön valmistellun ruiskun kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen säilyvyys on osoitettu enintään 24 tunnin ajalta 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen enintään 24 tunnin ajalta 15–30 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei annoksen valmistelumenetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttökuuntoon saattamisen jälkeiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

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 liuosta sisältää 160 mg amivantamabia. Yksi 10 ml:n injektiopullo injektionestettä, liuosta, sisältää 1 600 mg amivantamabia. Yksi 14 ml:n injektiopullo injektionestettä, liuosta, sisältää 2 240 mg amivantamabia.
- Muut aineet ovat rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20), etyleenidiamiinitetraetikkahapon (EDTA) dinatriumsuoladihydraatti, väkevä etikkahappo, L-metioniini, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2, Rybrevant sisältää natriumia ja Rybrevant sisältää polysorbaattia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rybrevant on injektioneste, liuos. Se on väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä. Tämä lääkevalmiste on saatavilla pahvipakkauksessa, joka sisältää yhden lasisen injektiopullon, jossa on 10 ml liuosta, tai yhden lasisen injektiopullon, jossa on 14 ml liuosta.

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää antaa ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuoto.

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää tarkistaa injektioipullojen etiketeistä, että potilaalle ollaan antamassa määrättyä valmistemuotoa (laskimoon tai ihon alle tarkoitettua valmistemuotoa) ja määrätty annos. Ihon alle annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa saa antaa vain pistoksena ihon alle mainittuna annoksena. Ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuoto ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

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

Valmistelet liuos ihon alle annettavaa injektiota varten aseptisellä tekniikalla seuraavasti:

Valmistelu

- Määritä tarvittava annos ja soveltuva ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuotoa sisältävä injektioipullo potilaan lähtötilanteen painon perusteella.
- < 80 kg:n painoisille potilaille annetaan 1 600 mg ja ≥ 80 kg:n painoisille potilaille annetaan 2 240 mg viikoittain viikkoina 1–4. Viikosta 5 alkaen annoksia annetaan 2 viikon välein.
- Ota soveltuva ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuotoa sisältävä injektioipullo jääkaappisäilytyksestä (2–8 °C).
- Tarkista, että liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista. Älä käytä liuosta, jos siinä on läpinäkymättömiä hiukkasia, värimuutoksia tai muita vierashiukkasia.
- Anna ihon alle annettavan Rybrevant-valmistemuodon lämmitä huoneenlämpöön (15–30 °C) vähintään 15 minuutin ajan. Ihon alle annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa ei saa lämmittää millään muulla tavoin. Ei saa ravistaa.
- Vedä tarvittava injektioipullisuus ihon alle annettavaa Rybrevant-valmistemuotoa injektioipullostasopivankokoiseen ruiskuun siirtoneulan avulla. Pienemmät ruiskut vaativat valmistelussa ja annossa vähemmän voimaa.
- Ihon alle annettava Rybrevant-valmistemuoto on yhteensopiva ruostumattomasta teräksestä valmistettujen injektioneulojen, polypropeenista tai polykarbonaatista valmistettujen ruiskujen ja polyeteenistä, polyuretaanista ja polyvinyylikloridista valmistettujen ihon alle antoon tarkoitettujen infuusiovälineiden kanssa. Infuusiovälineiden huuhteluun voidaan tarvittaessa käyttää myös 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta.
- Vaihda siirtoneulan tilalle sopiva kuljetukseen tai antoon tarkoitettu apuväline. Antamisen helpottamiseksi suositellaan käyttämään 21–23G:n neulaa tai infuusiovälineitä.

Käyttöön valmistellun ruiskun säilytys

Käyttöön valmisteltu ruisku pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei ole mahdollista antaa välittömästi, säilytä käyttöön valmisteltua ruiskua jääkaapissa 2–8 °C:ssa enintään 24 tuntia ja sen jälkeen huoneenlämmössä 15–30 °C:ssa enintään 24 tuntia. Jos käyttöön valmisteltua ruiskua on säilytetty jääkaapissa yli 24 tuntia tai huoneenlämmössä yli 24 tuntia, se on hävitettävä. Jos liuosta on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antamista potilaalle.

Jäljitettävyyys

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

Hävittäminen

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.