Ez a dokumentum a(z) Rybrevant jóváhagyott kísérőiratait képezi, és változáskövetéssel jelölve tartalmazza a kísérőiratokat érintő előző eljárás (EMA/H/C/5454/X/014) óta eszközölt változtatásokat.

További információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>

**I. MELLÉKLET**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

BT_1000x858pxEz a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rybrevant 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

50 mg amivantamabot tartalmaz 1 ml, oldatos infúzióhoz való koncentrátumban.

350 mg amivantamabot tartalmaz 7 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

Az amivantamab egy teljesen humán immunglobulin G1- (IgG1) alapú bispecifikus antitest, ami az epidermalis növekedési faktor (*epidermal growth factor*, EGF) és a mesenchymalis–epidermalis átmenet (*mesenchymal‑epidermal transition*, MET) receptorai ellen irányul, és amit emlős sejtvonal (kínaihörcsög-ovarium [*Chinese Hamster Ovary*, CHO]) segítségével állítanak elő rekombináns DNS-technológiával.

Ismert hatású segédanyag:

0,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 1 ml oldat.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Az oldat színtelen vagy halványsárga színű, 5,7-es pH-jú, az ozmolalitása hozzávetőlegesen 310 mOsm/kg.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Rybrevant javallott:

* lazertinibbel kombinációban, epidermalis növekedési faktor receptor (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) exon 19 deléciókkal vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációkkal rendelkező, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinoma (*non small cell lung cancer*, NSCLC) első vonalbeli kezelésére, felnőtt betegeknél,
* karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban, EGFR exon 19 deléciókkal vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációkkal rendelkező, előrehaladott NSCLC kezelésére, felnőtt betegeknél, korábbi kezelés sikertelensége esetén, beleértve egy EGFR tirozinkináz‑inhibitort (TKI) is,
* karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban, aktiváló EGFR exon 20 inszerció mutációkkal rendelkező, előrehaladott NSCLC első vonalbeli kezelésére, felnőtt betegeknél,
* monoterápiaként a platinaalapú terápia sikertelenségét követően az aktiváló EGFR exon 20 inszerció mutációkkal rendelkező, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Rybrevant-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvosnak kell kezdeményeznie és felügyelnie.

A Rybrevant-ot olyan egészségügyi szakembernek kell beadnia, aki megfelelő egészségügyi támogatással rendelkezik az esetlegesen jelentkező infúzióval összefüggő reakciók (*infusion‑related reactions*, IRR) kezeléséhez.

A Rybrevant-terápia megkezdése előtt az EGFR mutációs státuszt igazolni kell a daganatszövetben vagy a plazmamintákban egy validált vizsgálati módszerrel. Ha a plazmamintában nem mutatható ki mutáció, akkor a plazmateszt potenciális fals negatív eredményének lehetősége miatt a daganatszövetet kell vizsgálni, ha elegendő mennyiségben és minőségben rendelkezésre áll. A vizsgálat bármikor elvégezhető a diagnózis felállításától kezdve, a kezelés elkezdéséig. Ha az EGFR mutáció státusz megállapításra került, a vizsgálatot nem kell megismételni (lásd 5.1 pont).

Adagolás

A Rybrevant alkalmazásakor az infúzióval összefüggő reakciók kockázatának csökkentése érdekében premedikációt kell alkalmazni (lásd alább „A dózis módosítása” és a „Gyógyszerek, melyek egyidejű alkalmazása ajánlott” részt).

*3 hetenkénti adagolás*

A Rybrevant javasolt adagolását, amikor azt karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban alkalmazzák, az 1. táblázat mutatja (lásd alább, „Infúziós sebességek” és 5. táblázat).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1. táblázat: A Rybrevant javasolt adagolása 3 hetenkénti alkalmazás esetén** | | | |
| **Testtömeg a kezelés megkezdésekora** | **Rybrevant dózis** | **Adagolási rend** | **Az injekciós üvegek száma** |
| Kevesebb mint 80 kg | 1400 mg | Hetente (összesen 4 dózis), az 1. héttől a 4. hétig   * 1. hét – az infúziót osztva kell beadni, az 1. és a 2. napon * 2.–4. hét – infúzió az 1. napon | 4 |
| 1750 mg | A 3 hetenkénti adagolás a 7. héttől kezdődik | 5 |
| Legalább 80 kg vagy nagyobb | 1750 mg | Hetente (összesen 4 dózis), az 1. héttől a 4. hétig   * 1. hét – az infúziót osztva kell beadni, az 1. és a 2. napon * 2.–4. hét – infúzió az 1. napon | 5 |
| 2100 mg | A 3 hetenkénti adagolás a 7. héttől kezdődik | 6 |
| a A testtömeg későbbi változása esetén nem szükséges a dózis módosítása. | | | |

Amikor karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban alkalmazzák, a Rybrevant‑ot a karboplatin és pemetrexed után kell adni, az alábbi sorrendben: pemetrexed, karboplatin, majd a Rybrevant. Lásd 5.1 pont, valamint a karboplatin és pemetrexed alkalmazási előírásában az adagolási utasításokra vonatkozó részeket.

*2 hetenkénti adagolás*

A Rybrevant javasolt adagolását, monoterápia vagy lazertinibbel történő kombináció esetén a 2. táblázat mutatja (lásd alább, „Infúziós sebességek” és 6. táblázat).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2. táblázat: A Rybrevant javasolt adagolása 2 hetenkénti alkalmazás esetén** | | | |
| **Testtömeg a kezelés megkezdésekora** | **Rybrevant dózis** | **Adagolási rend** | **A 350 mg/7 ml-es Rybrevant injekciós üvegek száma** |
| Kevesebb mint 80 kg | 1050 mg | Hetente (összesen 4 dózis) az 1. héttől a 4. hétig   * 1. hét – az infúziót osztva kell beadni, az 1. és a 2. napon * 2.–4. hét – infúzió az 1. napon | 3 |
| A 2 hetenkénti adagolás az 5. héttől kezdődik |
| Legalább 80 kg vagy nagyobb | 1400 mg | Hetente (összesen 4 dózis) az 1. héttől a 4. hétig   * 1. hét – az infúziót osztva kell beadni, az 1. és a 2. napon * 2.–4. hét – infúzió az 1. napon | 4 |
| A 2 hetenkénti adagolás az 5. héttől kezdődik |
| a A testtömeg későbbi változása esetén nem szükséges a dózis módosítása. | | | |

Amikor a Rybrevant-ot lazertinibbel kombinációban, ugyanazon a napon alkalmazzák, javasolt a Rybrevant-ot bármikor a lazertinibet követően beadni. A lazertinib javasolt adagolására vonatkozó információkért olvassa el a lazertinib alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

*A kezelés időtartama*

A betegeket a betegség progressziójáig vagy tarthatatlan mértékű toxikus hatás fellépéséig ajánlott Rybrevant-tal kezelni.

*Kimaradt dózis*

Ha egy tervezett dózis kimarad, a dózist a lehető leghamarabb pótolni kell, és az előírt kezelési intervallumot betartva, az adagolási rendet ennek megfelelően módosítani kell.

*A dózis módosítása*

3. vagy 4. fokozatú mellékhatások esetén az adagolást addig meg kell szakítani, amíg a mellékhatás súlyosságának mértéke 1. fokozatúra vagy az alá, vagy a kiindulási állapotra nem mérséklődik. Ha a megszakítás 7 napig vagy annál rövidebb ideig tart, a kezelést az aktuális dózissal kell újraindítani. Ha a megszakítás 7 napnál hosszabb ideig tart, ajánlott a 3. táblázatban megadott csökkentett dózissal újraindítani. Lásd még a meghatározott mellékhatások esetén alkalmazandó specifikus dózismódosításokat a 3. táblázat alatt.

Ha lazertinibbel kombinációban alkalmazzák, a lazertinib dózismódosítására vonatkozó információkért olvassa el a lazertinib alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **3. táblázat: Javasolt dózismódosítások mellékhatások esetén** | | | |
| **Dózis, ami mellett a mellékhatás megjelent** | **Dózis, a mellékhatás miatti 1. felfüggesztés esetén** | **Dózis, a mellékhatás miatti 2. felfüggesztés esetén** | **Dózis, a mellékhatás miatti 3. felfüggesztés esetén** |
| 1050 mg | 700 mg | 350 mg | Hagyja abba a Rybrevant‑ot |
| 1400 mg | 1050 mg | 700 mg |
| 1750 mg | 1400 mg | 1050 mg |
| 2100 mg | 1750 mg | 1400 mg |

*Infúzióval összefüggő reakciók*

Az infúzió adását az IRR első jelénél meg kell szakítani. Támogató kezelésként – a klinikai indikációnak megfelelően – kiegészítő gyógyszereket (pl. kiegészítő glükokortikoidot, antihisztamint, láz- és hányáscsillapítót) kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

* 1–3. fokozat (enyhe–súlyos): A tünetek megszűnése után az infúzió adása a korábbi sebesség 50%-ával folytatandó. Ha nincsenek további tünetek, az infúziós sebesség az ajánlott mértékre növelhető (lásd 5. és 6. táblázat). Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket a következő dózisnál kell beadni (beleértve a dexametazont [20 mg] vagy az azzal egyenértékű gyógyszert is) (lásd 4. táblázat).
* Visszatérő 3. vagy 4. fokozat (életet veszélyeztető): A Rybrevant alkalmazásának végleges abbahagyása szükséges.

*A lazertinib egyidejű alkalmazásával járó vénás thromboemboliás (VTE) események*

A lazertinibbel kombinációban Rybrevant‑ot kapó betegeknél a kezelés megkezdésekor profilaktikusan antikoagulánsokat kell alkalmazni a VTE-események megelőzése érdekében. A klinikai irányelvekkel összhangban, a betegeknek profilaktikus adagolásban vagy egy direkt ható orális antikoagulánst (*direct acting oral anticoagulant*, DOAC) vagy egy kis molekulatömegű heparint (*low molecular weight heparin,* LMWH) kell kapniuk. K‑vitamin-antagonisták alkalmazása nem javasolt.

Klinikai instabilitással járó VTE‑események (pl. légzési elégtelenség vagy cardialis dysfunctio) esetén mindkét gyógyszer adását fel kell függeszteni, amíg a beteg állapota klinikailag nem stabil. Ezt követően mindkét gyógyszer adását újra el lehet kezdeni, változatlan dózissal. A megfelelő antikoagulálás ellenére kialakuló recidíva esetén a Rybrevant adását abba kell hagyni. A lazertinib‑kezelés ugyanazzal a dózissal folytatható.

*Bőr- és körömreakciók*

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a Rybrevant‑kezelés alatt, és azt követően még 2 hónapig korlátozzák a napfényexpozíciót. Alkoholmentes bőrpuhító krém javasolt a száraz területekre. A bőr‑ és körömreakciók megelőzésére vonatkozó további információkért lásd a 4.4 pontot. Ha a betegnél 1–2. fokozatú bőr- vagy körömreakció alakul ki, szupportív ellátást kell kezdeni; ha 2 hét elteltével nem tapasztalható javulás, tartós, 2. fokozatú bőrkiütés esetén meg kell fontolni a dózis csökkentését (lásd 3. táblázat). Ha a betegnél 3. fokozatú bőr- vagy körömreakció alakul ki, szupportív ellátást kell kezdeni, és meg kell fontolni a Rybrevant alkalmazásának felfüggesztését a mellékhatás javulásáig. Amint a bőr- vagy körömreakció 2. vagy annál alacsonyabb fokozatúvá mérséklődik, a Rybrevant alkalmazását csökkentett dózissal kell folytatni. Ha a betegnél 4. fokozatú bőrreakció alakul ki, a Rybrevant alkalmazását véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

*Interstitialis tüdőbetegség*

A Rybrevant alkalmazását fel kell függeszteni, ha interstitialis tüdőbetegség (*interstitial lung disease,* ILD) vagy ILD-szerű mellékhatások (pneumonitis) gyanúja merül fel. Ha a betegnek igazoltan ILD-je vagy ILD-szerű mellékhatásai (pl. pneumonitis) vannak, a Rybrevant alkalmazását véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek, melyek egyidejű alkalmazása ajánlott

Az infúzió előtt (az 1. hét 1. és 2. napján) antihisztaminokat, lázcsillapítókat és glükokortikoidokat kell adni az IRR kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4. táblázat). Az ezt követő dózisoknál antihisztaminok és lázcsillapítók alkalmazandók. A glükokortikoidokat az adagolás tartós felfüggesztése után szintén újra kell kezdeni. Szükség szerint hányáscsillapító szerek alkalmazandók.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **4. táblázat: Premedikáció adagolási rendje** | | | |
| **Premedikáció** | **Dózis** | **Az alkalmazás módja** | **A Rybrevant beadását megelőző javasolt adagolási idősáv** |
| **Antihisztamin\*** | Difenhidramin (25–50 mg) vagy azzal egyenértékű gyógyszer | Intravénásan | 15–30 perc |
| Szájon át | 30–60 perc |
| **Lázcsillapító\*** | Paracetamol/acetaminofen (650–1000 mg) | Intravénásan | 15–30 perc |
| Szájon át | 30–60 perc |
| **Glükokortikoid‡** | Dexametazon (20 mg) vagy azzal egyenértékű gyógyszer | Intravénásan | 60–120 perc |
| **Glükokortikoid**+ | Dexametazon (10 mg) vagy azzal egyenértékű gyógyszer | Intravénásan | 45–60 perc |
| \* Minden dózisnál szükséges adni.  ‡ A kezdő dózisnál (az 1. hét 1. napján), illetve infúzióval összefüggő reakció esetén a soron következő dózisnál szükséges adni.  + A második dózisnál (az 1. hét 2. napján) szükséges adni; a további dózisok esetén opcionális. | | | |

*Különleges betegcsoportok*

*Gyermekek és serdülők*

Az amivantamab alkalmazásának gyermekek és serdülők esetében nincs relevanciája nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére.

*Idősek*

Nincs szükség dózismódosításra (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

*Vesekárosodás*

Az amivantamabbal kapcsolatban nem végeztek célzott vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegekkel. A populációs farmakokinetikai (*pharmacokinetic*, PK) elemzések alapján enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására. Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosság szükséges, mivel az amivantamabot nem vizsgálták ebben a betegpopulációban (lásd 5.2 pont). Ha a kezelés megkezdődik, a fenti ajánlások szerinti dózismódosítások mellett monitorozni kell a betegeket a mellékhatások tekintetében.

*Májkárosodás*

Az amivantamabbal kapcsolatban nem végeztek célzott vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegekkel. A populációs PK-elemzések alapján enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására. Közepes fokú vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosság szükséges, mivel az amivantamabot nem vizsgálták ebben a betegpopulációban (lásd 5.2 pont). Ha a kezelés megkezdődik, a fenti ajánlások szerinti dózismódosítások mellett monitorozni kell a betegeket a mellékhatások tekintetében.

Az alkalmazás módja

A Rybrevant intravénás alkalmazásra szolgál. Steril, 5%-os glükózoldattal vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal történő hígítást követően intravénás infúzió formájában alkalmazzák. A Rybrevant kizárólag beépített szűrővel ellátott szerelékkel alkalmazható.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

*Infúziós sebesség*

A hígítást követően az infúziót intravénásan kell beadni az alábbi, 5. vagy 6. táblázatban feltüntetett infúziós sebességekkel. Az IRR első dózisnál történő gyakori előfordulása miatt az amivantamabot az 1. és a 2. héten perifériás vénán keresztül kell infundálni; a következő hetekben, amikor az IRR kockázata kisebb, centrális vénás infúzióban is beadható (lásd 6.6 pont). Az első dózist lehetőség szerint közvetlenül a beadás előtt javasolt elkészíteni, hogy egy IRR esetleges kialakulása esetén minél nagyobb eséllyel kerülhessen a teljes infúzió beadásra.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **5. táblázat: Infúziós sebességek a Rybrevant 3 hetenkénti alkalmazása esetén** | | | |
| **A testtömeg kevesebb mint 80 kg** | | | |
| **Hét** | **Dózis**  **(250 ml‑es zsákonként)** | **Kezdeti infúziós sebesség** | **Későbbi infúziós sebesség†** |
| **1. hét (osztott dózisú infúzió)** |  | | |
| 1. hét, *1. nap* | 350 mg | 50 ml/óra | 75 ml/óra |
| 1. hét, *2. nap* | 1050 mg | 33 ml/óra | 50 ml/óra |
| **2. hét** | 1400 mg | 65 ml/óra | |
| **3. hét** | 1400 mg | 85 ml/óra | |
| **4. hét** | 1400 mg | 125 ml/óra | |
| **További hetek**\* | 1750 mg | 125 ml/óra | |
| **A testtömeg legalább 80 kg vagy nagyobb** | | | |
| **Hét** | **Dózis**  **(250 ml‑es zsákonként)** | **Kezdeti infúziós sebesség** | **Későbbi infúziós sebesség†** |
| **1. hét (osztott dózisú infúzió)** |  | | |
| 1. hét, *1. nap* | 350 mg | 50 ml/óra | 75 ml/óra |
| 1. hét, *2. nap* | 1400 mg | 25 ml/óra | 50 ml/óra |
| **2. hét** | 1750 mg | 65 ml/óra | |
| **3. hét** | 1750 mg | 85 ml/óra | |
| **4. hét** | 1750 mg | 125 ml/óra | |
| **További hetek**\* | 2100 mg | 125 ml/óra | |
| \* A 7. héttől kezdve, a betegek 3 hetenként kapják.  † Infúzióval összefüggő reakciók hiánya esetén 2 óra múlva emelje a kezdeti infúziós sebességet a következő infúziós sebességre. | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **6. táblázat: Infúziós sebességek a Rybrevant 2 hetenkénti alkalmazása esetén** | | | | |
| **A testtömeg kevesebb mint 80 kg** | | | |
| **Hét** | **Dózis**  **(250 ml-es zsákonként)** | **Kezdeti infúziós sebesség** | **Későbbi infúziós sebesség‡** |
| **1. hét (osztott dózisú infúzió)** |  | | |
| 1. hét *1. nap* | 350 mg | 50 ml/óra | 75 ml/óra |
| 1. hét *2. nap* | 700 mg | 50 ml/óra | 75 ml/óra |
| **2. hét** | 1050 mg | 85 ml/óra | |
| **További hetek\*** | 1050 mg | 125 ml/óra | |
| **A testtömeg legalább 80 kg vagy nagyobb** | | | |
| **Hét** | **Dózis**  **(250 ml-es zsákonként)** | **Kezdeti infúziós sebesség** | **Későbbi infúziós sebesség‡** |
| **1. hét (osztott dózisú infúzió)** |  | | |
| 1. hét *1. nap* | 350 mg | 50 ml/óra | 75 ml/óra |
| 1. hét *2. nap* | 1050 mg | 35 ml/óra | 50 ml/óra |
| **2. hét** | 1400 mg | 65 ml/óra | |
| **3. hét** | 1400 mg | 85 ml/óra | |
| **További hetek\*** | 1400 mg | 125 ml/óra | |
| \* Az 5. hét után a betegek kéthetente kapják meg a szükséges dózist.  ‡ Ha 2 óra elteltével sem lép fel IRR, a kezdeti infúziós sebesség a következő fokozatra növelhető. | | | |

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagá(ai)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Az infúzióval összefüggő reakciók

Az amivantamabbal kezelt betegeknél gyakran fordultak elő infúzióval összefüggő reakciók (lásd 4.8 pont).

Az első infúzió előtt (az 1. héten) az IRR kockázatának csökkentése érdekében antihisztamint, lázcsillapítót és glükokortikoidot kell alkalmazni. Az ezt követő dózisoknál antihisztamin és lázcsillapító alkalmazandó. Az első infúziót osztott dózisokban kell beadni az 1. héten az 1. és 2. napon.

A betegeket olyan környezetben kell kezelni, ahol megfelelő egészségügyi támogatás áll rendelkezésre az IRR kezelésére. Az infúziót bármilyen súlyosságú IRR első jelére meg kell szakítani, és a klinikai indikációnak megfelelően posztinfúziós gyógyszereket kell alkalmazni. A tünetek megszűnése után az infúzió adása a korábbi dózis 50%-ával folytatandó. Visszatérő 3. vagy 4. fokozatú IRR esetén a Rybrevant alkalmazását véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

Az amivantamabbal kezelt betegeknél ILD-ről vagy ILD-szerű mellékhatásokról (pl. pneumonitis) számoltak be, beleértve a végzetes kimenetelű eseményeket is (lásd 4.8 pont). A betegeket ILD-re/pneumonitisre utaló tünetek (pl. dyspnoe, köhögés, láz) vonatkozásában monitorozni kell. Ha tünetek jelentkeznek, a Rybrevant-tal végzett kezelést a tünetek kivizsgálásáig meg kell szakítani. Az ILD vagy az ILD-szerű mellékhatások gyanúját ki kell vizsgálni, és szükség szerint megfelelő kezelést kell indítani. A Rybrevant alkalmazását igazoltan ILD-ben vagy ILD-szerű mellékhatásokban szenvedő betegeknél véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

A lazertinib egyidejű alkalmazásával járó vénás thromboemboliás (VTE) események

A Rybrevant-ot lazertinibbel kombinációban kapó betegeknél vénás thromboemboliás (VTE) eseményekről, köztük mélyvénás thrombosisról (*deep vein thrombosis*, DVT) és pulmonalis emboliáról (PE), a végzetes kimenetelű eseményeket is beleértve, számoltak be (lásd 4.8 pont). A klinikai irányelvekkel összhangban, a betegeknek profilaktikus adagolásban vagy egy direkt orális antikoagulánst (DOAC) vagy egy kis molekulatömegű heparint (LMWH) kell kapniuk. K‑vitamin-antagonisták alkalmazása nem javasolt.

A VTE-eseményekre utaló jeleket és tüneteket monitorozni kell. A VTE-eseményekben szenvedő betegeket antikoaguláns kezelésben kell részesíteni, ahogy az klinikailag indokolt. Klinikai instabilitással járó VTE-események esetén a kezelést fel kell függeszteni, amíg a beteg állapota klinikailag nem stabil. Ezt követően mindkét gyógyszer adását újra el lehet kezdeni, változatlan dózissal.

A megfelelő antikoagulálás ellenére kialakuló recidíva esetén a Rybrevant adását abba kell hagyni. A lazertinib‑kezelés ugyanazzal a dózissal folytatható (lásd 4.2 pont).

Bőr- és körömreakciók

Az amivantamabbal kezelt betegeknél bőrkiütés (beleértve az acne jellegű dermatitist), viszketés és bőrszárazság előfordulását figyelték meg (lásd 4.8 pont). A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a Rybrevant-tal végzett kezelés alatt és azt követően 2 hónapig kerüljék a napon való tartózkodást. Védőruházat viselése és széles spektrumú, UVA/UVB-szűrős fényvédő krém használata ajánlott. A száraz területeken alkoholmentes bőrpuhító krém használata javasolt. A bőrkiütés megelőzésére szolgáló, profilaktikus módszer alkalmazása mérlegelendő. Ez magában foglal egy orális antibiotikummal (pl. naponta kétszer 100 mg doxiciklinnel vagy minociklinnel) végzett profilaktikus kezelést, amit az 1. napon kell elkezdeni és a kezelés első 12 hetében alkalmazni, majd egy topikális antibiotikum-oldatot (pl. klindamicin, 1%), amit az orális antibiotikum-kezelés befejezését követően kell a hajas fejbőrön alkalmazni a kezelés következő 9 hónapjában. Mérlegelni kell nem komedogén bőrhidratáló alkalmazását az arcon és az egész testfelületen (kivéve a hajas fejbőrt), valamint klórhexidin‑oldat alkalmazását kéz‑ és lábmosásra, az 1. naptól kezdve folyamatosan, a kezelés első 12 hónapjában.

Az első dózis beadását megelőzően javasolt topikális és/vagy orális antibiotikumok, illetve topikális kortikoszteroidok felírásáról gondoskodni, annak érdekében, hogy ha a profilaktikus kezelés ellenére mégis kialakulna bőrkiütés, annak kezelését mihamarabb el lehessen kezdeni. Bőrreakciók kialakulásakor topikális kortikoszteroidokat, valamint topikális és/vagy orális antibiotikumokat kell alkalmazni. 3. fokozatú vagy rosszul tolerált 2. fokozatú események kialakulásakor szisztémás antibiotikumokat és orális szteroidokat is alkalmazni kell. Azokat a betegeket, akiknél súlyos, atípusos megjelenésű vagy eloszlású kiütés jelentkezik, vagy a reakció 2 héten belül nem javul, azonnal bőrgyógyászhoz kell irányítani. A Rybrevant dózisát a reakció súlyosságától függően csökkenteni kell, illetőleg a kezelést meg kell szakítani vagy véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont)*.*

Beszámoltak toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) is. Ha a TEN diagnózisa megerősítést nyer, a gyógyszerrel való kezelést abba kell hagyni.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Az amivantamabbal kezelt betegeknél szembetegségek fordultak elő, beleértve a keratitist is (lásd 4.8 pont). A szemészeti tünetek súlyosbodásával jelentkező betegeket azonnal szemészhez kell irányítani, és a tünetek kiértékeléséig fel kell függeszteni a kontaktlencsék használatát. A 3. vagy 4. fokozatú szembetegségek és szemészeti tünetek esetén alkalmazandó dózismódosításokért lásd a 4.2 pontot.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Ez a gyógyszer 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldattal hígítható. Ezt figyelembe kell venni azon betegek esetében, akiknek alacsony nátriumtartalmú étrendet kell követniük (lásd 6.6 pont).

Poliszorbát-tartalom

Ez a gyógyszer 0,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként, ami megfelel 4,2 mg/7 ml-nek injekciós üvegenként. A poliszorbátok túlérzékenységi reakciót okozhatnak.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel az intakt amivantamab egy IgG1 monoklonális antitest, így a fő kiürülési útvonala valószínűleg nem a vesén keresztüli kiürülés vagy a májenzimek által mediált metabolizmus. Éppen ezért, a gyógyszer-metabolizáló enzimek eltérései várhatóan nem befolyásolják az amivantamab kiürülését. Az EGFR és a MET egy egyedi epitópjához való nagyfokú affinitása miatt az amivantamab várhatóan nem változtatja meg a gyógyszer-metabolizáló enzimeket.

Vakcinák

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a vakcinák hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban amivantamabot kapó betegek esetében. Az amivantamab-kezelésben részesülő betegeknél kerülendő az élő, illetve élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek az amivantamab-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

Nincsenek humán adatok arra vonatkozóan, mennyire kockázatos az amivantamab terhesség alatti alkalmazása. Nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket a gyógyszerrel kapcsolatos kockázatról való tájékozódás céljából. Az EGFR- és MET-gátló molekulák vemhes állatokban történő alkalmazása az embrionális-magzati fejlődés károsodásának, az embrió elhalásának és a vetélés fokozott előfordulásával járt. Hatásmechanizmusa és az állatmodellekben végzett vizsgálatok alapján tehát az amivantamab terhes nőknél való alkalmazása magzati károsodást okozhat. Az amivantamab nem adható terhesség alatt, kivéve, ha a kezelés előnyei az anyára nézve meghaladják a magzatot érintő lehetséges kockázatokat. Ha a beteg e gyógyszerrel való kezelés alatt teherbe esik, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az amivantamab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A humán IgG-ről ismert, hogy a születést követő első napokban kiválasztódik az anyatejbe, majd a koncentrációja hamar alacsony szintre csökken. Ebben a születést közvetlenül követő rövid időszakban a szoptatott csecsemőkre gyakorolt kockázatot nem lehet kizárni, bár valószínűleg az IgG a szoptatott csecsemő gasztrointesztinális rendszerében lebomlik, és nem szívódik fel. Az amivantamab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok az amivantamab termékenységre gyakorolt hatásaival kapcsolatban embereknél. A készítmény hímek és nőstények termékenységére gyakorolt hatásait állatvizsgálatokban nem értékelték.

**4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Rybrevant közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Lásd a 4.8 pontot (pl. szédülés, fáradtság, látásromlás). Ha a betegek a kezeléssel kapcsolatos tüneteket tapasztalnak, beleértve a látással kapcsolatos mellékhatásokat, amelyek befolyásolják koncentrációs- és reakcióképességüket, ajánlott, hogy a tünetek megszűnéséig ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

Az amivantamab-monoterápiára vonatkozó adathalmazban (N=380) a leggyakoribb mellékhatás az összes fokozatban a bőrkiütés (76%), az infúzióval összefüggő reakciók (67%), a körömtoxicitás (47%), a hypalbuminaemia (31%), az ödéma (26%), a fáradtság (26%), a stomatitis (24%), a hányinger (23%) és a székrekedés (23%) volt. A súlyos mellékhatások közé tartozott az ILD (1,3%), az IRR (1,1%) és a bőrkiütés (1,1%). A betegek 3%-a hagyta abba a mellékhatások miatt a Rybrevant alkalmazását. A kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatás az IRR (1,1%), az ILD (0,5%) és a körömtoxicitás (0,5%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 7. táblázat foglalja össze az amivantamab-monoterápiában részesülő betegeknél fellépő mellékhatásokat.

Az adatok 380, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegnek a platinaalapú kemoterápia sikertelenségét követő amivantamab-expozícióját tükrözik. A betegek (kevesebb mint 80 kg testtömeg esetén) 1050 mg vagy (80 kg-os vagy azt meghaladó testtömeg esetén) 1400 mg amivantamabot kaptak. Az amivantamab-expozíció mediánja 4,1 hónap volt (tartomány: 0,0–39,7 hónap).

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások az alábbiakban gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriákat a következők szerint határozták meg: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek bemutatásra.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **7. táblázat: Mellékhatások az amivantamabot monoterápiaként kapó betegeknél** | | | |
| **Szervrendszeri kategóriák**  Mellékhatás | **Gyakorisági kategória** | **Bármilyen fokozatú (%)** | **3-4. fokozatú (%)** |
| **Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek** | | | |
| hypalbuminaemia\* (lásd 5.1 pont) | Nagyon gyakori | 31 | 2† |
| csökkent étvágy | 16 | 0,5† |
| hypocalcaemia | 10 | 0,3† |
| hypokalaemia | Gyakori | 9 | 2 |
| hypomagnesaemia | 8 | 0 |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| szédülés\* | Nagyon gyakori | 13 | 0,3† |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | | | |
| látásromlás\* | Gyakori | 3 | 0 |
| szempilla-növekedés\* | 1 | 0 |
| egyéb szembetegségek\* | 6 | 0 |
| keratitis | Nem gyakori | 0,5 | 0 |
| uveitis | 0,3 | 0 |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek** | | | |
| interstitialis tüdőbetegség\* | Gyakori | 3 | 0,5† |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| hasmenés | Nagyon gyakori | 11 | 2† |
| stomatitis\* | 24 | 0,5† |
| hányinger | 23 | 0,5† |
| székrekedés | 23 | 0 |
| hányás | 12 | 0,5† |
| hasi fájdalom\* | Gyakori | 9 | 0,8† |
| aranyerek | 3,7 | 0 |
| **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek** | | | |
| emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint | Nagyon gyakori | 15 | 2 |
| emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint | 13 | 1 |
| emelkedett alkalikus-foszfatázszint a vérben | 12 | 0,5† |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | | | |
| bőrkiütés\* | Nagyon gyakori | 76 | 3† |
| körömtoxicitás\* | 47 | 2† |
| bőrszárazság\* | 19 | 0 |
| viszketés | 18 | 0 |
| toxicus epidermalis necrolysis | Nem gyakori | 0,3 | 0,3† |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | | | |
| myalgia | Nagyon gyakori | 11 | 0,3† |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | | | |
| ödéma\* | Nagyon gyakori | 26 | 0,8† |
| fáradtság\* | 26 | 0,8† |
| láz | 11 | 0 |
| **Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények** | | | |
| infúzióval összefüggő reakció | Nagyon gyakori | 67 | 2 |
| \* Csoportosított kifejezések  † Csak 3. fokozatú események | | | |

A biztonságossági profil összefoglalása

Az amivantamab karboplatinnal és pemetrexeddel való kombinációjára vonatkozó adathalmazban (N = 301) a leggyakoribb mellékhatás az összes fokozatban a bőrkiütés (83%), a neutropenia (57%), a körömtoxicitás (53%), az infúzióval összefüggő reakciók (51%), a fáradtság (43%), a stomatitis (39%), a hányinger (43%), a thrombocytopenia (40%), a székrekedés (40%), az ödéma (40%), a csökkent étvágy (33%), a hypalbuminaemia (32%), az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (26%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (23%), a hányás (22%) és a hypokalaemia (20%) volt. A súlyos mellékhatások közé tartozott a bőrkiütés (2,7%), a vénás thromboembolia (2,3%), a thrombocytopenia (2,3%) és az ILD (2,0%). A betegek 8%-a hagyta abba a mellékhatások miatt a Rybrevant alkalmazását. A kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatás az IRR (2,7%), a bőrkiütés (2,3%), az ILD (2,3%) és a körömtoxicitás (1,0%) volt.

A 8. táblázat foglalja össze az amivantamabot karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban kapó betegeknél fellépő mellékhatásokat.

Az adatok az amivantamab expozícióját tükrözik 301, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegnél karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban történő alkalmazásakor. A betegek (kevesebb mint 80 kg testtömeg esetén) 1400 mg vagy (80 kg-os vagy azt meghaladó testtömeg esetén) 1750 mg amivantamabot kaptak 4 héten keresztül. A 7. héttől kezdve 3 hetenként a betegek (kevesebb mint 80 kg testtömeg esetén) 1750 mg vagy (80 kg-os vagy azt meghaladó testtömeg esetén) 2100 mg amivantamabot kaptak. Az amivantamab-expozíció mediánja karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban történő alkalmazás esetén 7,7 hónap volt (tartomány: 0,0–28,1 hónap).

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások az alábbiakban gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriákat a következők szerint határozták meg: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek bemutatásra.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **8. táblázat: Mellékhatások az amivantamabot karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban kapó betegeknél** | | | |
| **Szervrendszeri kategóriák**  Mellékhatás | **Gyakorisági kategória** | **Bármilyen fokozatú (%)** | **3-4. fokozatú (%)** |
| **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| neutropenia | Nagyon gyakori | 57 | 39 |
| thrombocytopenia | 40 | 12 |
| **Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek** | | | |
| csökkent étvágy | Nagyon gyakori | 33 | 1,3 |
| hypalbuminaemia\* | 32 | 3,7 |
| hypokalaemia | 20 | 6,6 |
| hypomagnesaemia | 13 | 1,3 |
| hypocalcaemia | 12 | 1,0 |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| szédülés\* | Gyakori | 10 | 0,3 |
| **Érbetegségek és tünetek** | | | |
| vénás thromboembolia\* | Nagyon gyakori | 14 | 3,0 |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | | | |
| egyéb szembetegségek\* | Gyakori | 7,3 | 0 |
| látásromlás\* | 3,0 | 0 |
| szempilla-növekedés | Nem gyakori | 0,3 | 0 |
| keratitis | 0,3 | 0 |
| uveitis | 0,3 | 0 |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek** | | | |
| interstitialis tüdőbetegség\* | Gyakori | 2,3 | 1,7 |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| hányinger | Nagyon gyakori | 43 | 1,0 |
| székrekedés | 40 | 0,3 |
| stomatitis\* | 39 | 3,0 |
| hányás | 22 | 2,0 |
| hasmenés | 19 | 2,3 |
| hasi fájdalom\* | Gyakori | 11 | 0,3 |
| aranyerek | 9,3 | 0,7 |
| **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek** | | | |
| emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint | Nagyon gyakori | 26 | 4,3 |
| emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint | 23 | 0,7 |
| emelkedett alkalikus-foszfatázszint a vérben | Gyakori | 10 | 0,3 |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | | | |
| bőrkiütés\* | Nagyon gyakori | 83 | 14 |
| körömtoxicitás\* | 53 | 4,3 |
| bőrszárazság\* | 16 | 0 |
| viszketés | 10 | 0 |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | | | |
| myalgia | Gyakori | 5,0 | 0,7 |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | | | |
| fáradtság\* | Nagyon gyakori | 43 | 4,7 |
| ödéma\* | 40 | 1,3 |
| láz | 14 | 0 |
| **Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények** | | | |
| infúzióval összefüggő reakció | Nagyon gyakori | 51 | 3,0 |
| \* Csoportosított kifejezések | | | |

A biztonságossági profil összefoglalása

A lazertinibbel kombinált amivantamabra vonatkozó adathalmazban (N = 421), a leggyakoribb mellékhatás az összes fokozatban a bőrkiütés (89%), a körömtoxicitás (71%), az infúzióval összefüggő reakciók (63%), a hypalbuminaemia (48%), a hepatotoxicitás (47%), az ödéma (47%), a stomatitis (43%), a vénás thromboembolia (37%), a paraesthesia (lazertinib) (34%), a fáradtság (32%), a hasmenés (29%), a székrekedés (29%), a száraz bőr (26%), a bőrviszketés (24%), a csökkent étvágy (24%), a hypocalcaemia (21%), a hányinger (21%) és az egyéb szembetegségek (21%) voltak. A leggyakoribb, súlyos mellékhatások közé tartozott a vénás thromboembolia (11%), a pneumonia (4,0%), a bőrkiütés (3,1%), az ILD/pneumonitis (2,9%), a hepatotoxicitás (2,4%), a COVID‑19 (2,4%), az infúzióval összefüggő reakció és a pleuralis folyadékgyülem (2,1%). A betegek 23%‑a hagyta abba a Rybrevant alkalmazását mellékhatások miatt. A Rybrevant alkalmazásának abbahagyásához vezető, leggyakoribb mellékhatás a bőrkiütés (5,5%), az infúzióval összefüggő reakció (4,5%), a körömtoxicitás (3,6%), az ILD (2,9%) és a VTE (2,9%) volt.

A 9. táblázat a lazertinibbel kombinációban adott amivantamabot kapó betegeknél előforduló, gyógyszer okozta mellékhatásokat foglalja össze.

Az adatok a lazertinibbel kombinált amivantamab expozíciót tükrözik, 421, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegnél. A betegek az amivantamabot 1050 mg‑os (80 kg alatti betegek esetében) vagy 1400 mg‑os (a legalább 80 kg‑os betegek esetében) dózisban, hetente egyszer, 4 hétig, majd ezt követően minden 2. héten kapták. A vizsgálati kezelés medián expozíciója az amivantamab és lazertinib kombinációt kapó csoportban 18,5 hónap volt (tartomány: 0,2 – 31,4 hónap).

A klinikai vizsgálatok alatt megfigyelt mellékhatások az alábbiakban, gyakorisági kategóriánként kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – <1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – <1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **9. táblázat: Az amivantamabot lazertinibbel kombinációban kapó betegeknél észlelt mellékhatások** | | | |
| **Szervrendszeri kategóriák**  Mellékhatás | **Gyakorisági kategória** | **Bármilyen fokozatú (%)** | **3.‑4. fokozatú (%)** |
| **Anyagcsere‑ és táplálkozási betegségek és tünetek** | | | |
| hypalbuminaemia\* | Nagyon gyakori | 48 | 5 |
| csökkent étvágy | 24 | 1,0 |
| hypocalcaemia | 21 | 2,1 |
| hypokalaemia | 14 | 3,1 |
| hypomagnesaemia | Gyakori | 5,0 | 0 |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| paraesthesia\*‡ | Nagyon gyakori | 34 | 1,7 |
| szédülés\* | 13 | 0 |
| **Érbetegségek és tünetek** | | | |
| vénás thromboembolia\* | Nagyon gyakori | 37 | 11 |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | | | |
| egyéb szembetegségek\* | Nagyon gyakori | 21 | 0,5 |
| látásromlás\* | Gyakori | 4,5 | 0 |
| keratitis | 2,6 | 0,5 |
| szempilla-növekedés\* | 1,9 | 0 |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek** | | | |
| interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis\* | Gyakori | 3,1 | 1,2 |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| stomatitis\* | Nagyon gyakori | 43 | 2,4 |
| hasmenés | 29 | 2,1 |
| székrekedés | 29 | 0 |
| hányinger | 21 | 1,2 |
| hányás | 12 | 0,5 |
| hasi fájdalom\* | 11 | 0 |
| aranyér | Gyakori | 10 | 0,2 |
| **Máj‑ és epebetegségek, illetve tünetek** | | | |
| hepatotoxicitás† | Nagyon gyakori | 47 | 9 |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | | | |
| bőrkiütés\* | Nagyon gyakori | 89 | 27 |
| körömtoxicitás\* | 71 | 11 |
| száraz bőr\* | 26 | 1,0 |
| pruritus | 24 | 0,5 |
| palmo‑plantaris erythrodysaesthesia szindróma | Gyakori | 6 | 0,2 |
| urticaria | 1,2 | 0 |
| **A csont‑ és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | | | |
| izomgörcsök | Nagyon gyakori | 17 | 0,5 |
| myalgia | 13 | 0,7 |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | | | |
| ödéma\* | Nagyon gyakori | 47 | 2,9 |
| fáradtság\* | 32 | 3,8 |
| láz | 12 | 0 |
| **Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények** | | | |
| infúzióval összefüggő reakció | Nagyon gyakori | 63 | 6 |
| \* Csoportosított kifejezések  ‡ Csak a lazertinib esetén értékelték gyógyszer okozta mellékhatásként.  † A leggyakoribb események közé tartozott az emelkedett GPT- (36%), az emelkedett GOT- (29%) és az emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben (12%). | | | |

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Az infúzióval összefüggő reakciók*

Az amivantamab-monoterápiával kezelt betegeknél a betegek 67%-ánál fordultak elő infúzióval összefüggő reakciók. Az IRR-események 98%-a 1–2. fokozatú volt. Az IRR-események 99%-a az első infúziónál következett be, 60 perces medián megjelenési idővel, és a többségük az infúzió elindítását követő 2 órán belül jelentkezett. A leggyakoribb jelek és tünetek közé tartozik a hidegrázás, nehézlégzés, hányinger, kipirulás, mellkasi diszkomfortérzés és hányás (lásd 4.4 pont).

Az amivantamabot karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban kapó betegeknél a betegek 50%‑ánál fordultak elő infúzióval összefüggő reakciók. Az infúzióval összefüggő reakciók több mint 94%‑a volt 1.–2. fokozatú. Az infúzióval összefüggő reakciók többsége az első infúziónál fordult elő, a megjelenésig eltelt medián időtartam 60 perc volt (tartomány: 0–7 óra), és a többsége az infúzió elkezdését követő 2 órán belül jelent meg. Néha az amivantamab adagolásának tartós, több mint 6 hétig tartó felfüggesztése utáni újraindításakor is jelentkezhet IRR.

A lazertinibbel kombinációban adott amivantamabbal kezelt betegeknél infúzióval összefüggő reakciók fordultak elő a betegek 63%‑ánál. Az infúzióval összefüggő reakciók 94%‑a volt 1.‑2. fokozatú. Az infúzióval összefüggő reakciók többsége az első infúzió beadásakor, 1 óra medián időtartammal jelentkezett, és a reakciók többsége az infúzió elkezdését követő 2 órán belül jelent meg. A leggyakoribb jelek és tünetek közé tartozik a hidegrázás, a dyspnoe, a hányinger, a kipirulás, a mellkasi diszkomfort és a hányás (lásd 4.4 pont).

Alkalmanként infúzióval összefüggő reakció jelentkezhet az amivantamab ismételt elkezdését követően, az adagolás 6 hétnél hosszabb, tartós felfüggesztése után.

*Interstitialis tüdőbetegség*

Interstitialis tüdőbetegségről vagy ILD-szerű mellékhatásokról számoltak be az amivantamab és más EGFR-gátlók alkalmazásával kapcsolatban. Interstitialis tüdőbetegségről vagy pneumonitisről az amivantamab-monoterápiával kezelt betegek 2,6%‑ánál, a karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban adott amivantamabbal kezelt betegek 2,3%‑ánál és a lazertinibbel kombinációban adott amivantamabbal kezelt betegek 3,1%‑ánál számoltak be, beleértve 1 (0,2%) végzetes kimenetelű esetet is. A klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek kórtörténetében bizonyíthatóan előfordult ILD, gyógyszer okozta ILD, szteroidkezelést igénylő, sugárkezelés okozta pneumonitis vagy klinikailag aktív ILD (lásd 4.4 pont).

*A lazertinib egyidejű alkalmazásával járó vénás thromboemboliás (VTE) események*

Amikor a Rybrevant‑ot lazertinibbel kombinációban alkalmazzák, VTE-eseményekről, köztük mélyvénás thrombosisról (DVT) és pulmonalis emboliáról (PE) számoltak be a lazertinibbel kombinációban Rybrevant‑ot kapó 421 beteg 37%‑ánál. A legtöbb eset 1. vagy 2. fokozatú volt, 3.‑4. fokozatú események a Rybrevant-ot lazertinibbel kombinációban kapó betegek 11%‑ánál, és Rybrevant-ot lazertinibbel kombinációban kapó betegek 0,5%‑ánál fordult elő halálozás. Az antikoagulánsok profilaktikus alkalmazására és a VTE-események kezelésére vonatkozó információkat lásd a 4.2 és 4.4 pontban.

A Rybrevant-ot lazertinibbel kombinációban kapó betegeknél a vénás thromboemboliás esemény első megjelenésig eltelt medián időtartam 84 nap volt. A VTE-események a betegek 2,9%‑ánál vezettek a Rybrevant‑kezelés abbahagyásához.

*Bőr- és körömreakciók*

Az amivantamab-monoterápiával kezelt betegek 76%-ánál bőrkiütés (beleértve az acne jellegű dermatitist), viszketés és bőrszárazság előfordulását figyelték meg. A legtöbb eset 1. vagy 2. fokozatú volt; 3. fokozatú bőrkiütések a betegek 3%-ánál fordultak elő. Az amivantamab-kezelés megszakításához vezető bőrkiütés a betegek 0,3%-ánál fordult elő. A bőrkiütések általában a terápia első 4 hetében alakultak ki, a megjelenés medián ideje 14 nap volt. Az amivantamabbal kezelt betegeknél körömtoxicitás lépett fel. A legtöbb eset 1. vagy 2. fokozatú volt; 3. fokozatú körömtoxicitás a betegek 1,8%-ánál fordult elő.

A karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban adott amivantamabbal kezelt betegek 83%‑ánál bőrkiütés (beleértve a dermatitis acneiformist is) fordult elő. A legtöbb eset 1. vagy 2. fokozatú volt, 3. fokozatú bőrkiütéssel járó esemény a betegek 14%‑ánál alakult ki. Az amivantamab‑kezelés megszakításához vezető bőrkiütés a betegek 2,3%‑ánál fordult elő. A bőrkiütések általában a terápia első 4 hetében alakultak ki, és a megjelenésükig eltelt medián idő 14 nap volt. A karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban adott amivantamabbal kezelt betegeknél körömtoxicitás lépett fel. A legtöbb esemény 1. vagy 2. fokozatú volt, 3. fokozatú körömtoxicitással járó esemény a betegek 4,3%‑ánál alakult ki (lásd 4.4 pont).

Bőrkiütés (beleértve a dermatitis acneiformist is) a lazertinibbel kombinációban adott amivantamabbal kezelt betegek 89%‑ánál alakult ki. A legtöbb eset 1. vagy 2. fokozatú volt, és 3. fokozatú bőrkiütéssel járó esemény a betegek 27%‑ánál fordult elő. Az amivantamab alkalmazásának abbahagyásához vezető bőrkiütés a betegek 5,5%‑ánál fordult elő. Bőrkiütés rendszerint a kezelés első 4 hetén belül alakult ki, a megjelenéséig eltelt medián időtartam 14 nap volt. Az amivantamabbal kombinációban adott lazertinibbel kezelt betegeknél körömtoxicitás fordult elő. A legtöbb esemény 1.–2. fokozatú volt, 3. fokozatú körömtoxicitás a betegek 11%‑ánál jelentkezett (lásd 4.4 pont).

*Szembetegségek és szemészeti tünetek*

Az amivantamab-monoterápiával kezelt betegek 9%-ánál szembetegségek fordultak elő, beleértve a keratitist is (a betegek 0,5%-ánál). Az egyéb bejelentett mellékhatások közé tartozott a szempilla-növekedés, látásromlás és egyéb szembetegségek. Minden eset 1–2. fokozatú volt.

A karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban adott amivantamabbal kezelt betegek 11%‑ánál szembetegségek fordultak elő, beleértve a keratitist is (0,3%). Az egyéb, bejelentett mellékhatások közé tartozott a szempilla‑növekedés, látásromlás, uveitis és egyéb szembetegségek. Minden esemény 1–2. fokozatú volt (lásd 4.4 pont).

A lazertinibbel kombinációban adott amivantamabbal kezelt betegeknél szembetegségek fordultak elő, beleértve a keratitist is (2,6%). Egyéb, jelentett mellékhatások közé tartozott a szempilla-növekedés, a látásromlás és más szembetegségek is. A legtöbb esemény 1.–2. fokozatú volt (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

*Idősek*

A 75 éves, illetve annál idősebb betegek esetében korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre az amivantamabbal kapcsolatban (lásd 5.1 pont). A ≥ 65 éves, illetve 65 évnél fiatalabb betegek között nem figyeltek meg általános eltéréseket a biztonságosság tekintetében.

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, ez esetben is fennáll az immunogenitás lehetősége. Az amivantamabbal kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek klinikai vizsgálataiban a Rybrevant‑tal kezelt és a gyógyszerellenes antitestek (*anti‑drug antibodies,* ADA) jelenléte szempontjából vizsgálható 1862 résztvevő közül 4‑nél (0,2%) volt pozitív a kezelés következtében kialakuló amivantamab‑ellenes antitestet kimutató vizsgálat eredménye. Nem volt bizonyíték arra, hogy az amivantamab elleni antitestek miatt megváltozott volna a farmakokinetikai, hatásossági vagy biztonságossági profil.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

Nem határoztak meg maximálisan tolerálható dózist abban a klinikai vizsgálatban, amelyben a betegek legfeljebb 2100 mg gyógyszert kaptak intravénásan. Az amivantamab túladagolására nincs ismert specifikus ellenszer. Túladagolás esetén a Rybrevant-kezelést le kell állítani, a beteget rendszeresen ellenőrizni kell a nemkívánatos események bármely jelére vagy tünetére, és azonnal megfelelő általános szupportív kezelést kell alkalmazni a klinikai toxicitás csökkenéséig vagy megszűnéséig.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, ATC-kód: L01FX18.

Hatásmechanizmus

Az amivantamab egy alacsony fukoziláltságú, teljesen humán IgG1-alapú EGFR-MET bispecifikus antitest, mely immunsejt-irányító hatással rendelkezik, és az aktiváló EGFR mutációkkal, például exon 19 deléciókkal, exon 21 L858R szubsztitúciós mutációkkal és exon 20 inszerció mutációkkal bíró daganatokat célozza. Az amivantamab az EGFR és a MET extracelluláris doménjeihez kötődik.

Az amivantamab megszakítja az EGFR és a MET jelátviteli funkcióit azáltal, hogy blokkolja a ligandok kötődését, és fokozza az EGFR és a MET degradációját, ezáltal megakadályozza a tumor növekedését és progresszióját. Az EGFR és a MET jelenléte a tumorsejtek felszínén lehetővé teszi azt is, hogy ezeket a sejteket az immun-effektor sejtek, például a természetes ölősejtek és a makrofágok antitestfüggő celluláris cytotoxicitás (*antibody‑dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), illetve trogocitózis mechanizmusok révén elpusztítsák.

Farmakodinámiás hatások

*Albumin*

Az amivantamab – a MET-gátlás farmakodinámiás hatásaként – csökkentette a szérumalbumin koncentrációját, jellemzően az első 8 hét során (lásd 4.8 pont); ezt követően az amivantamab-kezelés hátralévő részében az albuminkoncentráció stabilizálódott.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Korábban nem kezelt NSCLC, EGFR exon 19 deléciókkal vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációkkal (MARIPOSA vizsgálat)*

Az NSC3003 (MARIPOSA) vizsgálat egy randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos, multicentrikus, III. fázisú vizsgálat, ami a lazertinibbel kombinációban adott Rybrevant hatásosságát és biztonságosságát értékeli, az ozimertinib‑monoterápiához hasonlítva, az EGFR mutációt hordozó olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC‑ben szenvedő betegek első vonalbeli kezeléseként, akik nem alkalmasak a kuratív kezelésre. A betegektől származó mintákkal szemben elvárás volt, hogy a két gyakori EGFR mutációból (exon 19 deléció vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutáció) az egyiket hordozzák, ami helyi vizsgálattal került azonosításra. A daganatszövet- (94%) és/vagy plazmamintákat (6%) minden beteg esetén helyben megvizsgálták, hogy meghatározzák az EGFR exon 19 deléció és/vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációs státuszt, ehhez polimeráz láncreakciót (*polymerase chain reaction*, PCR) használtak a betegek 65%‑ánál, és új generációs szekvenálást (*next generation sequencing*, NGS) a betegek 35%‑ánál.

Összesen 1074 beteget randomizáltak (2:2:1 arányban), melynek során a betegek lazertinibbel kombinációban adott Rybrevant‑ot, ozimertinib-monoterápiát vagy lazertinib-monoterápiát kaptak, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. A Rybrevant‑ot intravénásan adták 1050 mg‑os (80 kg alatti betegek esetében) vagy 1400 mg‑os (a legalább 80 kg‑os betegek esetében) dózisban, hetente egyszer, 4 hétig, majd ezt követően, az 5. héttől kezdve minden 2. héten. A lazertinibet szájon át adták, naponta egyszer, 240 mg‑os dózisban. Az ozimertinibet szájon át adták, naponta egyszer, 80 mg‑os dózisban. A randomizációt az EGFR-mutáció típusa (exon 19 deléció vagy exon 21 L858R), rassz (ázsiai vagy nem ázsiai) és az anamnézisben szereplő agyi áttétek (igen vagy nem) alapján stratifikálták.

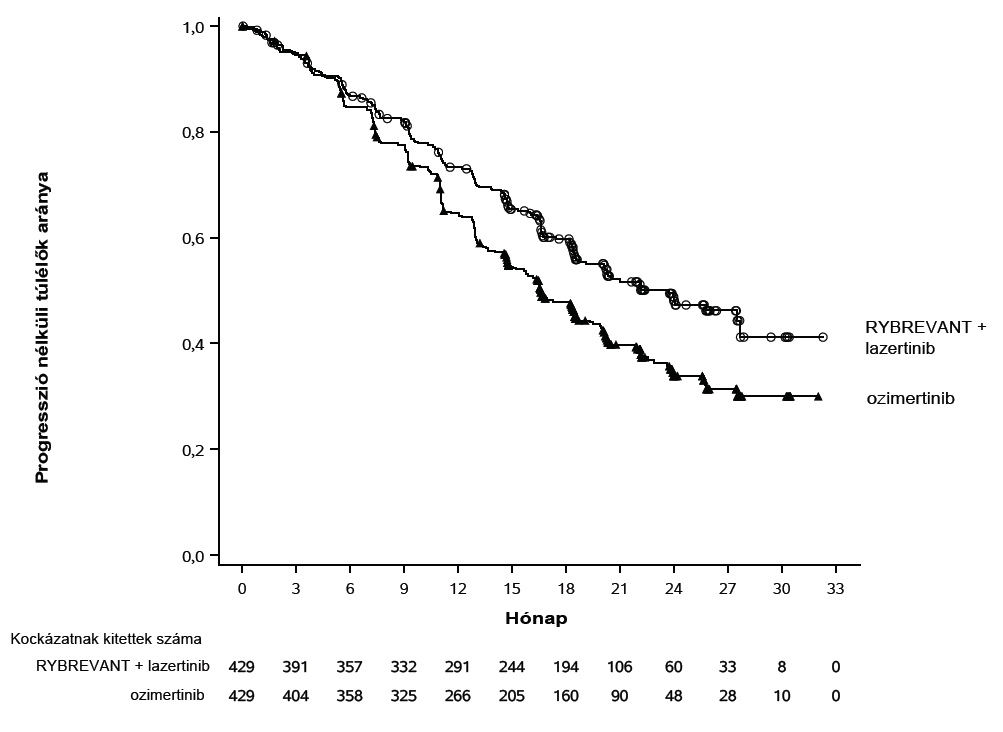
A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai egyensúlyban voltak a terápiás karok között. A medián életkor 63 év volt (tartomány: 25–88) év, és a betegek 45%‑a volt ≥ 65 éves, 62%‑a volt nő, és 59%‑a volt ázsiai, 38%‑a volt fehér bőrű. A kiindulási Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítménystátusz 0 (34%) vagy 1 (66%) volt, 69%‑uk soha nem dohányzott, 41%‑uknak voltak korábban agyi metastasisai, és 90%‑uknak volt a diagnózis felállításakor IV. stádiumú betegsége. Az EGFR mutáció státuszra vonatkozóan, 60%‑uknak voltak exon 19 deléciói, és 40%‑uknak voltak exon 21 L858R szubsztitúciós mutációi.

A lazertinibbel kombinációban adott Rybrevant esetén az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (*blinded independent central review*, BICR) szerint a progressziómentes túlélés (*progression-free survival*, PFS) statisztikailag szignifikáns javulása volt igazolható.

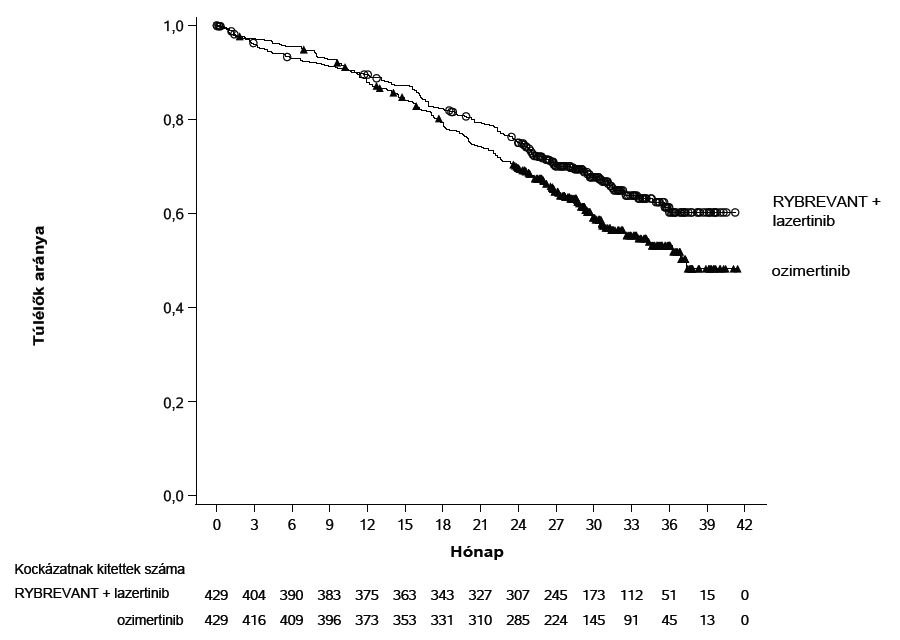
Megközelítőleg 31 hónapos medián követési idő mellett az aktualizált teljes túlélés (*overall survival*, OS) relatív hazárdja 0,77 volt; (95%‑os CI: 0,61; 0,96; p = 0,0185). Ez a 0,00001 értékű, 2‑oldalú szignifikanciaszinthez viszonyítva nem volt statisztikailag szignifikáns.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **10. táblázat: A MARIPOSA‑vizsgálat hatásossági eredményei** | | |
|  | **Rybrevant + lazertinib**  **(N = 429)** | **ozimertinib**  **(N = 429)** |
| **Progressziómentes túlélés (PFS)a** | | |
| Események száma | 192 (45%) | 252 (59%) |
| Medián, hónap (95%‑os CI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| Relatív hazárd (95%‑os CI); p‑érték | 0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002 | |
| **Teljes túlélés (OS)** | | |
| Események száma | 142 (33%) | 177 (41%) |
| Medián, hónap (95%‑os CI) | NE (NE; NE) | 37,3 (32,5; NE) |
| Relatív hazárd (95%‑os CI); p‑értékb | 0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185 | |
| **Objektív válaszadási arány (*objective response rate*, ORR)a,c** | | |
| ORR% (95%‑os CI) | 80% (76%; 84%) | 77% (72%; 81%) |
| **A válaszreakció időtartama (*duration of response*, DOR)a,c** | | |
| Medián (95%‑os CI), hónap | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR (*blinded independent central review*) = az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés; CI (*confidence interval*) = konfidenciaintervallum; NE (*not estimable*) = nem becsülhető.  A PFS eredmények a 2023. augusztus 11‑i adatlezárásból származnak, 22,0 hónapos medián követési idő mellett. Az OS, DOR és ORR eredmények a 2024. május 13‑i adatlezárásból származnak, 31,3 hónapos medián követési idő mellett.  a BICR a RECIST v1.1 szerint.  b A p érték a 0,00001-es 2-oldalú szignifikanciaszinthez viszonyítva. Ennek következtében az OS eredmények a legutóbbi időközi analízis szerint statisztikailag nem szignifikánsak.  c Igazolt reszponderek alapján. | | |

**1. ábra: A PFS Kaplan–Meier‑féle görbéje a korábban nem kezelt, NSCLC‑ben szenvedő betegeknél, a BICR értékelése szerint**



**2. ábra: Az OS Kaplan–Meier‑féle görbéje a korábban nem kezelt, NSCLC‑ben szenvedő betegeknél**



A BICR szerinti intracranialis ORR és DOR előre meghatározott végpontok voltak a MARIPOSA vizsgálatban. A vizsgálat megkezdésekor intracranialis léziókkal bíró betegek alcsoportjánál a Rybrevant és lazertinib kombináció esetén hasonló intracranialis ORR‑t igazolt, mint a kontrollok esetén. A protokoll szerint a MARIPOSA vizsgálat minden betegénél sorozat koponya MRI történt, hogy értékelni lehessen az intracranialis válaszreakciót és annak időtartamát. Az eredmények a 11. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **11. táblázat: Intracranialis ORR és DOR a BICR értékelése szerint, a vizsgálat megkezdésekor intracranialis léziókkal bíró betegeknél – MARIPOSA vizsgálat** | | |
|  | **Rybrevant + lazertinib**  **(N = 180)** | **ozimertinib**  **(N = 186)** |
| **Az intracranialis tumorválasz értékelése** | | |
| Intracranialis ORR (CR+PR), % (95%‑os CI) | 77%  (70%; 83%) | 77%  (70%; 82%) |
| Teljes remisszió | 63% | 59% |
| **Intracranialis DOR** | | |
| A reszponderek száma | 139 | 144 |
| Medián, hónap (95%‑os CI) | NE (21,4; NE) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| CI = konfidenciaintervallum  NE = nem becsülhető  Az intracranialis ORR és DOR eredmények a 2024. május 13‑i adatlezárásból származnak, 31,3 hónapos medián követési idő mellett. | | |

*Korábban kezelt NSCLC, EGFR exon 19 deléciókkal vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációkkal (MARIPOSA‑2 vizsgálat)*

A MARIPOSA‑2 vizsgálat egy randomizált (2:2:1), nyílt elrendezésű, multicentrikus, III. fázisú vizsgálat, amelyet lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, EGFR exon 19 deléciókkal vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációkkal rendelkező (a mutációs tesztet a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegség diagnózisának időpontjában vagy azt követően is el lehetett végezni. A tesztet nem kellett megismételni a vizsgálatba való belépéskor, ha az EGFR mutációs státuszt korábban már megállapították.), NSCLC-ben szenvedő betegek bevonásával végeztek, és akiknél egy korábbi kezelés, beleértve egy harmadik generációs EGFR tirozinkináz‑inhibitorral (TKI) végzett kezelést is, sikertelennek bizonyult. Összesen 657 beteget randomizáltak a vizsgálatban, akik közül 263-an kaptak karboplatint és pemetrexedet (CP), és 131-en kaptak karboplatinnal és pemetrexeddel kombinált Rybrevant‑ot (Rybrevant‑CP). Ezenkívül 263 beteget randomizáltak lazertinibbel, karboplatinnal és pemetrexeddel kombinált Rybrevant‑ra, a vizsgálat egy különálló karában. A Rybrevant‑ot intravénásan adták 1400 mg‑os (a 80 kg alatti betegeknek) vagy 1750 mg‑os dózisban (a legalább 80 kg‑os betegeknek) hetente egyszer, 4 héten keresztül, ezt követően a 7. héttől kezdve 3 hetenként 1750 mg‑os (a 80 kg alatti betegeknek) vagy 2100 mg‑os dózisban (a legalább 80 kg‑os betegeknek), a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. A karboplatint intravénásan adták, percenként 5 mg/ml‑es koncentráció‑idő görbe alatti terület (AUC 5) mellett, 3 hetenként egyszer, legfeljebb 12 hétig. A pemetrexedet intravénásan adták, 500 mg/m2‑es dózisban, 3 hetenként egyszer, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig.

A betegeket az ozimertinib kezelési vonal (első vonalbeli vagy második vonalbeli), a korábbi agyi metastasisok (igen vagy nem) és az ázsiai rassz (igen vagy nem) alapján stratifikálták.

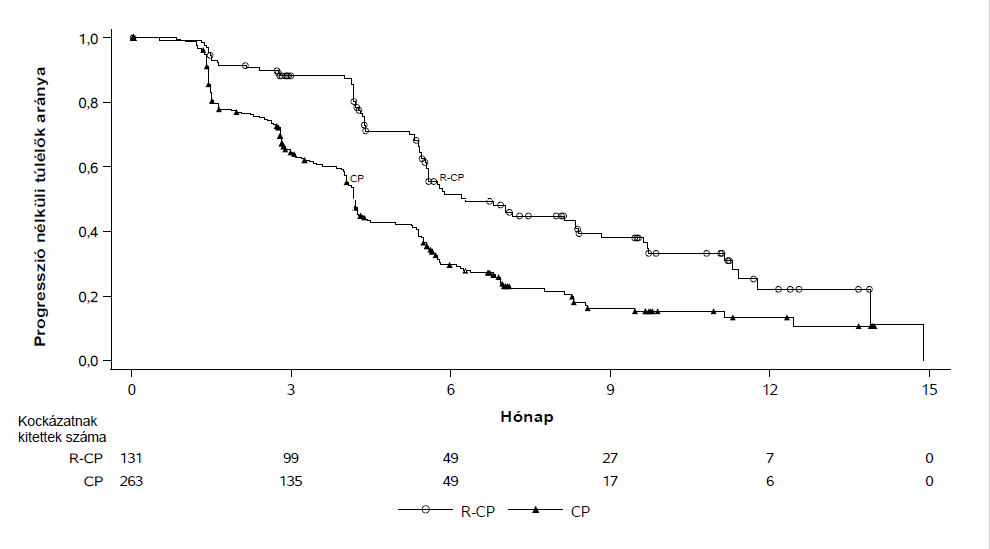
A Rybrevant‑CP‑karra vagy CP‑karra randomizált 394 beteg medián életkora 62 év (tartomány: 31‑85) volt, a betegek 38%‑a volt ≥65 éves, 60%‑a volt nő, és 48%‑a volt ázsiai és 46%‑a fehér bőrű. A vizsgálat megkezdésekor az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítménystátusz 0 (40%) vagy 1 (60%) volt; 66%‑uk soha nem dohányzott, 45%‑uk anamnézisében szerepeltek agyi áttétek, és 92%‑uknál volt IV. stádiumú daganat a diagnózis felállításakor.

A karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban adott Rybrevant a progressziómentes túlélés (*progression-free survival*, PFS) statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a karboplatinnal és pemetrexeddel szemben, 0,48-os HR-érték mellett (95%‑os CI: 0,36; 0,64; p < 0,0001). Az OS második időközi analízisének időpontjában, a Rybrevant–CP esetében megközelítőleg 18,6 hónapos medián követési idővel, a CP esetében megközelítőleg 17,8 hónapos medián követési idővel, az OS HR = 0,73 volt (95%‑os CI: 0,54; 0,99; p = 0,0386). Ez statisztikailag nem volt szignifikáns (egy előre meghatározott, 0,0142 értékű szignifikanciaszinten vizsgálták).

A hatásossági eredmények a 12. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

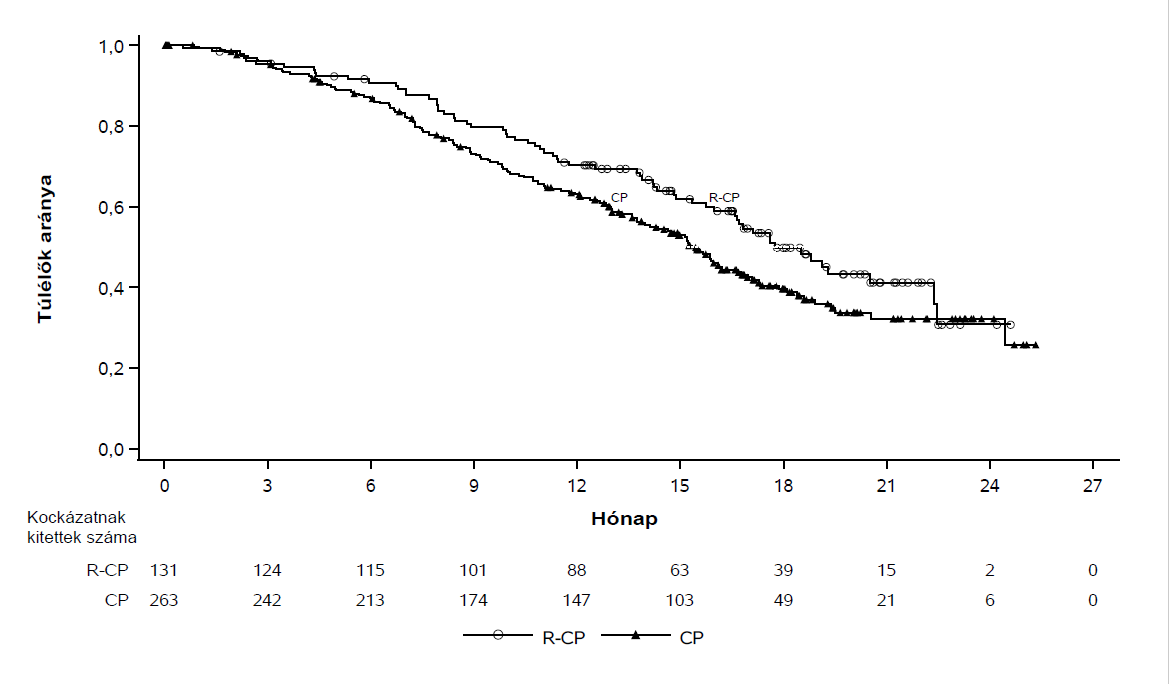
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **12. táblázat: A MARIPOSA‑2 vizsgálat hatásossági eredményei** | | |
|  | **Rybrevant+**  **karboplatin+**  **pemetrexed**  **(N = 131)** | **karboplatin+**  **pemetrexed**  **(N = 263)** |
| **Progressziómentes túlélés (PFS)a** | | |
| Események száma (%) | 74 (57) | 171 (65) |
| Medián, hónap (95%‑os CI) | 6,3 (5,6; 8,4) | 4,2 (4,0; 4,4) |
| HR (95%‑os CI); p‑érték | 0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001 | |
| **Teljes túlélés (OS)** | | |
| Események száma (%) | 65 (50) | 143 (54) |
| Medián, hónap (95%‑os CI) | 17,7 (16,0; 22,4) | 15,3 (13,7; 16,8) |
| HR (95%‑os CI); p‑értékb | 0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386 | |
| **Objektív válaszadási aránya** | | |
| ORR, % (95%‑os CI) | 64% (55%; 72%) | 36% (30%; 42%) |
| Esélyhányados (95%-os CI); p-érték | 3,10 (2,00; 4,80); p < 0,0001 | |
| **A válasz időtartama** | | |
| Medián (95%-os CI), hónap | 6,90 (5,52; NE) | 5,55 (4,17; 9,56) |
| Legalább 6 hónapos DOR-t elérő betegek | 31,9% | 20,0% |
| CI = konfidenciaintervallum  NE = nem becsülhető  A PFS, DOR és ORR eredmények a 2023. július 10‑én lezárt adatokból származnak, amikor a hipotézis vizsgálatot és ezeknek a végpontoknak a végső analízisét végezték. Az OS eredmények a 2024. április 26‑án lezárt adatokból, az OS második időközi analíziséből származnak.  a BICR által értékelt  b A p-értéket egy 2-oldalú, 0,0142 értékű szignifikanciaszinthez viszonyították. Ennek megfelelően, a második időközi analízistől számítva az OS eredmények nem szignifikánsak. | | |

**3. ábra: A PFS Kaplan–Meier‑féle görbéje, a korábban kezelt, NSCLC‑ben szenvedő betegeknél, a BICR értékelése alapján**



A Rybrevant‑CP PFS-re gyakorolt, CP‑hez viszonyított kedvező hatása konzisztens volt az összes, előre meghatározott, analizált alcsoportban, beleértve az etnikai hovatartozást, az életkort, a nemi hovatartozást, a dohányzási anamnézist és a központi idegrendszeri áttétek státuszát a vizsgálatba történő belépéskor.

**4. ábra: A OS Kaplan–Meier‑féle görbéje, a korábban kezelt, NSCLC‑ben szenvedő betegeknél**



*Intracranialis metastasis hatásossági adatok*

A tünetmentes vagy korábban kezelt, és stabil intracranialis metastasisokkal bíró betegek alkalmasak voltak a MARIPOSA‑2 vizsgálatban történő randomizálásra.

A Rybrevant‑CP‑kezelés az intracranialis ORR számszerű emelkedésével járt [23,3% a Rybrevant‑CP, illetve 16,7% a CP esetén; esélyhányados: 1,52; 95%‑os CI (0,51; 4,50), és az intracranialis DOR 13,3 hónap; 95%-os CI (1,4; NE) a Rybrevant‑CP‑karon, szemben a 2,2 hónappal, 95%-os CI (1,4; NE) a CP‑karon]. A Rybrevant-CP-kar esetében a medián követési idő körülbelül 18,6 hónap volt.

*Korábban nem kezelt, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) exon 20 inszerció mutációkkal (PAPILLON vizsgálat)*

A PAPILLON egy randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus III. fázisú vizsgálat, ami a karboplatinnal és pemetrexeddel kombinált Rybrevant‑kezelést hasonlítja össze az önmagában adott kemoterápiával (karboplatin és pemetrexed) a korábban még nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, aktiváló EGFR exon 20 inszerció mutációkkal rendelkező NSCLC-ben szenvedő betegek esetén. A daganatszövetet (92,2%) és/vagy a plazmamintákat (7,8%) az EGFR exon 20 inszerciómutáció-státusz meghatározása érdekében mind a 308 betegnél helyben megvizsgálták, a betegek 55,5%‑ánál új generációs szekvenálással (*next generation sequencing,* NGS), 44,5%‑uknál pedig vagy csak polimeráz-láncreakcióval (*polymerase chain reaction*, PCR) vagy mindkét módszerrel. Központi vizsgálatot is végeztek, AmoyDx LC10 szövetteszttel, Thermo Fisher Oncomine Dx Target teszttel és Guardant 360 CDx plazmateszttel.

A szűréskor agyi metastasisos betegek alkalmasak voltak a részvételre, ha definitív kezelést kaptak, klinikailag stabil, tünetmentes állapotban voltak, és a kortikoszteroid‑kezelést a randomizáció előtt legalább 2 héttel abbahagyták.

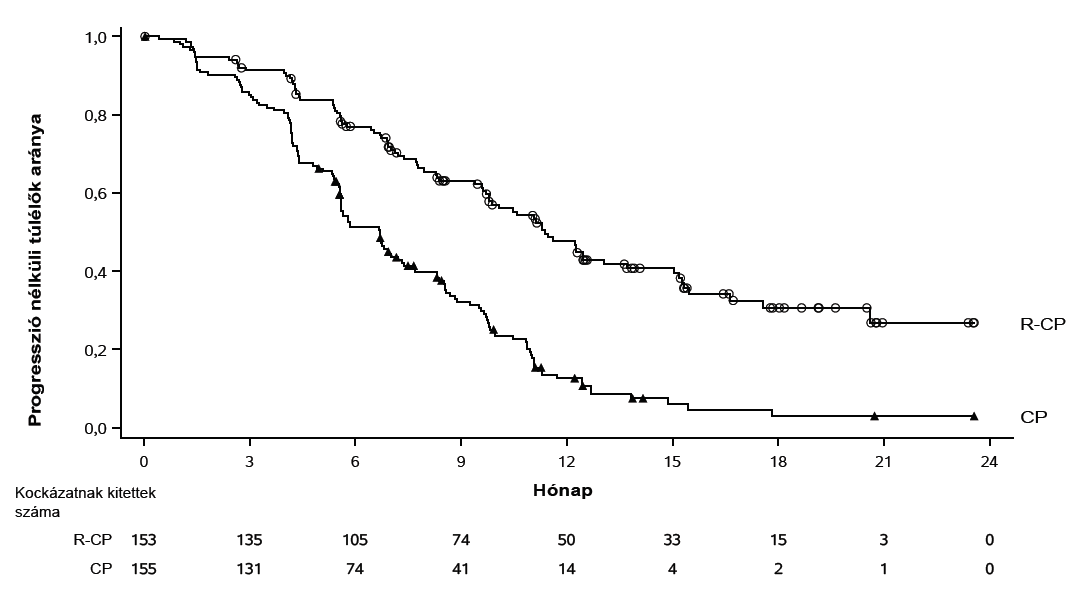
A Rybrevant‑ot intravénásan adták 1400 mg‑os (a 80 kg alatti betegeknek) vagy 1750 mg‑os dózisban (a legalább 80 kg‑os betegeknek) hetente egyszer, 4 héten keresztül, ezt követően a 7. héttől kezdve 3 hetenként 1750 mg‑os (a 80 kg alatti betegeknek) vagy 2100 mg‑os dózisban (a legalább 80 kg‑os betegeknek), a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. A karboplatint intravénásan adták, percenként 5 mg/ml‑es koncentráció‑idő görbe alatti terület (AUC 5) mellett, 3 hetenként egyszer, legfeljebb 12 hétig. A pemetrexedet intravénásan adták, 500 mg/m2‑es dózisban, 3 hetenként egyszer, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. A randomizációt az ECOG teljesítménystátusz (0 vagy 1) és a korábbi agyi metastasisok (igen vagy nem) alapján stratifikálták. Azoknál a karboplatin és pemetrexed-karra randomizált betegeknél, akiknél igazolták a betegség progresszióját, megengedték, hogy keresztezett elrendezésben Rybrevant-ot is kaphassanak monoterápiában. Összesen 308 vizsgálati alanyt randomizáltak (1:1) Rybrevant‑ra, karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban (N=153) vagy karboplatinra és pemetrexedre (N=155). A medián életkor 62 év (tartomány: 27–92) volt, a vizsgálati alanyok 39%‑a volt ≥65 éves; 58%‑a volt nő, és 61%‑a volt ázsiai, 36%‑a volt fehér bőrű. A vizsgálat megkezdésekor az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítménystátusz 0 (35%) vagy 1 (64%) volt; 58%‑uk soha nem dohányzott, 23%-uk anamnézisében szerepeltek agyi áttétek, és 84%‑uknál volt IV. stádiumú daganat a diagnózis felállításakor.

A PAPILLON vizsgálatnál az elsődleges végpont a BICR által értékelt PFS volt. A medián követési idő 14,9 hónap volt (tartomány: 0,3–27,0).

A hatásossági eredményeket a 13. táblázat foglalja össze.

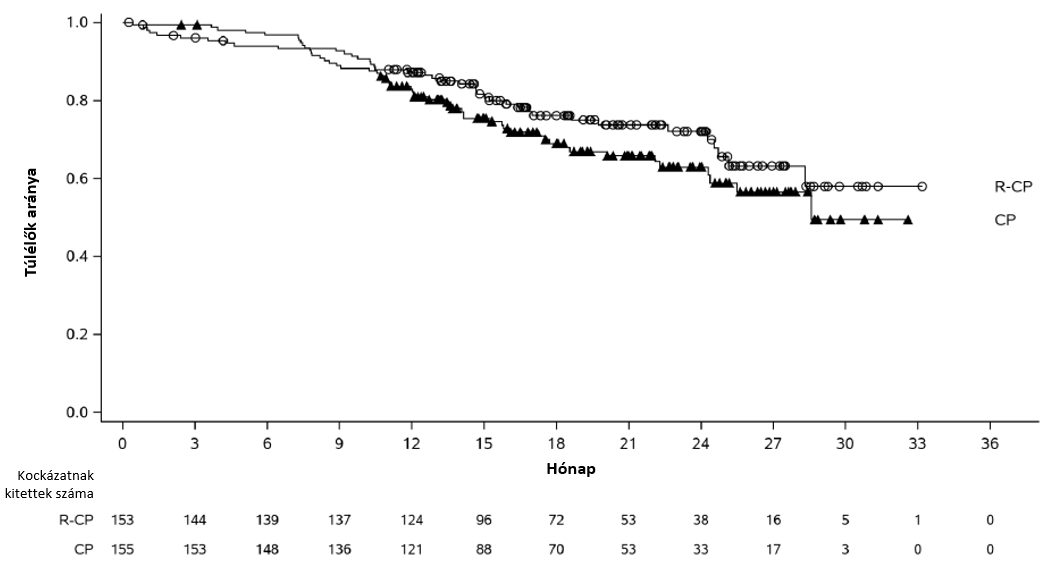
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **13. táblázat: A PAPILLON vizsgálat hatásossági eredményei** | | | |
|  | **Rybrevant +**  **karboplatin +**  **pemetrexed**  **(N=153)** | **karboplatin +**  **pemetrexed**  **(N=155)** | |
| **Progressziómentes túlélés (PFS) a** | | | |
| Események száma | 84 (55%) | 132 (85%) | |
| Medián, hónap (95%‑os CI) | 11,4 (9,8; 13,7) | 6,7 (5,6; 7,3) | |
| HR (95%‑os CI); p‑érték | 0,395 (0,29; 0,52); p < 0,0001 | | |
| **Objektív válaszadási aránya, b** | | | |
| ORR, % (95%‑os CI) | 73% (65%; 80%) | 47% (39%; 56%) | |
| Esélyhányados (95%‑os CI); p‑érték | 3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001 | |
| Komplett válasz | 3,9% | 0,7% | |
| Részleges válasz | 69% | 47% | |
| **Teljes túlélés (OS)c** | | | |
| Események száma | 40 | 52 | |
| Medián OS, hónap (95%‑os CI) | NE (28,3; NE) | 28,6 (24,4; NE) | |
| HR (95%‑os CI); p‑érték | 0,756 (0,50; 1,14); p = 0,1825 | | |
| CI = konfidenciaintervallum  NE = nem becsülhető  a Az alkalmazott kezelést nem ismerő, központi értékelés, a RECIST v1.1 alapján  b Kaplan–Meier-féle becslés alapján.  c Aktualizált OS eredményei alapján, 20,9 hónapos medián követés mellett. Az OS-analízist nem korrigálták a keresztezett elrendezés potenciálisan zavaró hatásával (78 [50,3%] beteg a karboplatin + pemetrexed‑karon, akik ezt követően Rybrevant-monoterápiát kaptak). | | | |

**5. ábra: A PFS Kaplan–Meier‑féle görbéje, a korábban nem kezelt, NSCLC‑ben szenvedő betegeknél, a BICR-értékelés alapján**



A karboplatinnal és pemetrexeddel kombinációban adott Rybrevant PFS-ben mutatkozó előnye a karboplatin és pemetrexed-kezeléssel szemben konzisztens volt az összes, előre meghatározott, alábbi alcsoportokban: agyi metastasisok a vizsgálatba történő belépéskor (igen vagy nem), az életkor (< 65 év vagy ≥ 65 év), nem (férfi vagy nő), rassz (ázsiai vagy nem ázsiai), testtömeg (< 80 kg vagy ≥ 80 kg), ECOG teljesítménystátusz (0 vagy 1) és dohányzás a kórelőzményben (igen vagy nem).

**6. ábra: A OS Kaplan–Meier‑féle görbéje, a korábban nem kezelt, NSCLC‑ben szenvedő betegeknél, a BICR értékelése alapján**



*Korábban kezelt, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC), exon 20 inszerció mutációkkal (CHRYSALIS vizsgálat)*

A CHRYSALIS egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, multikohorsz vizsgálat, melynek célja a Rybrevant biztonságosságának és hatásosságának értékelése lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél. A hatásosságot 114, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő, EGFR exon 20 inszerció mutációval rendelkező betegnél értékelték, akiknek a betegsége platinaalapú kemoterápia közben vagy azt követően progrediált és a medián utánkövetési idő 12,5 hónap volt. A daganatszövetet (93%) és/vagy a plazmamintákat (10%) az EGFR exon 20 inszerciómutáció-státusz meghatározása érdekében valamennyi betegnél helyben megvizsgálták, a betegek 46%‑ánál új generációs szekvenálással (NGS), 41%‑uknál pedig vagy csak polimeráz-láncreakcióval (PCR) vagy mindkét módszerrel; a betegek 4%-ánál a vizsgálati módszer nem került megadásra. Azokat a betegeket, akiknek kezeletlen agyi metasztázisa volt, illetve azokat az ILD-kórtörténettel rendelkező betegeket, akiknél hosszú távon szteroid vagy egyéb immunszuppresszív szerrel történő kezelésre volt szükség a vizsgálatot megelőző két évben, nem választották be a vizsgálatba. A Rybrevant-ot a betegek 1050 mg-os (kevesebb mint 80 kg testtömegű beteg esetében) vagy 1400 mg-os dózisban (80 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű beteg esetében), 4 héten át hetente egyszer, intravénásan kapták, majd az 5. héttől kezdődően kéthetente, a kedvező klinikai hatás megszűnéséig vagy elviselhetetlen toxicitás fellépéséig. Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgáló által értékelt teljes válaszarány (ORR) volt, melyet a RECIST v1.1 alapján bizonyítottan komplett válaszként (CR) vagy részleges válaszként (PR) határoztak meg. Ezenkívül az elsődleges végpontot vak elrendezésű, független központi felülvizsgálatban (BICR) értékelték. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a válasz időtartama (*duration of response*, DOR).

A medián életkor 62 év volt (tartomány: 36–84), a betegek 41%-a ≥65 éves volt; 61%-uk volt nő; 52%-uk ázsiai és 37%-uk fehér bőrű. A korábbi terápiák számának mediánja 2 volt (tartomány: 1‑7 terápia). A vizsgálat megkezdésekor 29%-uknak az ECOG szerinti teljesítménystátusza 0, 70%-uknak pedig 1 volt; 57%-uk soha nem dohányzott; 100%-uknak IV. stádiumú daganata volt; és 25%-uknak volt korábbi kezelése agyi metasztázisok miatt. Exon 20 inszerciókat 8 különböző maradvány esetében figyeltek meg; a leggyakoribb maradvány az A767 (22%), az S768 (16%), a D770 (12%) és az N771 (11%) volt.

A hatásossági eredményeket a 14. táblázat foglalja össze.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **14. táblázat: Hatásossági eredmények a CHRYSALIS vizsgálatban** | | |
|  | **Vizsgáló általi**  **értékelés**  **(N=114)** |
| **Teljes válaszarány**a, b (95%-os CI) | 37% (28%; 46%) |
| Komplett válasz | 0% |
| Részleges válasz | 37% |
| **A válasz időtartama** | |
| Mediánc (95%-os CI), hónap | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Legalább 6 hónapos DOR-t elérő betegek | 64% |
| CI = Konfidenciaintervallum  a Megerősített válasz  b A vizsgáló által felmért ORR és DOR eredmények egybevágtak a kezelési besorolást nem ismerő központi értékelő által jelentett eredményekkel; a kezelési besorolást nem ismerő központi értékelő által felmért ORR 43% volt (34%, 53%) 3%-os CR és 40%-os PR arány mellett, a kezelési besorolást nem ismerő központi értékelő által felmért DOR mediánja 10,8 hónap (95%-os CI: 6,9; 15,0), a kezelési besorolást nem ismerő központi értékelő által felmért legalább 6 hónapos DOR-t elérő betegek aránya pedig 55% volt.  c Kaplan–Meier-féle becslés alapján. | | |

Daganatellenes aktivitást figyeltek meg a vizsgált mutáció-altípusokban.

Idősek

A ≥ 65 éves, illetve 65 évnél fiatalabb betegek körében nem figyeltek meg általános eltéréseket a hatásosság tekintetében.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Rybrevant vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől nem kissejtes tüdőcarcinomában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A Rybrevant-monoterápia adatai alapján az amivantamab koncentráció–idő-görbéje alatti terület (AUC1 hét) arányosan nő a 350 és 1750 mg közötti dózistartományban.

A populációs farmakokinetikai modellből származó szimulációk alapján az AUC1 hét megközelítőleg 2,8‑szer magasabb volt az 5. dózis után a 2 hetenkénti adagolási rend esetén, és 2,6‑szer magasabb a 4. dózis után a 3 hetenkénti adagolási rend mellett. Az amivantamab dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentrációi a 13. hétre elérésre kerültek mind a 3 hetenkénti, mind a 2 hetenkénti adagolási rend esetén, és a szisztémás akkumuláció 1,9‑szeres volt.

Eloszlás

A Rybrevant javasolt adagban történő adását követően a populációs farmakokinetikai analízisben az individuális amivantamab farmakokinetikai paraméterbecslések alapján a teljes eloszlási térfogat mértani átlaga (CV%, *coefficient of variation* [variációs együttható]) 5,12 (27,8%) liter.

Elimináció

A populációs farmakokinetikai analízisben az individuális amivantamab farmakokinetikai paraméterbecslések alapján a lineáris clearance (CL) és a lineáris clearance‑szel összefüggő terminális felezési idő mértani átlaga (CV%) sorrendben 0,266 (30,4%) l/nap és 13,7 (31,9%) nap.

Különleges betegcsoportok

*Idősek*

Az amivantamab farmakokinetikájára vonatkozóan nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket az életkor (21–88 év) alapján.

*Vesekárosodás*

Enyhe (60 ≤ kreatinin-clearance [CrCl] < 90 ml/perc), közepes (29 ≤ CrCl < 60 ml/perc) vagy súlyos fokú (15 ≤ CrCl < 29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem figyeltek meg klinikailag jelentős hatást az amivantamab farmakokinetikájára vonatkozóan. A súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok korlátozottak (n = 1), de nincs arra utaló bizonyíték, hogy ezeknél a betegeknél a dózis módosítására lenne szükség. A végstádiumú vesebetegség (CrCl < 15 ml/perc) hatása az amivantamab farmakokinetikájára nem ismert.

*Májkárosodás*

A májfunkció változásai valószínűleg nem befolyásolják az amivantamab kiválasztását, mivel az IgG1-alapú molekulák, köztük az amivantamab nem hepatikus útvonalakon metabolizálódnak.

Az amivantamab farmakokinetikájára vonatkozóan nem figyeltek meg klinikailag jelentős hatást enyhe [(összbilirubinszint ≤ a normálérték felső határa {*upper limit of normal*, ULN} és GOT > ULN) vagy (ULN < összbilirubinszint ≤ 1,5 × ULN)] vagy közepes fokú (1,5 × ULN < összbilirubinszint ≤ 3 × ULN és bármilyen GOT) májkárosodásban. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok korlátozottak (n = 1), de nincs arra utaló bizonyíték, hogy ezeknél a betegeknél a dózis módosítására lenne szükség. A súlyos fokú (összbilirubinszint az ULN több mint 3-szorosa) májkárosodás hatása az amivantamab farmakokinetikájára nem ismert.

*Gyermekek és serdülők*

A Rybrevant farmakokinetikáját gyermek-, illetve serdülőkorú betegek esetén nem vizsgálták.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokból származó, nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Karcinogenitás és mutagenitás

Az amivantamabbal nem végeztek állatkísérleteket a karcinogenitási potenciál megállapítására. A rutin genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatok általában nem alkalmazhatók a biológiai gyógyszerekre, mivel a nagyméretű fehérjék nem tudnak a sejtekbe diffundálni, és nem tudnak kölcsönhatásba lépni a DNS-sel vagy a kromoszomális anyaggal.

Reprodukciós toxicitás

Nem végeztek állatkísérleteket a reprodukcióra és a magzati fejlődésre gyakorolt hatások értékelésére; hatásmechanizmusa alapján azonban az amivantamab magzati károsodást vagy fejlődési rendellenességeket okozhat. A szakirodalom szerint az embrionális és magzati vagy anyai EGFR-jelátvitel csökkentése, megszüntetése vagy megszakítása megakadályozhatja a beágyazódást, a terhesség különböző szakaszaiban (a placenta fejlődésére gyakorolt hatások miatt) embrionális és magzati veszteséget okozhat, fejlődési rendellenességeket okozhat több szervben vagy korai elhalást a túlélő magzatokban. Hasonlóképpen, a MET vagy ligandja, a hepatocyta növekedési faktor (HGF) kiütése az embrióra nézve halálos volt a méhlepény fejlődésének súlyos rendellenességei miatt, és a magzatok több szervében is izomfejlődési rendellenesség volt megfigyelhető. A humán IgG1-ről ismert, hogy átjut a méhlepényen, ezért az amivantamab potenciálisan átkerülhet az anyából a fejlődő magzatba.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) dinátrium-sójának dihidrátja

L-hisztidin

L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát

L-metionin

poliszorbát 80 (E433)

szacharóz

injekcióhoz való víz

**6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Hígítás után

A kémiai és fizikai stabilitás a használat során 15 °C és 25 °C között, szobai fényviszonyok mellett, 10 órán át bizonyított. Mikrobiológiai szempontból, kivéve ha a hígítási módszer nem zárja ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát, a készítményt azonnal fel kell használni. Ha a gyógyszert nem használják fel azonnal, a használat közbeni tárolási idő és feltételek betartásáért a felhasználó felel.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítása utáni tárolási feltételeket lásd a 6.3 pontban.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

7 ml koncentrátum egy 1-es típusú, elasztomer záróelemmel, alumínium kupakkal és lepattintható védőlappal ellátott injekciós üvegben, ami 350 mg amivantamabot tartalmaz. Csomagolási egység: 1 injekciós üveg.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Az intravénás infúzióhoz való oldatot aszeptikus technikával, az alábbiak szerint készítse el:

Előkészítés

* Határozza meg a szükséges dózist és a szükséges Rybrevant injekciós üvegek számát a beteg kiindulási testtömege alapján (lásd 4.2 pont). 350 mg amivantamabot tartalmaz injekciós üvegenként.
* A 2 hetenkénti adagolás esetén a 80 kg alatti betegek 1050 mg‑ot, a legalább 80 kg‑os betegek 1400 mg‑ot kaptak, hetente egyszer, összesen 4 dózisban, majd a 2 hetenkénti adagolás az 5. héten kezdődött.
* A 3 hetenkénti adagolás esetén a 80 kg alatti betegek 1400 mg‑ot kaptak hetente egyszer, összesen 4 dózisban, majd 1750 mg‑ot 3 hetenként, ami a 7. héten indult, és a legalább 80 kg‑os betegek 1750 mg‑ot kaptak hetente egyszer, összesen 4 dózisban, majd 2100 mg‑ot 3 hetenként, ami a 7. héten indult.
* Győződjön meg arról, hogy a Rybrevant-oldat színtelen vagy halványsárga. Ne használja fel, ha elszíneződés vagy látható részecskék figyelhetők meg.
* Szívjon fel, majd öntsön ki annyi 5%-os glükózoldatot vagy 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot a 250 ml-es infúziós zsákból, amennyi megegyezik a hozzáadandó Rybrevant-oldat szükséges térfogatával (öntsön ki annyiszor 7 ml hígító folyadékot az infúziós zsákból, ahány darab injekciós üveget felhasznál). Az infúziós zsákok anyaga polivinil-klorid (PVC), polipropilén (PP), polietilén (PE) vagy poliolefin keverék (PP+PE) kell, hogy legyen.
* Szívjon fel minden egyes szükséges injekciós üvegből 7 ml Rybrevant-ot, majd adja hozzá az infúziós zsák tartalmához. Minden egyes injekciós üveg 0,5 ml túltöltést tartalmaz a megfelelő extrahálható térfogat biztosítása érdekében. Az infúziós zsák végső térfogatának 250 ml-nek kell lennie. Dobja ki a készítménynek az injekciós üvegben maradt, fel nem használt részét.
* Óvatosan fordítsa meg a zsákot, hogy az oldat összekeveredjen. Ne rázza.
* A beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, nincs-e látható részecske vagy elszíneződés. Ne használja, ha elszíneződés vagy látható részecskék figyelhetők meg.

Beadás

* Adja be a hígított oldatot intravénás infúzióval, egy áramlásszabályozóval és beépített, steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötő-képességű poliéterszulfon (PES) szűrővel ellátott infúziós készlettel (pórusméret 0,22 vagy 0,2 mikrométer). A beadáshoz használt eszközök anyaga poliuretán (PU), polibutadién (PBD), PVC, PP vagy PE kell, hogy legyen.
* Minden egyes Rybrevant infúzió elkezdése előtt a szűrővel ellátott infúziós szereléket 5%‑os glükózoldattal vagy 0,9%‑os nátrium‑klorid oldattal légteleníteni kell.
* Tilos a Rybrevant-ot ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerrel együtt beadni.
* A hígított oldatot 10 órán belül (beleértve az infúzió beadásának idejét is), szobahőmérsékleten (15 °C és 25 °C között), szobai fényviszonyok mellett kell beadni.
* Az IRR első dózisnál történő gyakori előfordulása miatt az amivantamabot az 1. és a 2. héten perifériás vénán keresztül kell infundálni; a következő hetekben, amikor az IRR kockázata kisebb, centrális vénás infúzióban is beadható. Az infúzió sebességére vonatkozó adatokat lásd a 4.2 pontban.

Megsemmisítés

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri használatra szolgál, és bármilyen fel nem használt, 10 órán belül be nem adott gyógyszert a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

**7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

**8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1594/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. december 9.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. szeptember 11.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján ([https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) található.

BT_1000x858pxEz a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rybrevant 1600 mg oldatos injekció

Rybrevant 2240 mg oldatos injekció

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Rybrevant 1600 mg oldatos injekció

160 mg amivantamabot tartalmaz 1 ml oldatos injekciónként.

1600 mg amivantamabot tartalmaz 10 ml oldatos injekciót tartalmazó injekciós üvegenként.

Rybrevant 2240 mg oldatos injekció

160 mg amivantamabot tartalmaz 1 ml oldatos injekciónként.

2240 mg amivantamabot tartalmaz 14 ml oldatos injekciót tartalmazó injekciós üvegenként.

Az amivantamab egy teljesen humán immunglobulin G1‑ (IgG1) alapú bispecifikus antitest, ami az epidermalis növekedési faktor (*epidermal growth factor*, EGF) és a mesenchymalis–epidermalis átmenet (*mesenchymal epidermal transition*, MET) receptorai ellen irányul, és amit emlős sejtvonal (kínaihörcsög‑ovarium [*Chinese Hamster Ovary*, CHO]) segítségével állítanak elő rekombináns DNS‑technológiával.

Ismert hatású segédanyag:

0,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 1 ml oldat.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Oldatos injekció.

Az oldat színtelen vagy halványsárga színű.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Rybrevant subcutan gyógyszerforma javallott:

* lazertinibbel kombinációban, epidermalis növekedési faktor receptor (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) exon 19 deléciókkal vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációkkal rendelkező, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinoma (*non small cell lung cancer*, NSCLC) első vonalbeli kezelésére, felnőtt betegeknél.
* monoterápiaként a platinaalapú terápia sikertelenségét követően az aktiváló EGFR exon 20 inszerció mutációkkal rendelkező, előrehaladott NSCLC‑ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Rybrevant subcutan készítménnyel történő kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

A Rybrevant subcutan készítmény alkalmazása előtt validált vizsgálati módszerrel meg kell állapítani az EGFR mutációs státuszt a daganatszövetben vagy a plazmamintákban. Ha a plazmamintában nem mutatható ki mutáció, akkor a plazmateszt potenciális fals negatív eredményének lehetősége miatt a daganatszövetet kell vizsgálni, ha elegendő mennyiségben és minőségben rendelkezésre áll. Ha az EGFR mutációs státusz egyszer megállapításra került, a tesztet nem kell megismételni (lásd 5.1 pont).

A Rybrevant subcutan gyógyszerformát olyan egészségügyi szakembernek kell beadnia, aki megfelelő egészségügyi támogatással rendelkezik az esetlegesen jelentkező, beadással összefüggő reakciók kezeléséhez.

Adagolás

A Rybrevant subcutan készítmény alkalmazásakor az alkalmazással összefüggő reakciók kockázatának csökkentése érdekében premedikációt kell alkalmazni (lásd alább „A dózis módosítása” és a „Gyógyszerek, melyek egyidejű alkalmazása ajánlott” részt).

A lazertinibbel kombinálva vagy monoterápiában adott Rybrevant subcutan gyógyszerforma javasolt adagolását, ami a kiindulási testtömegen alapul, az 1. táblázat mutatja.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1. táblázat: A Rybrevant subcutan gyógyszerforma javasolt adagolása** | | |
| **Testtömeg a kezelés megkezdésekor\*** | **Javasolt dózis** | **Adagolási rend** |
| Kevesebb mint 80 kg | 1600 mg | * Hetente (összesen 4 dózis), az 1. héttől a 4. hétig * Minden 2. héten, az 5. héttől kezdve |
| Legalább 80 kg vagy nagyobb | 2240 mg | * Hetente (összesen 4 dózis), az 1. héttől a 4. hétig * Minden 2. héten, az 5. héttől kezdve |
| \* A testtömeg későbbi változása esetén nem szükséges a dózis módosítása. | | |

Amikor a Rybrevant‑ot lazertinibbel kombinációban, ugyanazon a napon alkalmazzák, javasolt a Rybrevant subcutan gyógyszerformát bármikor a lazertinibet követően beadni. A lazertinib javasolt adagolására vonatkozó információkért olvassa el a lazertinib alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

*A kezelés időtartama*

A betegeket a betegség progressziójáig vagy az elviselhetetlen toxicitás fellépéséig ajánlott Rybrevant subcutan gyógyszerformával kezelni.

*Kimaradt dózis*

Ha a Rybrevant subcutan gyógyszerforma egy dózisa kimarad az 1. és 4. hét között, azt 24 órán belül be kell adni. Ha a Rybrevant subcutan gyógyszerforma egy dózisa az 5. héttől kezdve kimarad, azt 7 napon belül be kell adni. Ellenkező esetben a kimaradt dózist nem szabad beadni, és a következő adagot a szokásos adagolási rend szerint kell beadni.

*A dózis módosítása*

3. vagy 4. fokozatú mellékhatások esetén az adagolást addig meg kell szakítani, amíg a mellékhatás súlyosságának mértéke 1. fokozatúra vagy az alá, vagy a kiindulási állapotra nem mérséklődik. Ha a megszakítás 7 napig vagy annál rövidebb ideig tart, a kezelést az aktuális dózissal kell újraindítani. Ha a megszakítás 7 napnál hosszabb ideig tart, ajánlott a 2. táblázatban megadott csökkentett dózissal újraindítani. Lásd még a meghatározott mellékhatások esetén alkalmazandó specifikus dózismódosításokat a 2. táblázat alatt.

Ha lazertinibbel kombinációban alkalmazzák, a lazertinib dózismódosítására vonatkozó információkért olvassa el a lazertinib alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2. táblázat: Javasolt dózismódosítások mellékhatások esetén** | | | |
| **Dózis\*** | **Dózis, a mellékhatás miatti 1. felfüggesztés esetén** | **Dózis, a mellékhatás miatti 2. felfüggesztés esetén** | **Dózis, a mellékhatás miatti 3. felfüggesztés esetén** |
| 1600 mg | 1050 mg | 700 mg | Hagyja abba a Rybrevant subcutan gyógyszerforma adását |
| 2240 mg | 1600 mg | 1050 mg |
| \* Dózis, ami mellett a mellékhatás megjelent | | | |

*Alkalmazással összefüggő reakciók*

A Rybrevant subcutan gyógyszerforma alkalmazásakor az alkalmazással összefüggő reakciók kockázatának csökkentése érdekében premedikációt kell alkalmazni (lásd a „Gyógyszerek, melyek egyidejű alkalmazása ajánlott” részt). Az injekciók adását az alkalmazással összefüggő reakciók első jelénél meg kell szakítani. Támogató kezelésként – a klinikai indikációnak megfelelően – kiegészítő gyógyszereket (pl. kiegészítő glükokortikoidot, antihisztamint, láz‑ és hányáscsillapítót) kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

* 1–3. fokozat (enyhe–súlyos): A tünetek megszűnése után folytatni kell a Rybrevant subcutan gyógyszerforma adását. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket a következő dózisnál kell beadni, beleértve a dexametazont (20 mg) vagy egy azzal egyenértékű gyógyszert (lásd 3. táblázat).
* Visszatérő 3. vagy 4. fokozat (életet veszélyeztető): A Rybrevant alkalmazását végleg abba kell hagyni.

*A lazertinib egyidejű alkalmazásával járó vénás thromboemboliás (VTE) események*

A lazertinibbel kombinációban Rybrevant subcutan gyógyszerformát kapó betegeknél a kezelés megkezdésekor profilaktikusan antikoagulánsokat kell alkalmazni a VTE‑események megelőzése érdekében.

A klinikai irányelvekkel összhangban, a betegeknek profilaktikus adagolásban vagy egy direkt ható orális antikoagulánst (*direct acting oral anticoagulant*, DOAC) vagy egy kis molekulatömegű heparint (*low molecular weight heparin*, LMWH) kell kapniuk. K‑vitamin‑antagonisták alkalmazása nem javasolt.

Klinikai instabilitással járó VTE események (pl. légzési elégtelenség vagy cardialis dysfunctio) esetén mindkét gyógyszer adását fel kell függeszteni, amíg a beteg állapota klinikailag nem stabil. Ezt követően mindkét gyógyszer adását újra el lehet kezdeni, változatlan dózissal. A megfelelő antikoagulálás ellenére kialakuló recidíva esetén a Rybrevant adását abba kell hagyni. A lazertinib-kezelés ugyanazzal a dózissal folytatható (lásd 4.4 pont).

*Bőr‑ és körömreakciók*

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a Rybrevant kezelés alatt, és azt követően még 2 hónapig korlátozzák a napfényexpozíciót. Alkoholmentes bőrpuhító krém javasolt a száraz területekre. A bőr‑ és körömreakciók megelőzésére vonatkozó további információkért lásd a 4.4 pontot. Ha a betegnél 1‑2. fokozatú bőr‑ vagy körömreakció alakul ki, szupportív ellátást kell kezdeni; ha 2 hét elteltével nem tapasztalható javulás, tartós, 2. fokozatú bőrkiütés esetén meg kell fontolni a dózis csökkentését (lásd 2. táblázat). Ha a betegnél 3. fokozatú bőr‑ vagy körömreakció alakul ki, szupportív ellátást kell kezdeni, és meg kell fontolni a Rybrevant subcutan gyógyszerforma alkalmazásának felfüggesztését a mellékhatás javulásáig. Amint a bőr‑ vagy körömreakció 2. vagy annál alacsonyabb fokozatúvá mérséklődik, a Rybrevant subcutan gyógyszerforma alkalmazását csökkentett dózissal kell folytatni. Ha a betegnél 4. fokozatú bőrreakció alakul ki, a Rybrevant alkalmazását véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

*Interstitialis tüdőbetegség*

A Rybrevant subcutan gyógyszerforma alkalmazását fel kell függeszteni, ha interstitialis tüdőbetegség *(interstitial lung disease*, ILD) vagy ILD‑szerű mellékhatások (pneumonitis) gyanúja merül fel. Ha a betegnek igazoltan ILD‑je vagy ILD‑szerű mellékhatásai (pl. pneumonitis) vannak, a Rybrevant alkalmazását véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek, melyek egyidejű alkalmazása ajánlott

A kezdő dózis előtt (az 1. hét 1. napján) antihisztaminokat, lázcsillapítókat és glükokortikoidokat kell adni az alkalmazással összefüggő reakciók kockázatának csökkentése érdekében (lásd 3. táblázat). Az ezt követő dózisoknál antihisztaminok és lázcsillapítók alkalmazandók. A glükokortikoidokat az adagolás tartós felfüggesztése után szintén újra kell kezdeni. Szükség szerint hányáscsillapító szerek alkalmazandók.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **3. táblázat: Premedikáció adagolási rendje** | | | |
| **Premedikáció** | **Dózis** | **Az alkalmazás módja** | **A Rybrevant subcutan gyógyszerforma beadását megelőző javasolt adagolási idősáv** |
| **Antihisztamin\*** | Difenhidramin (25–50 mg) vagy azzal egyenértékű gyógyszer | Intravénásan | 15–30 perc |
| Szájon át | 30–60 perc |
| **Lázcsillapító\*** | Paracetamol/acetaminofen (650–1000 mg) vagy azzal egyenértékű gyógyszer | Intravénásan | 15–30 perc |
| Szájon át | 30–60 perc |
| **Glükokortikoid**† | Dexametazon (20 mg) vagy azzal egyenértékű gyógyszer | Intravénásan | 45–60 perc |
| Szájon át | Legalább 60 perc |
| **Glükokortikoid**‡ | Dexametazon (10 mg) vagy azzal egyenértékű gyógyszer | Intravénásan | 45–60 perc |
| Szájon át | 60–90 perc |
| \* Minden dózisnál szükséges adni.  † A kezdő dózisnál (az 1. hét 1. napján), illetve alkalmazással összefüggő reakció esetén a soron következő dózisnál szükséges adni.  ‡ A további dózisok esetén opcionális. | | | |

Különleges betegcsoportok

*Gyermekek és serdülők*

Az amivantamab alkalmazásának gyermekek és serdülők esetében nincs relevanciája NSCLC kezelésére.

*Idősek*

Nincs szükség dózismódosításra (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

*Vesekárosodás*

Az amivantamabbal kapcsolatban nem végeztek célzott vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegekkel. A populációs farmakokinetikai (*pharmacokinetic*, PK) elemzések alapján enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására. Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosság szükséges, mivel az amivantamabot nem vizsgálták ebben a betegpopulációban (lásd 5.2 pont). Ha a kezelés megkezdődik, a fenti ajánlások szerinti dózismódosítások mellett monitorozni kell a betegeket a mellékhatások tekintetében.

*Májkárosodás*

Az amivantamabbal kapcsolatban nem végeztek célzott vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegekkel. A populációs PK‑elemzések alapján enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására. Közepes fokú vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosság szükséges, mivel az amivantamabot nem vizsgálták ebben a betegpopulációban (lásd 5.2 pont). Ha a kezelés megkezdődik, a fenti ajánlások szerinti dózismódosítások mellett monitorozni kell a betegeket a mellékhatások tekintetében.

Az alkalmazás módja

A Rybrevant oldatos injekció kizárólag subcutan alkalmazásra való.

A Rybrevant subcutan gyógyszerforma nem intravénás alkalmazásra szolgál, és kizárólag subcutan injekcióként adható be, a meghatározott dózisokat alkalmazva. A készítmény alkalmazás előtti kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A Rybrevant subcutan gyógyszerforma szükséges térfogatát a hasfal subcutan szöveteibe kell befecskendezni, megközelítőleg 5 perc alatt. Más testtájba nem szabad befecskendezni, mivel ezzel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Ha a beteg fájdalmat tapasztal, az injekció beadásában szünetet kell tartani, vagy csökkenteni kell a beadási sebességet. Abban az esetben, ha a szüneteltetés vagy a beadási sebesség lassításának hatására nem enyhül a fájdalom, a fennmaradó adag beadásához a hasfal átellenes oldalán egy másik injekciós hely választható.

Ha subcutan infúziós szerelékkel kerül beadásra, biztosítani kell, hogy a teljes dózis beadásra kerüljön az infúziós szereléken keresztül. 9 mg/ml‑es nátrium‑klorid oldat használható a maradék gyógyszer szereléken keresztül történő átmosására.

Ne fecskendezze be tetoválásokba, hegekbe vagy olyan területekre, ahol a bőr vörös, véraláfutásos, érzékeny, tömött, nem intakt, illetve a periumbilicalis terület körüli 5 cm‑en belülre.

Az egymást követő injekciók esetén az injekció beadási helyét cserélgetni kell.

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagá(ai)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Alkalmazással összefüggő reakciók

Alkalmazással összefüggő reakciók fordultak elő a Rybrevant subcutan gyógyszerformával kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az első injekció előtt (az 1. hét 1. napján) antihisztaminokat, lázcsillapítókat és glükokortikoidokat kell adni az alkalmazással összefüggő reakciók kockázatának csökkentése érdekében. Az ezt követő dózisoknál antihisztamin és lázcsillapító alkalmazandó.

A betegeket olyan környezetben kell kezelni, ahol megfelelő egészségügyi támogatás áll rendelkezésre az alkalmazással összefüggő reakciók kezelésére. Az injekció beadását, amennyiben az még folyamatban van, az alkalmazással összefüggő, bármilyen súlyossági fokú reakció első jelére meg kell szakítani, és a klinikai indikációnak megfelelően posztinjekciós gyógyszereket kell alkalmazni. A tünetek megszűnésekor az injekció adását újra kell kezdeni. Az alkalmazással összefüggő, visszatérő 3. fokozatú vagy 4. fokozatú reakciók esetén a Rybrevant alkalmazását véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

Az amivantamabbal kezelt betegeknél ILD‑ről vagy ILD‑szerű mellékhatásokról (pl. pneumonitis) számoltak be, beleértve a végzetes kimenetelű eseményeket is (lásd 4.8 pont). A betegeket ILD‑re/pneumonitisre utaló tünetek (pl. dyspnoe, köhögés, láz) vonatkozásában monitorozni kell. Ha tünetek jelentkeznek, a Rybrevant‑tal végzett kezelést a tünetek kivizsgálásáig meg kell szakítani. Az ILD vagy az ILD‑szerű mellékhatások gyanúját ki kell vizsgálni, és szükség szerint megfelelő kezelést kell indítani. A Rybrevant alkalmazását igazoltan ILD‑ben vagy ILD‑szerű mellékhatásokban szenvedő betegeknél véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

A lazertinib egyidejű alkalmazásával járó vénás thromboemboliás (VTE) események

Az amivantamabot lazertinibbel kombinációban kapó betegeknél vénás thromboemboliás (VTE) eseményekről, köztük mélyvénás thrombosisról (*deep vein thrombosis*, DVT) és pulmonalis emboliáról (PE) számoltak be (lásd 4.8 pont). Az amivantamab intravénás gyógyszerformájával kapcsolatban végzetes kimenetelű eseményeket figyeltek meg.

A klinikai irányelvekkel összhangban, a betegeknek profilaktikus adagolásban vagy egy direkt orális antikoagulánst (DOAC) vagy egy kis molekulatömegű heparint (LMWH) kell kapniuk. K‑vitamin‑antagonisták alkalmazása nem javasolt.

A VTE‑eseményekre utaló jeleket és tüneteket monitorozni kell. A VTE‑eseményekben szenvedő betegeket antikoaguláns kezelésben kell részesíteni, ahogy az klinikailag indokolt. Klinikai instabilitással járó VTE‑események esetén a kezelést fel kell függeszteni, amíg a beteg állapota klinikailag nem stabil. Ezt követően mindkét gyógyszer adását újra el lehet kezdeni, változatlan dózissal.

A megfelelő antikoagulálás ellenére kialakuló recidíva esetén a Rybrevant adását abba kell hagyni. A lazertinib‑kezelés ugyanazzal a dózissal folytatható (lásd 4.2 pont).

Bőr‑ és körömreakciók

Az amivantamabbal kezelt betegeknél bőrkiütés (beleértve az acne jellegű dermatitist), viszketés és bőrszárazság előfordulását figyelték meg (lásd 4.8 pont). A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a Rybrevant‑tal végzett kezelés alatt és azt követően 2 hónapig kerüljék a napon való tartózkodást. Védőruházat viselése és széles spektrumú, UVA/UVB‑szűrős fényvédő krém használata ajánlott. A száraz területeken alkoholmentes bőrpuhító krém használata javasolt. A bőrkiütés megelőzésére szolgáló, profilaktikus módszer alkalmazása mérlegelendő. Ez magában foglal egy orális antibiotikummal (pl. naponta kétszer 100 mg doxiciklinnel vagy minociklinnel) végzett profilaktikus kezelést, amit az 1. napon kell elkezdeni és a kezelés első 12 hetében alkalmazni, majd egy topikális antibiotikum‑oldatot (pl. klindamicin, 1%), amit az orális antibiotikum‑kezelés befejezését követően kell a hajas fejbőrön alkalmazni a kezelés következő 9 hónapjában. Mérlegelni kell nem komedogén bőrhidratáló alkalmazását az arcon és az egész testfelületen (kivéve a hajas fejbőrt), valamint klórhexidin oldat alkalmazását kéz- és lábmosásra, az 1. naptól kezdve folyamatosan, a kezelés első 12 hónapjában.

Az első dózis beadását megelőzően javasolt topikális és/vagy orális antibiotikumok, illetve topikális kortikoszteroidok felírásáról gondoskodni, annak érdekében, hogy ha a profilaktikus kezelés ellenére mégis kialakulna bőrkiütés, annak kezelését mihamarabb el lehessen kezdeni. Bőrreakciók kialakulásakor topikális kortikoszteroidokat, valamint topikális és/vagy orális antibiotikumokat kell alkalmazni. 3. fokozatú vagy rosszul tolerált 2. fokozatú események kialakulásakor szisztémás antibiotikumokat és orális szteroidokat is alkalmazni kell. Azokat a betegeket, akiknél súlyos, atípusos megjelenésű vagy eloszlású kiütés jelentkezik, vagy a reakció 2 héten belül nem javul, azonnal bőrgyógyászhoz kell irányítani. A Rybrevant dózisát a reakció súlyosságától függően csökkenteni kell, illetőleg a kezelést meg kell szakítani vagy véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Toxicus epidermalis necrolysist (TEN) jelentettek. Ha TEN igazolódik, az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelést abba kell hagyni.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Az amivantamabbal kezelt betegeknél szembetegségek fordultak elő, beleértve a keratitist is (lásd 4.8 pont). A szemészeti tünetek súlyosbodásával jelentkező betegeket azonnal szemészhez kell irányítani, és a tünetek kiértékeléséig fel kell függeszteni a kontaktlencsék használatát. A 3. vagy 4. fokozatú szembetegségek és szemészeti tünetek esetén alkalmazandó dózismódosításokért lásd a 4.2 pontot.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes” (lásd 6.6 pont).

Poliszorbát-tartalom

Ez a gyógyszer 0,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként, ami megfelel 6 mg/10 ml-nek injekciós üvegenként, vagy 8,4 mg/14 ml-nek injekciós üvegenként. A poliszorbátok túlérzékenységi reakciót okozhatnak.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel az intakt amivantamab egy IgG1 monoklonális antitest, így a fő kiürülési útvonala valószínűleg nem a vesén keresztüli kiürülés vagy a májenzimek által mediált metabolizmus. Éppen ezért, a gyógyszer‑metabolizáló enzimek eltérései várhatóan nem befolyásolják az amivantamab kiürülését. Az EGFR és a MET egy egyedi epitópjához való nagyfokú affinitása miatt az amivantamab várhatóan nem változtatja meg a gyógyszer‑metabolizáló enzimeket.

Vakcinák

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a vakcinák hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban amivantamabot kapó betegek esetében. Az amivantamab‑kezelésben részesülő betegeknél kerülendő az élő, illetve élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek az amivantamab‑kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

Nincsenek humán adatok arra vonatkozóan, mennyire kockázatos az amivantamab terhesség alatti alkalmazása. Nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket a gyógyszerrel kapcsolatos kockázatról való tájékozódás céljából. Az EGFR‑ és MET‑gátló molekulák vemhes állatokban történő alkalmazása az embrionális‑magzati fejlődés károsodásának, az embrió elhalásának és a vetélés fokozott előfordulásával járt. Hatásmechanizmusa és az állatmodellekben végzett vizsgálatok alapján tehát az amivantamab terhes nőknél való alkalmazása magzati károsodást okozhat. Az amivantamab nem adható terhesség alatt, kivéve, ha a kezelés előnyei az anyára nézve meghaladják a magzatot érintő lehetséges kockázatokat. Ha a beteg e gyógyszerrel való kezelés alatt teherbe esik, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az amivantamab kiválasztódik‑e a humán anyatejbe. A humán IgG‑ről ismert, hogy a születést követő első napokban kiválasztódik az anyatejbe, majd a koncentrációja hamar alacsony szintre csökken. Ebben a születést közvetlenül követő rövid időszakban a szoptatott csecsemőkre gyakorolt kockázatot nem lehet kizárni, bár valószínűleg az IgG a szoptatott csecsemő gasztrointesztinális rendszerében lebomlik, és nem szívódik fel. Az amivantamab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok az amivantamab termékenységre gyakorolt hatásaival kapcsolatban embereknél. A készítmény hímek és nőstények termékenységére gyakorolt hatásait állatvizsgálatokban nem értékelték.

**4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Rybrevant közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Lásd a 4.8 pontot (pl. szédülés, fáradtság, látásromlás). Ha a betegek a kezeléssel kapcsolatos tüneteket tapasztalnak, beleértve a látással kapcsolatos mellékhatásokat, amelyek befolyásolják koncentrációs‑ és reakcióképességüket, ajánlott, hogy a tünetek megszűnéséig ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

*Monoterápiaként alkalmazott Rybrevant*

A Rybrevant intravénás gyógyszerformájával végzett monoterápiára vonatkozó adathalmazban (N = 380) a leggyakoribb mellékhatás az összes fokozatban a bőrkiütés (76%), az infúzióval összefüggő reakciók (67%), a körömtoxicitás (47%), a hypalbuminaemia (31%), az ödéma (26%), a fáradtság (26%), a stomatitis (24%), a hányinger (23%) és a székrekedés (23%) volt. A súlyos mellékhatások közé tartozott az ILD (1,3%), az IRR (1,1%) és a bőrkiütés (1,1%). A betegek 3%‑a hagyta abba a mellékhatások miatt a Rybrevant alkalmazását. A kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatás az IRR (1,1%), az ILD (0,5%) és a körömtoxicitás (0,5%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat foglalja össze a Rybrevant-monoterápiában részesülő betegeknél fellépő mellékhatásokat.

Az adatok 380, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegnek a platinaalapú kemoterápia sikertelenségét követő Rybrevant-expozícióját tükrözik, az intravénás gyógyszerformára vonatkozóan. A betegek (kevesebb mint 80 kg testtömeg esetén) 1050 mg vagy (80 kg‑os vagy azt meghaladó testtömeg esetén) 1400 mg amivantamabot kaptak. Az amivantamab‑expozíció mediánja 4,1 hónap volt (tartomány: 0,0–39,7 hónap).

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások az alábbiakban gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriákat a következők szerint határozták meg: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek bemutatásra.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **4. táblázat: Mellékhatások a Rybrevant-ot monoterápiaként kapó betegeknél (N = 380)** | | | |
| **Szervrendszeri kategóriák**  Mellékhatás | **Gyakorisági kategória** | **Bármilyen fokozatú (%)** | **3‑4. fokozatú (%)** |
| **Anyagcsere‑ és táplálkozási betegségek és tünetek** | | | |
| hypalbuminaemia\* (lásd 5.1 pont) | Nagyon gyakori | 31 | 2† |
| csökkent étvágy | 16 | 0,5† |
| hypocalcaemia | 10 | 0,3† |
| hypokalaemia | Gyakori | 9 | 2 |
| hypomagnesaemia | 8 | 0 |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| szédülés\* | Nagyon gyakori | 13 | 0,3† |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | | | |
| látásromlás\* | Gyakori | 3 | 0 |
| szempilla‑növekedés\* | 1 | 0 |
| egyéb szembetegségek\* | 6 | 0 |
| keratitis | Nem gyakori | 0,5 | 0 |
| uveitis | 0,3 | 0 |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek** | | | |
| interstitialis tüdőbetegség\* | Gyakori | 3 | 0,5† |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| hasmenés | Nagyon gyakori | 11 | 2† |
| stomatitis\* | 24 | 0,5† |
| hányinger | 23 | 0,5† |
| székrekedés | 23 | 0 |
| hányás | 12 | 0,5† |
| hasi fájdalom\* | Gyakori | 9 | 0,8† |
| aranyerek | 3,7 | 0 |
| **Máj‑ és epebetegségek, illetve tünetek** | | | |
| emelkedett glutamát‑piruvát‑transzaminázszint | Nagyon gyakori | 15 | 2 |
| emelkedett glutamát‑oxálacetát‑transzaminázszint | 13 | 1 |
| emelkedett alkalikus‑foszfatázszint a vérben | 12 | 0,5† |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | | | |
| bőrkiütés\* | Nagyon gyakori | 76 | 3† |
| körömtoxicitás\* | 47 | 2† |
| bőrszárazság\* | 19 | 0 |
| viszketés | 18 | 0 |
| toxicus epidermalis necrolysis | Nem gyakori | 0,3 | 0,3† |
| **A csont‑ és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | | | |
| myalgia | Nagyon gyakori | 11 | 0,3† |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | | | |
| ödéma\* | Nagyon gyakori | 26 | 0,8† |
| fáradtság\* | 26 | 0,8† |
| láz | 11 | 0 |
| **Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények** | | | |
| infúzióval összefüggő reakció | Nagyon gyakori | 67 | 2 |
| \* Csoportosított kifejezések  † Csak 3. fokozatú események | | | |

*Lazertinibbel kombinált Rybrevant*

Összességében a Rybrevant subcutan gyógyszerforma biztonságossági profilja összhangban volt a Rybrevant intravénás gyógyszerforma megállapított biztonságossági profiljával, úgy, hogy az alkalmazással összefüggő reakciók és a VTE‑k alacsonyabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg a subcutan gyógyszerforma esetében, az intravénás gyógyszerformával összehasonlítva.

A lazertinibbel kombinált Rybrevant (akár intravénás, akár subcutan gyógyszerforma) terápiára vonatkozó adathalmazban (N = 752) a leggyakoribb mellékhatás az összes fokozatban (≥ 20% beteg) a bőrkiütés (87%), a körömtoxicitás (67%), a hypalbuminaemia (48%), a hepatotoxicitás (43%), a stomatitis (43%), az ödéma (42%), a fáradtság (35%), a paraesthesia (29%), a székrekedés (26%), a hasmenés (26%), a bőrszárazság (25%), a csökkent étvágy (24%), a hányinger (24%) és a viszketés (23%) volt.

Klinikailag jelentős különbségeket figyeltek meg a lazertinibbel kombinációban adott intravénás és subcutan gyógyszerformák között az alkalmazással összefüggő reakciók (63% az intravénás, illetve 14% a subcutan gyógyszerforma) és a VTE (69% az intravénás, illetve 11% a subcutan gyógyszerforma) vonatkozásában.

Súlyos mellékhatásokról számoltak be a Rybrevant subcutan gyógyszerformát lazertinibbel kombinációban kapó betegek 14%‑ánál, beleértve az ILD‑t (4,2%), a VTE‑t (2,7%), a hepatotoxicitást (2,1%) és a fáradtságot is (1,5%). A betegek 7%‑a hagyta abba a mellékhatások miatt a Rybrevant subcutan gyógyszerforma alkalmazását. A lazertinibbel kombinált Rybrevant subcutan gyógyszerformával kezelt betegeknél a Rybrevant subcutan gyógyszerformával végzett kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatás az összes fokozatban az ILD (3,6%) és a bőrkiütés (1,5%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 5. táblázat foglalja össze a lazertinibbel kombinált Rybrevant (akár intravénás, akár subcutan gyógyszerforma) terápiában részesülő betegeknél fellépő mellékhatásokat.

A biztonságossági adatok a lazertinibbel kombinációban adott Rybrevant (akár intravénás, akár subcutan gyógyszerforma) expozícióját tükrözik 752, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegnél, akik közül 421 beteg a MARIPOSA vizsgálatban, 125 beteg a PALOMA‑2 vizsgálat 1. és 6. kohorszában, és 206 beteg a PALOMA‑3 vizsgálat subcutan karjában vett részt. A betegek a Rybrevant‑ot (akár intravénás, akár subcutan gyógyszerforma) a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig kapták. Az amivantamab‑kezelés medián időtartama összességében 9,9 hónap volt, mind az intravénás, mind a subcutan gyógyszerforma esetén (tartomány: 0,1–31,4 hónap). A subcutan gyógyszerformával végzett kezelés medián időtartama 5,7 hónap volt (tartomány: 0,1–13,2 hónap), míg az intravénás gyógyszerformával végzett kezelés medián időtartama 18,5 hónap volt (tartomány: 0,2–31,4 hónap).

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások az alábbiakban gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriákat a következők szerint határozták meg: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **5. táblázat: Mellékhatások a lazertinibbel kombinált Rybrevant‑ot (akár intravénás, akár subcutan gyógyszerforma) kapó betegeknél (N = 752)** | | | |
| **Szervrendszeri kategória**  Mellékhatás | **Gyakorisági kategória** | **Bármilyen fokozatú**  **(%)** | **3‑4. fokozatú**  **(%)** |
| **Anyagcsere‑ és táplálkozási betegségek és tünetek** | | | |
| hypalbuminaemia\* | Nagyon gyakori | 48 | 4,5 |
| csökkent étvágy | 24 | 0,8 |
| hypocalcaemia | 19 | 1,2 |
| hypokalaemia | 13 | 2,7 |
| hypomagnesaemia | Gyakori | 6 | 0 |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| paraesthesia\*, a | Nagyon gyakori | 29 | 1,3 |
| szédülés\* | 12 | 0 |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | | | |
| egyéb szembetegségek\* | Nagyon gyakori | 19 | 0,5 |
| látásromlás\* | Gyakori | 3,6 | 0 |
| keratitis | 1,7 | 0,3 |
| szempilla‑növekedés\* | 1,7 | 0 |
| **Érbetegségek és tünetek** | | | |
| vénás thromboembolia | | | |
| amivantamab, intravénás\*, b | Nagyon gyakori | 37 | 11 |
| amivantamab, subcutan\*, c | Nagyon gyakori | 11 | 0,9 |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek** | | | |
| interstitialis tüdőbetegség\* | Gyakori | 3,6 | 1,7 |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| stomatitis\* | Nagyon gyakori | 43 | 2,0 |
| székrekedés | 26 | 0 |
| hasmenés | 26 | 1,7 |
| hányinger | 24 | 0,8 |
| hányás | 15 | 0,5 |
| hasi fájdalom\* | 10 | 0,1 |
| aranyér | Gyakori | 8 | 0,1 |
| **Máj‑ és epebetegségek, illetve tünetek** | | | |
| hepatotoxicitás\* | Nagyon gyakori | 43 | 7 |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | | | |
| bőrkiütés\* | Nagyon gyakori | 87 | 23 |
| körömtoxicitás\* | 67 | 8 |
| bőrszárazság\* | 25 | 0,7 |
| viszketés | 23 | 0,3 |
| palmo‑plantaris erythrodysaesthesia szindróma | Gyakori | 3,9 | 0,1 |
| urticaria | 1,6 | 0 |
| **A csont‑ és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | | | |
| myalgia | Nagyon gyakori | 15 | 0,5 |
| izomgörcsök | 13 | 0,4 |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | | | |
| ödéma\* | Nagyon gyakori | 42 | 2,7 |
| fáradtság\* | 35 | 3,5 |
| láz | 11 | 0 |
| az injekció beadási helyén fellépő reakciók\*, c, d | Gyakori | 8 | 0 |
| **Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények** | | | |
| infúzióval/alkalmazással összefüggő reakciók | | | |
| amivantamab, intravénásb, e | Nagyon gyakori | 63 | 6 |
| amivantamab, subcutanc, f | Nagyon gyakori | 14 | 0,3 |
| \* Csoportosított kifejezések.  a Kizárólag a lazertinibre vonatkozik.  b A gyakoriság kizárólag az intravénás amivantamabbal végzett vizsgálaton alapul (MARIPOSA [N = 421])  c A gyakoriság kizárólag a subcutan amivantamabbal végzett vizsgálatokon alapul (PALOMA‑2 1. és 6. kohorsza [N = 125] és PALOMA‑3 subcutan kar [N = 206]).  d Az injekció beadási helyén fellépő reakciók a subcutan alkalmazási móddal járó lokális jelek és tünetek.  e Az infúzióval összefüggő reakciók az amivantamab intravénás infúzióval járó szisztémás jelek és tünetek.  f Az alkalmazással összefüggő reakciók az amivantamab subcutan beadásával járó szisztémás jelek és tünetek. | | | |

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Alkalmazással összefüggő reakciók*

Összességében az alkalmazással összefüggő reakciók a lazertinibbel kombinálva adott Rybrevant subcutan gyógyszerformával kezelt betegek 14%‑ánál alakultak ki. A PALOMA‑3 vizsgálatban a lazertinibbel kombinálva adott Rybrevant subcutan gyógyszerformával kezelt betegek 13%‑ánál számoltak be alkalmazással összefüggő reakciókról, szemben a lazertinibbel kombinálva adott Rybrevant intravénás gyógyszerforma mellett észlelt 66%‑kal. Az alkalmazással összefüggő reakciók okozta leggyakoribb jelek és tünetek közé tartozik a dyspnoe, a kipirulás, a láz, a hidegrázás, a hányinger és a mellkasi diszkomfort. Az első, alkalmazással összefüggő reakciók megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,1 óra volt (tartomány: 0,0–176,5 óra). A legtöbb, alkalmazással összefüggő reakció (98%) súlyossága 1. vagy 2. fokozatú volt.

*Az injekció beadási helyén fellépő reakciók*

Összességében az injekció helyén észlelt reakciók a lazertinibbel kombinálva adott Rybrevant subcutan gyógyszerformával kezelt betegek 8%‑ánál alakultak ki. Az összes, injekció helyén észlelt reakció súlyossága 1. vagy 2. fokozatú volt. A leggyakoribb, injekció helyén észlelt reakció az erythema volt.

*Interstitialis tüdőbetegség*

Interstitialis tüdőbetegségről (ILD) vagy ILD‑szerű mellékhatásokról számoltak be az amivantamab és más EGFR‑gátlók alkalmazásával kapcsolatban. ILD-ről a lazertinibbel kombinációban adott Rybrevant‑tal (akár intravénás, akár subcutan gyógyszerforma) kezelt betegek 3,6%‑ánál számoltak be, beleértve 2 (0,3%) végzetes kimenetelű esetet is. Azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében ILD szerepelt, beleértve a gyógyszer indukálta ILD‑t vagy az irradiációs pneumonitist is, kizárták a PALOMA‑2 és PALOMA‑3 vizsgálatokból.

*A lazertinib egyidejű alkalmazásával járó vénás thromboemboliás (VTE) események*

A PALOMA‑2 és PALOMA‑3 vizsgálatokban a lazertinibbel kombinálva adott Rybrevant subcutan gyógyszerformát kapó betegek 11%‑ánál VTE‑eseményekről, köztük mélyvénás thrombosisról (DVT) és pulmonalis emboliáról (PE) számoltak be. A legtöbb eset 1. vagy 2. fokozatú volt, és 3. fokozatú események 3 betegnél (0,9%) fordultak elő. Ezenkívül, ebből a 331, Rybrevant subcutan gyógyszerformát kapó beteg közül 269 (81%) kapott profilaktikus antikoagulánst egy direkt oralis antikoagulánssal vagy kis molekulatömegű heparinnal együtt a vizsgálati kezelés első négy hónapján belül. A PALOMA‑3 vizsgálatban a VTE-reakciók incidenciája 9% volt a lazertinibbel kombinálva adott Rybrevant subcutan gyógyszerformával kezelt betegeknél, szemben a lazertinibbel kombinálva adott Rybrevant intravénás gyógyszerformával kezelteknél észlelt 13%‑kal, úgy, hogy mindkét terápiás karon hasonló arányban alkalmaztak profilaktikus antikoagulánst (80%-ban a subcutan karon, illetve 81%-ban az intravénás karon). Azoknál a betegeknél, akik nem kaptak profilaktikus antikoagulánsokat, a VTE teljes előfordulási gyakorisága 17% volt a lazertinibbel kombinálva adott Rybrevant subcutan gyógyszerformával kezelt betegeknél, és az összes, jelentett VTE reakció 1–2. fokozatú volt, és súlyos VTE-reakciókat ezek közül a betegek közül 4,8%‑nál jelentettek, szemben a lazertinibbel kombinálva adott Rybrevant intravénás gyógyszerforma mellett észlelt 23%‑os teljes előfordulási gyakorisággal, ahol 3. fokozatú VTE-reakciókról a betegek 10%‑ánál számoltak be, és a betegek 8%‑ánál jelentettek súlyos VTE-reakciókat.

*Bőr‑ és körömreakciók*

A lazertinibbel kombinált Rybrevant‑tal (akár intravénás, akár subcutan gyógyszerforma) kezelt betegeknél bőrkiütés (beleértve a dermatitis acneiformist is), viszketés és bőrszárazság fordult elő. Bőrkiütés a betegek 87%‑ánál jelentkezett, ami a betegek 0,7%‑ánál vezetett a Rybrevant adásának abbahagyásához. A legtöbb eset 1. vagy 2. fokozatú volt, 3. fokozatú reakciók a betegek 23%‑ánál, 4. fokozatúak pedig a betegek 0,1%‑ánál alakultak ki.

*Szembetegségek és szemészeti tünetek*

A Rybrevant‑tal (akár intravénás, akár subcutan gyógyszerforma) kezelt betegeknél szembetegségek fordultak elő, beleértve a keratitist is (1,7%). Az egyéb jelentett mellékhatások közé tartozott a szempillák növekedése, a látásromlás és más szembetegségek.

Különleges betegcsoportok

*Idősek*

A 75 éves, illetve annál idősebb betegek esetében korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre az amivantamabbal kapcsolatban (lásd 5.1 pont). A ≥ 65 éves, illetve 65 évnél fiatalabb betegek között nem figyeltek meg általános eltéréseket a biztonságosság tekintetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat‑profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

A Rybrevant subcutan gyógyszerforma túladagolásával kapcsolatban nincs információ, és a túladagolására nincs ismert, specifikus ellenszer. Túladagolás esetén a Rybrevant‑kezelést le kell állítani, a beteget rendszeresen ellenőrizni kell a nemkívánatos események bármely jelére vagy tünetére, és azonnal megfelelő általános szupportív kezelést kell alkalmazni a klinikai toxicitás csökkenéséig vagy megszűnéséig.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer‑konjugátumok, ATC‑kód: L01FX18.

A Rybrevant subcutan gyógyszerforma rekombináns humán hialuronidázt (rHuPH20) tartalmaz. Az rHuPH20 lokálisan és átmenetileg hatva lebontja a hialuronánt ([HA], egy, az egész szervezetben természetesen előforduló glikoaminoglikán) a subcutan tér extracelluláris mátrixában azáltal, hogy hasítja a HA-t alkotó két cukor (*N*‑acetil-glükózamin és glükuronidsav) közti kötést.

Hatásmechanizmus

Az amivantamab egy alacsony fukoziláltságú, teljesen humán IgG1‑alapú EGFR‑MET bispecifikus antitest, mely immunsejt‑irányító hatással rendelkezik, és az aktiváló EGFR mutációkkal, például exon 19 deléciókkal, exon 21 L858R szubsztitúciós mutációkkal és exon 20 inszerció mutációkkal bíró daganatokat célozza. Az amivantamab az EGFR és a MET extracelluláris doménjeihez kötődik.

Az amivantamab megszakítja az EGFR és a MET jelátviteli funkcióit azáltal, hogy blokkolja a ligandok kötődését, és fokozza az EGFR és a MET degradációját, ezáltal megakadályozza a tumor növekedését és progresszióját. Az EGFR és a MET jelenléte a tumorsejtek felszínén lehetővé teszi azt is, hogy ezeket a sejteket az immun‑effektor sejtek, például a természetes ölősejtek és a makrofágok antitestfüggő celluláris cytotoxicitás (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC), illetve trogocitózis mechanizmusok révén elpusztítsák.

Farmakodinámiás hatások

A Rybrevant subcutan gyógyszerforma első, teljes adagja után az átlagos szérum EGFR‑ és MET-koncentrációk jelentősen csökkentek, és minden vizsgált dózis esetén szuppresszáltak maradtak a kezelés ideje alatt.

*Albumin*

A Rybrevant subcutan gyógyszerforma – a MET‑gátlás farmakodinámiás hatásaként – csökkentette a szérumalbumin koncentrációját, jellemzően az első 8 hét során (lásd 4.8 pont); ezt követően az amivantamab‑kezelés hátralévő részében az albuminkoncentráció stabilizálódott.

A Rybrevant subcutan gyógyszerformával szerzett klinikai tapasztalat

A Rybrevant subcutan gyógyszerforma hatásossága az EGFR mutációt hordozó, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló NSCLC‑ben szenvedő betegeknél az intravénás amivantamabbal végzett PALOMA‑3 non‑inferioritási vizsgálatban elért non‑inferior farmakokinetikai expozíción alapul (lásd 5.2 pont). A vizsgálat a lazertinibbel kombinációban adott intravénás amivantamabhoz viszonyított subcutan forma non‑inferior hatásosságát igazolta az EGFR mutációt hordozó, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló NSCLC‑ben szenvedő, olyan betegeknél, akiknek a betegsége az ozimertinib és platinaalapú kemoterápia alatt vagy azt követően progrediált.

A Rybrevant intravénás gyógyszerformával szerzett klinikai tapasztalat

*Korábban nem kezelt NSCLC, EGFR exon 19 deléciókkal vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációkkal (MARIPOSA vizsgálat)*

Az NSC3003 (MARIPOSA) vizsgálat egy randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos, multicentrikus, III. fázisú vizsgálat, ami a lazertinibbel kombinációban adott Rybrevant intravénás gyógyszerforma hatásosságát és biztonságosságát értékeli, az ozimertinib monoterápiához hasonlítva, az EGFR mutációt hordozó olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC ben szenvedő betegek első vonalbeli kezeléseként, akik nem alkalmasak a kuratív kezelésre. A betegektől származó mintákkal szemben elvárás volt, hogy a két gyakori EGFR mutációból (exon 19 deléció vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutáció) az egyiket hordozzák, ami helyi vizsgálattal került azonosításra. A daganatszövet‑ (94%) és/vagy plazmamintákat (6%) minden beteg esetén helyben megvizsgálták, hogy meghatározzák az EGFR exon 19 deléció és/vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációs státuszt, ehhez polimeráz láncreakciót (*polymerase chain reaction*, PCR) használtak a betegek 65%‑ánál, és új generációs szekvenálást (*next generation sequencing*, NGS) a betegek 35%‑ánál.

Összesen 1074 beteget randomizáltak (2:2:1 arányban), melynek során a betegek lazertinibbel kombinációban adott Rybrevant intravénás gyógyszerformát, ozimertinib‑monoterápiát vagy lazertinib‑monoterápiát kaptak, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. A Rybrevant intravénás gyógyszerformát intravénásan adták 1050 mg‑os (80 kg alatti betegek esetében) vagy 1400 mg‑os (a legalább 80 kg‑os betegek esetében) dózisban, hetente egyszer, 4 hétig, majd ezt követően, az 5. héttől kezdve minden 2. héten. A lazertinibet szájon át adták, naponta egyszer, 240 mg‑os dózisban. Az ozimertinibet szájon át adták, naponta egyszer, 80 mg‑os dózisban. A randomizációt az EGFR‑mutáció típusa (exon 19 deléció vagy exon 21 L858R), a rassz (ázsiai vagy nem ázsiai) és az anamnézisben szereplő agyi áttétek (igen vagy nem) alapján stratifikálták.

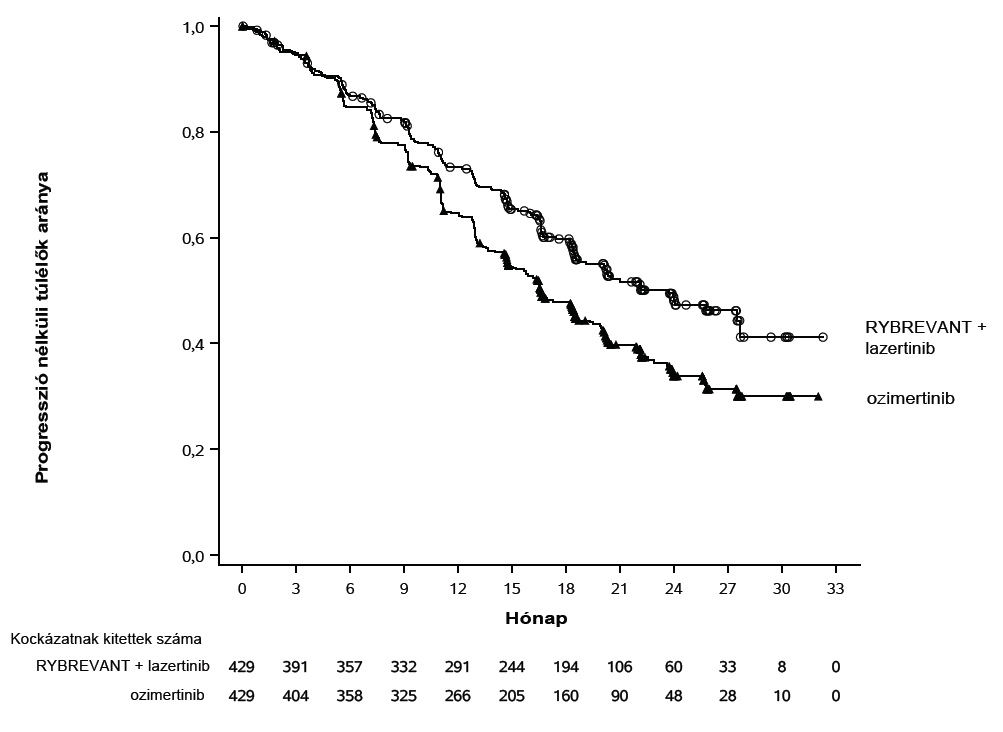
A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai egyensúlyban voltak a terápiás karok között. A medián életkor 63 év volt (tartomány: 25–88) év, és a betegek 45% a volt ≥ 65 éves, 62% a volt nő, és 59% a volt ázsiai, 38% a volt fehér bőrű. A kiindulási Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítménystátusz 0 (34%) vagy 1 (66%) volt, 69%‑uk soha nem dohányzott, 41%‑uknak voltak korábban agyi metasztázisai, és 90%‑uknak volt a diagnózis felállításakor IV. stádiumú betegsége. Az EGFR mutáció státuszra vonatkozóan, 60%‑uknak voltak exon 19 deléciói, és 40%‑uknak voltak exon 21 L858R szubsztitúciós mutációi.

A lazertinibbel kombinációban adott Rybrevant intravénás gyógyszerforma esetén az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (*blinded independent central review*, BICR) szerint a progressziómentes túlélés (*progression‑free survival,* PFS) statisztikailag szignifikáns javulása volt igazolható.

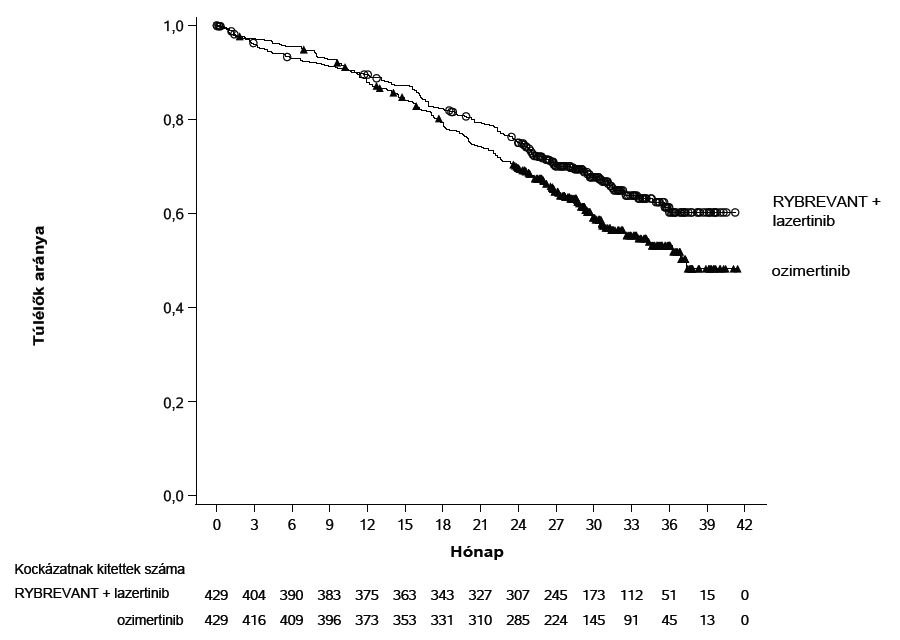
Megközelítőleg 31 hónapos medián követési idő mellett az aktualizált teljes túlélés (*overall survival*, OS) relatív hazárdja 0,77 volt; (95% os CI: 0,61; 0,96; p = 0,0185). Ez a 0,00001 értékű, 2 oldalú szignifikanciaszinthez viszonyítva nem volt statisztikailag szignifikáns.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **6. táblázat: A MARIPOSA‑vizsgálat hatásossági eredményei** | | |
|  | **Rybrevant intravénás gyógyszerforma + lazertinib**  **(N = 429)** | **ozimertinib**  **(N = 429)** |
| **Progressziómentes túlélés (PFS)a** | | |
| Események száma | 192 (45%) | 252 (59%) |
| Medián, hónap (95%‑os CI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| Relatív hazárd (95%‑os CI); p‑érték | 0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002 | |
| **Teljes túlélés (OS)** | | |
| Események száma | 142 (33%) | 177 (41%) |
| Medián, hónap (95%‑os CI) | NE (NE; NE) | 37,3 (32,5; NE) |
| Relatív hazárd (95%‑os CI); p‑értékb | 0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185 | |
| **Objektív válaszadási arány (*objective response rate*, ORR) (ORR)a, c** | | |
| ORR% (95%‑os CI) | 80% (76%; 84%) | 77% (72%; 81%) |
| **A válaszreakció időtartama (*duration of response*, DOR) (DOR)a, c** | | |
| Medián (95%‑os CI) hónap | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR (*blinded independent central review*) = az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés; CI (*confidence interval*) = konfidenciaintervallum; NE (*not estimable*) = nem becsülhető.  A PFS eredmények a 2023. augusztus 11‑i adatlezárásból származnak, 22,0 hónapos a medián követési idő mellett. Az OS, DOR és ORR eredmények a 2024. május 13‑i adatlezárásból származnak, 31,3 hónapos a medián követési idő mellett.  a BICR a RECIST v1.1 szerint.  b A p érték a 0,00001‑es 2‑oldalú szignifikanciaszinthez viszonyítva. Ennek következtében az OS eredmények a legutóbbi időközi analízis szerint statisztikailag nem szignifikánsak.  c Igazolt reszponderek alapján. | | |

**1. ábra: A PFS Kaplan–Meier‑féle görbéje a korábban nem kezelt, NSCLC‑ben szenvedő betegeknél, a BICR értékelése szerint**



**2. ábra: Az OS Kaplan–Meier‑féle görbéje a korábban nem kezelt, NSCLC‑ben szenvedő betegeknél**



Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés szerinti intracranialis ORR és DOR előre meghatározott végpontok voltak a MARIPOSA‑vizsgálatban. A vizsgálat megkezdésekor intracranialis léziókkal bíró betegek alcsoportjánál a Rybrevant intravénás gyógyszerforma és lazertinib kombináció esetén hasonló intracranialis ORR‑t igazolt, mint a kontrollok esetén. A protokoll szerint a MARIPOSA vizsgálat minden betegénél sorozat koponya MRI történt, hogy értékelni lehessen az intracranialis válaszreakciót és annak időtartamát. Az eredmények a 7. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **7. táblázat: Intracranialis ORR és DOR a BICR értékelése szerint, a vizsgálat megkezdésekor intracranialis léziókkal bíró betegeknél – MARIPOSA vizsgálat** | | |
|  | **Rybrevant intravénás gyógyszerforma + lazertinib**  **(N = 180)** | **ozimertinib**  **(N = 186)** |
| **Az intracranialis tumorválasz értékelése** | | |
| Intracranialis ORR (CR+PR), % (95%‑os CI) | 77%  (70%; 83%) | 77%  (70%; 82%) |
| Teljes remisszió | 63% | 59% |
| **Intracranialis DOR** | | |
| A reszponderek száma | 139 | 144 |
| Medián, hónap (95%‑os CI) | NE (21,4; NE) | 24,4 (22,1, 31,2) |
| CI = konfidenciaintervallum  NE = nem becsülhető  Az intracranialis ORR és DOR eredmények a 2024. május 13-i adatlezárásból származnak, 31,3 hónapos medián követési idő mellett. | | |

*Korábban kezelt, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC), exon 20 inszerció mutációkkal (CHRYSALIS vizsgálat)*

A CHRYSALIS egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, multikohorsz vizsgálat, melynek célja a Rybrevant intravénás gyógyszerforma biztonságosságának és hatásosságának értékelése lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél. A hatásosságot 114, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő, EGFR exon 20 inszerció mutációval rendelkező betegnél értékelték, akiknek a betegsége platinaalapú kemoterápia közben vagy azt követően progrediált és a medián utánkövetési idő 12,5 hónap volt. A daganatszövetet (93%) és/vagy a plazmamintákat (10%) az EGFR exon 20 inszerciómutáció‑státusz meghatározása érdekében valamennyi betegnél helyben megvizsgálták, a betegek 46%‑ánál új generációs szekvenálással (NGS), 41%‑uknál pedig vagy csak polimeráz‑láncreakcióval (PCR) vagy mindkét módszerrel; a betegek 4%‑ánál a vizsgálati módszer nem került megadásra. Azokat a betegeket, akiknek kezeletlen agyi metasztázisa volt, illetve azokat az ILD‑kórtörténettel rendelkező betegeket, akiknél hosszú távon szteroid vagy egyéb immunszuppresszív szerrel történő kezelésre volt szükség a vizsgálatot megelőző két évben, nem választották be a vizsgálatba. A Rybrevant intravénás gyógyszerformát a betegek 1050 mg‑os (kevesebb mint 80 kg testtömegű beteg esetében) vagy 1400 mg‑os dózisban (80 kg‑os vagy azt meghaladó testtömegű beteg esetében), 4 héten át hetente egyszer, intravénásan kapták, majd az 5. héttől kezdődően kéthetente, a klinikai előny elvesztéséig vagy tarthatatlan mértékű toxicitás fellépéséig. Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgáló által értékelt teljes válaszarány (ORR) volt, melyet a RECIST v1.1 alapján bizonyítottan komplett válaszként (CR) vagy részleges válaszként (PR) határoztak meg. Ezenkívül az elsődleges végpontot vak elrendezésű, független központi felülvizsgálatban (BICR) értékelték. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a válasz időtartama (*duration of response*, DOR).

A medián életkor 62 év volt (tartomány: 36–84), a betegek 41%‑a ≥ 65 éves volt; 61%‑uk volt nő; 52%‑uk ázsiai és 37%‑uk fehér bőrű. A korábbi terápiák számának mediánja 2 volt (tartomány: 1‑7 terápia). A kiinduláskor 29%‑uknak az ECOG teljesítménystátusza 0, 70%‑uknak pedig 1 volt; 57%‑uk soha nem dohányzott; 100%‑uknak IV. stádiumú daganata volt; és 25%‑uknak volt korábbi kezelése agyi metasztázisok miatt. exon 20 inszerciókat 8 különböző maradvány esetében figyeltek meg; a leggyakoribb maradvány az A767 (22%), az S768 (16%), a D770 (12%) és az N771 (11%) volt.

A hatásossági eredményeket a 8. táblázat foglalja össze.

|  |  |
| --- | --- |
| **8. táblázat: Hatásossági eredmények a CHRYSALIS vizsgálatban** | |
|  | **Vizsgáló általi értékelés**  **(N = 114)** |
| **Teljes válaszaránya, b** (95%‑os CI) | 37% (28%; 46%) |
| Komplett válasz | 0% |
| Részleges válasz | 37% |
| **A válasz időtartama** | |
| Mediánc (95%‑os CI), hónap | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Legalább 6 hónapos DOR‑t elérő betegek | 64% |
| CI = Konfidenciaintervallum  a Megerősített válasz  b A vizsgáló által felmért ORR és DOR eredmények egybevágtak a kezelési besorolást nem ismerő központi értékelő által jelentett eredményekkel; a kezelési besorolást nem ismerő központi értékelő által felmért ORR 43% volt (34%, 53%) 3%‑os CR és 40%‑os PR arány mellett, a kezelési besorolást nem ismerő központi értékelő által felmért DOR mediánja 10,8 hónap (95%‑os CI: 6,9; 15,0), a kezelési besorolást nem ismerő központi értékelő által felmért legalább 6 hónapos DOR‑t elérő betegek aránya pedig 55% volt.  c Kaplan–Meier‑féle becslés alapján. | |

Daganatellenes aktivitást figyeltek meg a vizsgált mutáció‑altípusokban.

Immunogenitás

A Rybrevant subcutan gyógyszerformával történt kezelést követően nem gyakran, de kimutattak gyógyszerellenes antitesteket (*anti‑drug antibodies,* ADA). Nem volt bizonyíték arra, hogy az ADA befolyásolná a farmakokinetikai tulajdonságokat, a hatásosságot vagy a biztonságosságot. A Rybrevant subcutan gyógyszerformát monoterápiaként vagy kombinált kezelés részeként kapott 389 résztvevő közül 37 résztvevőnél (10%) volt pozitív a kezelés következtében kialakuló rHuPH20‑ellenes antitestet kimutató vizsgálat eredménye. Az ezeknél a résztvevőknél megfigyelt rHuPH20‑ellenes immunogenitás nem volt hatással az amivantamab farmakokinetikai tulajdonságaira.

Idősek

A ≥ 65 éves, illetve 65 évnél fiatalabb betegek körében nem figyeltek meg általános eltéréseket a hatásosság tekintetében.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Rybrevant vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől NSCLC‑ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Felszívódás

A populációs farmakokinetikai analízisben subcutan beadást kapó résztvevők individuális amivantamab farmakokinetikai paraméter becslései alapján a subcutan alkalmazást követően az amivantamab mértani átlag (CV%) biohasznosulása 66,6% (14,9%), és a maximális koncentráció eléréséig eltelt medián időtartam 3 nap.

A 2 hetenkénti subcutan adagolási rend esetén az amivantamab mértani átlag (CV%) maximális völgykoncentrációja a 4., hetenkénti adagolás után 335 µg/ml (32,7%) volt. Az átlagos AUC1 hét az első dózistól a 2. ciklus 1. napjáig a 3,5‑szeresére emelkedett. Monoterápiaként vagy lazertinibbel kombinációban történő subcutan adása után az amivantamab a maximális völgykoncentrációját típusosan a hetenkénti adagolás végén figyelték meg (2. ciklus 1. nap). Az amivantamab dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációja megközelítőleg a 13 hétre kerül elérésre. Az amivantamab mértani átlag (CV%) dinamikus egyensúlyi állapotú völgykoncentrációja a 4. ciklus 1. napján 206 µg/ml (39,1%) volt.

A 9. táblázat felsorolja a megfigyelt mértani átlag (CV%) maximális völgykoncentrációkat (2. ciklus 1. nap Ctrough) és a 2. ciklus koncentráció‑idő görbe alatti területet (AUC 1‑15. nap), a javasolt amivantamab adag subcutan és intravénás adása után, az NSCLC‑ben szenvedő betegeknél. Ezek a farmakokinetikai végpontok az alapjai annak a non‑inferioritás igazolásának, ami alátámasztja az intravénás és subcutan formula közti áthidalhatóságot.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **9. táblázat: Az amivantamab szérum farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása az NSCLC‑ben szenvedő betegeknél (PALOMA‑3 vizsgálat)** | | |
| **Paraméter** | **Rybrevant subcutan gyógyszerforma**  **1600 mg**  **(2240 mg azoknak, akiknek a testtömege ≥ 80 kg)** | **Rybrevant intravénás gyógyszerforma**  **1050 mg**  **(1400 mg azoknak, akiknek a testtömege ≥ 80 kg)** |
| **Mértani átlag (%CV)** | |
| 2. ciklus 1. nap Ctrough (µg/ml) | 335 (32,7%) | 293 (31,7%) |
| 2. ciklus AUC(1‑15. nap) (µg/ml) | 135 861 (30,7%) | 131 704 (24,0%) |

Eloszlás

A populációs farmakokinetikai analízisben az individuális amivantamab farmakokinetikai paraméterbecslések alapján a subcutan beadást kapó résztvevőknél a subcutan adott amivantamab teljes eloszlási térfogatának mértani átlaga (CV%) 5,69 l (23,8%).

Elimináció

A populációs farmakokinetikai analízisben az individuális amivantamab farmakokinetikai paraméterbecslések alapján a lineáris clearance (CL) és a lineáris clearance‑szel összefüggő terminális felezési idő mértani átlaga (CV%) sorrendben 0,224 (30,4%) l/nap és 18,8 (34,3%) nap.

Különleges betegcsoportok

*Idősek*

Az amivantamab farmakokinetikájára vonatkozóan nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket az életkor (21–88 év) alapján.

*Vesekárosodás*

Enyhe (60 ≤ kreatinin‑clearance [CrCl] < 90 ml/perc), közepes (29 ≤ CrCl < 60 ml/perc) vagy súlyos fokú (15 ≤ CrCl < 29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem figyeltek meg klinikailag jelentős hatást az amivantamab farmakokinetikájára vonatkozóan. A súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok korlátozottak (n = 1), de nincs arra utaló bizonyíték, hogy ezeknél a betegeknél a dózis módosítására lenne szükség. A végstádiumú vesebetegség (CrCl < 15 ml/perc) hatása az amivantamab farmakokinetikájára nem ismert.

*Májkárosodás*

A májfunkció változásai valószínűleg nem befolyásolják az amivantamab kiválasztását, mivel az IgG1‑alapú molekulák, köztük az amivantamab nem hepatikus útvonalakon metabolizálódnak.

Az amivantamab farmakokinetikájára vonatkozóan nem figyeltek meg klinikailag jelentős hatást enyhe [(összbilirubinszint ≤ a normálérték felső határa {*upper limit of norma*l, ULN} és GOT > ULN) vagy (ULN < összbilirubinszint ≤ 1,5 × ULN)] vagy közepes fokú (1,5 × ULN < összbilirubinszint ≤ 3 × ULN és bármilyen GOT) májkárosodásban. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok korlátozottak (n = 1), de nincs arra utaló bizonyíték, hogy ezeknél a betegeknél a dózis módosítására lenne szükség. A súlyos fokú (összbilirubinszint az ULN több mint 3‑szorosa) májkárosodás hatása az amivantamab farmakokinetikájára nem ismert.

*Gyermekek és serdülők*

Az amivantamab farmakokinetikáját gyermek‑, illetve serdülőkorú betegek esetén nem vizsgálták.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokból származó, nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Karcinogenitás és mutagenitás

Az amivantamabbal nem végeztek állatkísérleteket a karcinogenitási potenciál megállapítására. A rutin genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatok általában nem alkalmazhatók a biológiai gyógyszerekre, mivel a nagyméretű fehérjék nem tudnak a sejtekbe diffundálni, és nem tudnak kölcsönhatásba lépni a DNS‑sel vagy a kromoszomális anyaggal.

Reprodukciós toxicitás

Nem végeztek állatkísérleteket a reprodukcióra és a magzati fejlődésre gyakorolt hatások értékelésére; hatásmechanizmusa alapján azonban az amivantamab magzati károsodást vagy fejlődési rendellenességeket okozhat. A szakirodalom szerint az embrionális és magzati vagy anyai EGFR‑jelátvitel csökkentése, megszüntetése vagy megszakítása megakadályozhatja a beágyazódást, a terhesség különböző szakaszaiban (a placenta fejlődésére gyakorolt hatások miatt) embrionális és magzati veszteséget okozhat, fejlődési rendellenességeket okozhat több szervben vagy korai elhalást a túlélő magzatokban. Hasonlóképpen, a MET vagy ligandja, a hepatocyta növekedési faktor (HGF) kiütése az embrióra nézve halálos volt a méhlepény fejlődésének súlyos rendellenességei miatt, és a magzatok több szervében is izomfejlődési rendellenesség volt megfigyelhető. A humán IgG1‑ről ismert, hogy átjut a méhlepényen, ezért az amivantamab potenciálisan átkerülhet az anyából a fejlődő magzatba.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20)

EDTA‑dinátriumsó‑dihidrát

tömény ecetsav

L‑metionin

poliszorbát 80 (E433)

nátrium‑acetát‑trihidrát

szacharóz

injekcióhoz való víz

**6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Előkészített fecskendő

A kémiai és fizikai stabilitás a használat során 2 °C és 8 °C között, 24 órán át bizonyított, amit 15 °C és 30 °C között még legfeljebb 24 óra követ. Mikrobiológiai szempontból, kivéve ha az adag elkészítésének módja nem zárja ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát, a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A fecskendő előkészítése utáni tárolásra vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

1600 mg amivantamabot tartalmazó, 10 ml oldat I. típusú üvegből készült, elasztomer dugóval és rollnizott alumínium kupakkal, valamint lepattintható védőlappal lezárt injekciós üvegben. 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

2240 mg amivantamabot tartalmazó, 14 ml oldat I. típusú üvegből készült, elasztomer dugóval és rollnizott alumínium kupakkal, valamint lepattintható védőlappal lezárt injekciós üvegben. 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A Rybrevant subcutan gyógyszerforma kizárólag egyszeri alkalmazásra való, és alkalmazásra kész.

Az oldatos injekciót aszeptikus technikát alkalmazva, egészségügyi szakembernek kell elkészítenie, az alábbiak szerint:

Elkészítés

* Határozza meg a szükséges dózist és a szükséges Rybrevant subcutan gyógyszerformát tartalmazó injekciós üvegek számát a beteg kiindulási testtömege alapján (lásd 4.2 pont).
* A 80 kg alatti betegeknek 1600 mg‑ot, a legalább 80 kg‑os betegeknek 2240 mg‑ot kell kapniuk, hetente egyszer, az 1. héttől a 4. hétig, majd a 2 hetenkénti adagolást az 5. héten kell elkezdeni.
* Vegye ki a megfelelő Rybrevant subcutan gyógyszerformát tartalmazó injekciós üveget a hűtőszekrényből (2 °C–8 °C).
* Győződjön meg arról, hogy a Rybrevant‑oldat színtelen vagy halványsárga. Ne használja fel, ha elszíneződés vagy látható részecskék figyelhetők meg.
* Legalább 15 percen keresztül hagyja a Rybrevant subcutan gyógyszerformát szobahőmérsékletűre melegedni (15 °C–30 °C). Ne melegítse Rybrevant subcutan gyógyszerformát semmilyen más módon! Ne rázza!
* Egy felszívótű segítségével szívja fel a szükséges térfogatú Rybrevant subcutan gyógyszerforma injekciót az injekciós üvegből egy megfelelő méretű fecskendőbe. Kisebb méretű fecskendők esetén kisebb erő szükséges az elkészítés és a beadás során.
* A Rybrevant subcutan gyógyszerforma kompatibilis a rozsdamentes acél injekciós tűkkel, a polipropilén és polikarbonát fecskendőkkel, valamint a polietilén, poliuretán és polivinilklorid subcutan infúziós szerelékekkel. Szükség esetén 9 mg/ml‑es nátrium‑klorid oldat is használható az infúziós szerelék átmosására.
* A felszívótűt cserélje le az áttöltésre vagy beadásra szolgáló, megfelelő eszközre. A könnyű beadás biztosítása érdekében egy 21G‑s vagy 23G‑s tű vagy infúziós szerelék alkalmazása javasolt.

Az előkészített fecskendő tárolása

Az előkészített fecskendő tartalmát azonnal be kell adni! Ha az azonnali beadás nem lehetséges, az előkészített fecskendőt 2 °C–8 °C‑on legfeljebb 24 órán keresztül lehet tárolni, amit 15 °C–30 °C‑os szobahőmérsékleten legfeljebb 24 órás tárolás követhet. Az előkészített fecskendőt meg kell semmisíteni, ha hűtőszekrényben vagy szobahőmérsékleten 24 óránál hosszabb ideig kerül tárolásra. Ha hűtőszekrényben került tárolásra, a beadás előtt hagyni kell az oldatot szobahőmérsékletűre melegedni.

Megsemmisítés

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgium

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1594/002

EU/1/21/1594/003

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. december 9.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. szeptember 11.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján ([https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) található.

**II. MELLÉKLET**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Janssen Sciences Ireland UC

Barnahely

Ringaskiddy, Co. Cork

Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Hollandia

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

* **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet

9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalombahozatali engedély jogosultjának

hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

* **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

* ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
* ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**

**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rybrevant 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

amivantamab

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

350 mg amivantamabot tartalmaz egy 7 ml töltettérfogatú injekciós üvegben (50 mg/ml).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA), L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-metionin, poliszorbát 80, szacharóz és injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Ne rázza!

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1594/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Rybrevant 350 mg steril koncentrátum

amivantamab

iv.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

7 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rybrevant 1600 mg oldatos injekció

amivantamab

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

1600 mg amivantamabot tartalmaz egy 10 ml töltettérfogatú injekciós üvegben (160 mg/ml).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20), etilén‑diamin‑tetraecetsav (EDTA)‑dinátriumsó‑dihidrát, tömény ecetsav, L‑metionin, poliszorbát 80, nátrium‑acetát‑trihidrát, szacharóz és injekcióhoz való víz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció

1600 mg/10 ml

1 injekciós üveg

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Kizárólag bőr alá történő beadásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Ne rázza!

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgium

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1594/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille‑írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Rybrevant 1600 mg oldatos injekció

amivantamab

Bőr alá történő beadásra.

sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Kizárólag bőr alá történő beadásra.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1600 mg/10 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rybrevant 2240 mg oldatos injekció

amivantamab

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

2240 mg amivantamabot tartalmaz egy 14 ml töltettérfogatú injekciós üvegben (160 mg/ml).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20), etilén‑diamin‑tetraecetsav (EDTA)‑dinátriumsó‑dihidrát, tömény ecetsav, L‑metionin, poliszorbát 80, nátrium‑acetát‑trihidrát, szacharóz és injekcióhoz való víz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció

2240 mg/14 ml

1 injekciós üveg

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Kizárólag bőr alá történő beadásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Ne rázza!

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgium

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1594/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille‑írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Rybrevant 2240 mg oldatos injekció

amivantamab

Bőr alá történő beadásra.

sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Kizárólag bőr alá történő beadásra.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

2240 mg/14 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

**Rybrevant 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz**

amivantamab

BT_1000x858pxEz a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt megkapja ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
* További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
* Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma**

1. Milyen típusú gyógyszer a Rybrevant, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók a Rybrevant beadása előtt

3. Hogyan kell beadni a Rybrevant-ot?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell a Rybrevant-ot tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer a Rybrevant, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

**Milyen típusú gyógyszer a Rybrevant?**

A Rybrevant egy daganatellenes gyógyszer. Az „amivantamab” nevű hatóanyagot tartalmazza, amely egy olyan antitest (fehérjetípus), amelyet úgy terveztek, hogy a szervezetben bizonyos célpontokat felismerjen, és azokhoz kapcsolódjon.

**Milyen betegségek esetén alkalmazható a Rybrevant?**

A Rybrevant-ot egy bizonyos tüdőráktípusban, a „nem kissejtes tüdőkarcinóma” nevű betegségben szenvedő felnőtteknél alkalmazzák, azokban az esetekben, ha a daganat már ráterjedt a szervezet más részeire, és bizonyos változásokon is keresztülment az „EGFR” nevű génben.

A Rybrevant felírható Önnek:

* első olyan gyógyszerként, amit a daganatos betegsége kezelésére kap, lazertinibbel kombinációban,
* kemoterápiával kombinációban, miután egy korábbi kezelés sikertelennek bizonyult, beleértve egy EGFR tirozinkináz‑gátlóval (TKI) végzett kezelést is,
* első olyan gyógyszerként, amit a daganatos betegsége kezelésére kap, kemoterápiával kombinálva, vagy
* amikor a kemoterápia már nem hatásos a daganatos betegségre.

**Hogyan hat a Rybrevant?**

A Rybrevant hatóanyaga, az amivantamab a daganatos sejteken található két fehérjetípust veszi célba:

* az epidermális növekedési faktor receptort (angol rövidítése: EGFR) és
* a mezenhimális-epiteliális átmenet (angol rövidítése: MET) faktort.

Ez a gyógyszer úgy működik, hogy ezekhez a fehérjékhez kötődik. Ez segíthet lelassítani vagy megállítani a tüdődaganat növekedését, illetve segíthet annak méretét is csökkenteni.

A Rybrevant más, daganatellenes gyógyszerekkel kombinálva is adható. Fontos, hogy ezeknek az egyéb gyógyszereknek is olvassa el a betegtájékoztatóját! Ha bármilyen kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

**2. Tudnivalók a Rybrevant beadása előtt**

**Ne használja a Rybrevant-ot, ha**

* allergiás az amivantamabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a fent leírtak vonatkoznak Önre. Ha bizonytalan, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Mielőtt Rybrevant-ot kapna, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha:

* Önnek volt tüdőgyulladása (úgynevezett „intersticiális tüdőbetegség” vagy „pneumonitisz”).

**A gyógyszer alkalmazása alatt azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik (további információkért lásd a 4. pontot):**

* Bármilyen mellékhatás, ami a gyógyszer vénás beadása során lép fel.
* Hirtelen fellépő légzési nehézség, köhögés vagy láz, ami a tüdő gyulladására utalhat. A betegség életveszélyes lehet, ezért a kezelőorvosok ellenőrizni fogják Önnél a lehetséges tüneteket.
* Amikor egy másik, lazertinibnek nevezett gyógyszerrel alkalmazzák együtt, életveszélyes mellékhatások jelentkezhetnek (a vénákban kialakuló vérrögök miatt). Kezelőorvosa egy másik gyógyszert is ad majd Önnek, hogy a kezelés ideje alatt segítsen megelőzni a vérrögök kialakulását, és ellenőrizni fogja Önnél a lehetséges tüneteket.
* Bőrproblémák. A bőrproblémák kockázatának csökkentése érdekében a gyógyszer alkalmazása alatt kerülje a napon való tartózkodást, viseljen védőruházatot, alkalmazzon fényvédő krémet, és rendszeresen használjon hidratáló krémet a bőrén és a körmein. Ezeket a kezelés végét követően még 2 hónapig folytatnia kell. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy kezdje el olyan gyógyszer(ek) alkalmazását, amelyek megelőzik a bőrproblémákat, kezelheti gyógyszerrel/gyógyszerekkel, vagy elküldi Önt bőrgyógyászhoz, ha a kezelés alatt bőrreakciói jelentkeznek.
* Szemproblémák. Ha látásproblémái vagy szemfájdalmai vannak, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez. Ha kontaktlencsét hord, és bármilyen új szemtünet jelentkezik, hagyja abba a kontaktlencse használatát, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

**Gyermekek és serdülők**

Ne adja ezt a gyógyszert 18 év alatti gyermekeknek vagy fiataloknak. Ennek oka, hogy nem tudni, biztonságos és hatásos-e a gyógyszer ebben a korcsoportban.

**Egyéb gyógyszerek és a Rybrevant**

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

**Fogamzásgátlás**

* Ha Ön teherbe eshet, a Rybrevant-kezelés alatt és a kezelés végét követő 3 hónapban hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

**Terhesség**

* Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
* Előfordulhat, hogy ez a gyógyszer ártalmas lehet a születendő gyermekre. Ha a gyógyszerrel történő kezelés során teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ön és orvosa közösen döntik el, hogy a kezelés előnye nagyobb-e, mint a születendő gyermekére vetülő kockázat.

**Szoptatás**

Nem ismert, hogy a Rybrevant bekerül-e az anyatejbe. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt ezt a gyógyszert kapná. Ön és kezelőorvosa közösen döntik el, hogy a szoptatás jelentette előny nagyobb-e, mint a gyermekére vetülő kockázat.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ha a Rybrevant alkalmazása után fáradtnak érzi magát, szédül, szemirritáció lép fel vagy ha látását a gyógyszer befolyásolja, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

**A Rybrevant nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Előfordulhat azonban, hogy a Rybrevant készítményt a beadás előtt egy nátriumot tartalmazó oldattal keverik össze. Beszéljen orvosával, ha sószegény diétán van.

**A Rybrevant poliszorbátot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 0,6 mg poliszorbát 80‑at tartalmaz milliliterenként, ami 4,2 mg‑nak felel meg 7 ml-es töltettérfogatú injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

**3. Hogyan kell beadni a Rybrevant-ot?**

**A beadott gyógyszer mennyisége**

Kezelőorvosa fogja meghatározni a Rybrevant Ön számára megfelelő adagját. A gyógyszer adagja attól függ, mennyi az Ön testtömege a kezelése kezdetén. Két‑ vagy háromhetente egyszer fogják Rybrevant‑tal kezelni, attól függően, hogy a kezelőorvosa melyik kezelés mellett dönt.

A Rybrevant ajánlott adagja 2 hetenkénti alkalmazásnál:

* 1050 mg 80 kg-nál kisebb testtömeg esetén.
* 1400 mg 80 kg vagy annál nagyobb testtömeg esetén.

A Rybrevant ajánlott adagja 3 hetenkénti alkalmazásnál:

* 1400 mg az első 4 adagban, majd 1750 mg a későbbi adagok esetén, 80 kg-nál kisebb testtömeg esetén.
* 1750 mg az első 4 adagban, majd 2100 mg a későbbi adagok esetén, 80 kg vagy annál nagyobb testtömeg esetén.

**A gyógyszer beadásának módja**

A gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. A gyógyszert cseppinfúzió formájában egy vénába (intravénás infúzióként) adják, több órán keresztül.

A Rybrevant-ot a következő ütemezés szerint adják be:

* az első 4 héten hetente egyszer,
* majd az 5. héttől kezdve kéthetente, vagy a 7. héttől kezdve háromhetente, amíg a kezelés hatásosnak bizonyul az Ön számára.

Az első héten a Rybrevant adagját a kezelőorvosa két napra elosztva fogja beadni Önnek.

**A Rybrevant-kezelés során adott gyógyszerek**

Minden Rybrevant infúzió előtt olyan gyógyszereket kap, amelyek segítenek csökkenteni az infúzióval összefüggő reakciók esélyét. Ezek az alábbiak lehetnek:

* allergiás reakciók kezelésére szolgáló gyógyszerek (antihisztaminok),
* gyulladáscsökkentő gyógyszerek (kortikoszteroidok),
* lázcsillapító gyógyszerek (például paracetamol).

Az esetlegesen tapasztalt tünetek alapján további gyógyszereket is kaphat.

**Ha az előírtnál több Rybrevant-ot kap**

A gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. Abban a valószínűtlen esetben, ha az előírtnál több gyógyszert kap (túladagolás), a mellékhatások esetleges kialakulása miatt kezelőorvosa megfigyeli Önt.

**Ha nem jelenik meg egy előre egyeztetett Rybrevant-kezelésen**

Rendkívül fontos, hogy minden előre egyeztetett időpontban megjelenjen a kezelésen. Ha elmulaszt egy időpontot, a lehető leghamarabb kérjen másikat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Súlyos mellékhatások**

Ha a következő súlyos mellékhatásokat észleli, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert:

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 embert érinthet):

* Az infúzióra adott reakció jelei – például hidegrázás, légszomj, hányinger, kipirulás, mellkasi diszkomfortérzés és hányás a gyógyszer beadása alatt. Ezek különösen az első adag beadása során jelentkezhetnek. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa más gyógyszereket is ad Önnek, vagy lassíthatja, illetve le is állíthatja az infúziót.
* Amikor egy másik, „lazertinibnek” nevezett gyógyszerrel együtt adják, vérrögök alakulhatnak ki a vénákban, különösen a tüdőkben vagy az alsó végtagokban. A jelek közé tartozhat az éles mellkasi fájdalom, a légszomj, a gyors légzés, a lábfájás és a karok vagy a lábak duzzanata.
* Bőrproblémák – például bőrkiütések (beleértve az aknét), bőrfertőzés a körmök körül, bőrszárazság, viszketés, fájdalom és bőrpír. Ha bőr- vagy körömproblémái súlyosbodnak, tájékoztassa kezelőorvosát.

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet):

* Szemproblémák – például szemszárazság, duzzadt szemhéj, szemviszketés, látási problémák, szempilla-növekedés.
* A tüdőgyulladás jelei – például hirtelen fellépő légzési nehézség, köhögés vagy láz. Ez maradandó károsodáshoz (intersticiális tüdőbetegséghez) vezethet. Ha ez a mellékhatás jelentkezik, kezelőorvosa leállíthatja a Rybrevant alkalmazását.

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 embert érinthet):

* a szaruhártya (a szem elülső részének) gyulladása;
* a szem belsejének gyulladása, amely befolyásolhatja a látást;
* életveszélyes kiütés, amely a test nagy részén jelentkező hólyagokkal, illetve bőrhámlással jár (toxikus epidermális nekrolízis).

A lazertinibbel kombinációban adott Rybrevant‑tal végzett klinikai vizsgálatokban az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

**Egyéb mellékhatások**

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 embert érinthet):

* körömproblémák;
* az albumin nevű fehérje alacsony szintje a vérben;
* a szervezetben felgyülemlett folyadék okozta duzzanat;
* szájüregi fekély;
* emelkedett májenzimszintek a vérben;
* idegkárosodás, ami bizsergést, zsibbadást, fájdalmat vagy a fájdalomérzés elvesztését okozhatja;
* kifejezett fáradtság;
* székrekedés;
* hasmenés;
* csökkent étvágy;
* alacsony kalciumszint a vérben;
* hányinger;
* izomgörcsök;
* alacsony káliumszint a vérben;
* szédülés;
* izomfájdalom;
* hányás;
* láz;
* hasi fájdalom.

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet):

* aranyér;
* bőrpír, duzzanat, bőrhámlás vagy nyomásérzékenység, főként a kezeken vagy a lábakon (palmo-plantáris dizesztézia szindróma);
* alacsony magnéziumszint a vérben;
* viszkető bőrkiütés (csalánkiütés).

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a Rybrevant‑tal végzett klinikai vizsgálatokban, amikor azt önmagában adták:

**Egyéb mellékhatások**

Ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli, tájékoztassa kezelőorvosát:

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 embert érinthet):

* az albumin nevű fehérje alacsony szintje a vérben;
* a szervezetben felgyülemlett folyadék okozta vizenyő;
* nagyfokú fáradtság;
* szájüregi fekélyek;
* székrekedés vagy hasmenés;
* csökkent étvágy;
* a glutamát-piruvát-transzamináz enzim emelkedett szintje a vérben, ami májproblémát jelezhet;
* a glutamát-oxálacetát-transzamináz enzim emelkedett szintje a vérben, ami májproblémát jelezhet;
* szédülés;
* az alkalikus foszfatáz enzim emelkedett szintje a vérben;
* izomfájdalom;
* láz;
* alacsony kalciumszint a vérben.

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet):

* hasi fájdalom;
* alacsony káliumszint a vérben;
* alacsony magnéziumszint a vérben;
* aranyér.

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a Rybrevant‑tal végzett klinikai vizsgálatokban, amikor azt kemoterápiával kombinálták:

**Egyéb mellékhatások**

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 embert érinthet):

* az egyik fehérvérsejt típus alacsony száma (neutropénia);
* a vérlemezkék (a véralvadást elősegítő sejtek) alacsony száma;
* vérrög a visszerekben;
* kifejezett fáradtság;
* hányinger;
* szájpenész;
* székrekedés;
* a szervezetben kialakuló folyadékfelhalmozódás okozta vizenyő;
* csökkent étvágy;
* az „albuminnak” nevezett fehérje alacsony szintje a vérben;
* a „glutamát-piruvát-transzamináznak” nevezett májenzim emelkedett szintje a vérben, ami májbetegségek lehetséges tünete;
* a „glutamát-oxálacetát-transzamináznak” nevezett májenzim emelkedett szintje a vérben, ami májbetegségek lehetséges tünete;
* hányás;
* alacsony káliumszint a vérben;
* hasmenés;
* láz;
* alacsony magnéziumszint a vérben;
* alacsony kalciumszint a vérben.

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet):

* az „alkalikus foszfatáz” nevű enzim emelkedett vérszintje;
* hasi fájdalom;
* szédülés;
* aranyér;
* izomfájdalom.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Rybrevant-ot tárolni?**

A Rybrevant-ot a kórházban vagy a klinikán fogják tárolni.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A kémiai és fizikai stabilitás a használat során 15 °C és 25 °C között, szobai fényviszonyok mellett, 10 órán át bizonyított. Mikrobiológiai szempontból, kivéve ha a hígítási módszer nem zárja ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát, a készítményt azonnal fel kell használni. Ha a gyógyszert nem használják fel azonnal, a használat közbeni tárolási idő és feltételek betartásáért a felhasználó felel.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba dobni. Egészségügyi szakembere fogja kidobni a már nem használt gyógyszereket. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Rybrevant?**

* A hatóanyag az amivantamab. Az oldatos infúzió készítéséhez való koncentrátum egy millilitere 50 mg amivantamabot tartalmaz. Az injekciós üvegben lévő 7 ml koncentrátum 350 mg amivantamabot tartalmaz.
* További összetevők: etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA), L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-metionin, poliszorbát 80, szacharóz és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont).

**Milyen a Rybrevant külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Rybrevant egy oldatos infúzióhoz való koncentrátum, ami egy színtelen vagy halványsárga folyadék. A gyógyszer 1 darab 7 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegbe és dobozba csomagolva kerül forgalomba.

**A forgalombahozatali engedély jogosultja**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

**Gyártó**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Janssen-Cilag NV  Tel/Tél: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**  UAB “JOHNSON & JOHNSON”  Tel: +370 5 278 68 88  lt@its.jnj.com |
| **България**  „Джонсън & Джонсън България” ЕООД  Тел.: +359 2 489 94 00  jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**  Janssen-Cilag NV  Tél/Tel: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**  Janssen-Cilag s.r.o.  Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**  Janssen-Cilag Kft.  Tel.: +36 1 884 2858  janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**  Janssen-Cilag A/S  Tlf.: +45 4594 8282  jacdk@its.jnj.com | **Malta**  AM MANGION LTD  Tel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**  Janssen-Cilag GmbH  Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  jancil@its.jnj.com | **Nederland**  Janssen-Cilag B.V.  Tel: +31 76 711 1111  janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  Tel: +372 617 7410  ee@its.jnj.com | **Norge**  Janssen-Cilag AS  Tlf: +47 24 12 65 00  jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**  Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**  Janssen-Cilag Pharma GmbH  Tel: +43 1 610 300 |
| **España**  Janssen-Cilag, S.A.  Tel: +34 91 722 81 00  contacto@its.jnj.com | **Polska**  Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**  Janssen-Cilag  Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  medisource@its.jnj.com | **Portugal**  Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**  Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  Tel: +385 1 6610 700  jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**  Johnson & Johnson România SRL  Tel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**  Janssen Sciences Ireland UC  Tel: 1 800 709 122  medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**  Johnson & Johnson d.o.o.  Tel: +386 1 401 18 00  Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com |
| **Ísland**  Janssen-Cilag AB  c/o Vistor hf.  Sími: +354 535 7000  janssen@vistor.is | **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 | **United Kingdom (Northern Ireland)**  Janssen Sciences Ireland UC  Tel: +44 1 494 567 444 |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

Ez a gyógyszer az alább említetteken kívül nem keverhető össze más gyógyszerekkel.

Az intravénás infúzióhoz való oldatot aszeptikus technikával, az alábbiak szerint készítse el:

Előkészítés

* Határozza meg a szükséges dózist és a szükséges Rybrevant injekciós üvegek számát a beteg kiindulási testtömege alapján. 350 mg amivantamabot tartalmaz injekciós üvegenként.
* A 2 hetenkénti adagolásnál a 80 kg alatti betegeknek 1050 mg‑ot, a legalább 80 kg‑os betegeknek 1400 mg‑ot kell kapnia, hetente egyszer, összesen 4 adagban, majd a 2 hetenkénti adagolást az 5. héten kell elkezdeni.
* A 3 hetenkénti adagolásnál a 80 kg alatti betegeknek 1400 mg‑ot kell kapni hetente egyszer, összesen 4 adagban, majd 1750 mg‑ot 3 hetenként, amit a 7. héten kell indítani, és a legalább 80 kg‑os betegeknek 1750 mg‑ot kell kapni hetente egyszer, összesen 4 adagban, majd 2100 mg‑ot 3 hetenként, amit a 7. héten kell indítani.
* Győződjön meg arról, hogy a Rybrevant-oldat színtelen vagy halványsárga. Ne használja fel, ha elszíneződés vagy látható részecskék figyelhetők meg.
* Szívjon fel, majd öntsön ki annyi 5%-os glükózoldatot vagy 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot a 250 ml-es infúziós zsákból, amennyi megegyezik a hozzáadandó Rybrevant-oldat szükséges térfogatával (öntsön ki annyiszor 7 ml hígító folyadékot az infúziós zsákból, ahány darab injekciós üveget felhasznál). Az infúziós zsákok anyaga polivinil-klorid (PVC), polipropilén (PP), polietilén (PE) vagy poliolefin keverék (PP+PE) kell, hogy legyen.
* Szívjon fel minden egyes szükséges injekciós üvegből 7 ml Rybrevant-ot, majd adja hozzá az infúziós zsák tartalmához. Minden egyes injekciós üveg 0,5 ml túltöltést tartalmaz a megfelelő extrahálható térfogat biztosítása érdekében. Az infúziós zsák végső térfogatának 250 ml-nek kell lennie. Dobja ki a készítménynek az injekciós üvegben maradt, fel nem használt részét.
* Óvatosan fordítsa meg a zsákot, hogy az oldat összekeveredjen. Ne rázza.
* A beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, nincs-e látható részecske vagy elszíneződés. Ne használja, ha elszíneződés vagy látható részecskék figyelhetők meg.

Beadás

* Adja be a hígított oldatot intravénás infúzióval, egy áramlásszabályozóval és beépített, steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötő-képességű poliéterszulfon (PES) szűrővel ellátott infúziós készlettel (pórusméret 0,22 vagy 0,2 mikrométer). A beadáshoz használt eszközök anyaga poliuretán (PU), polibutadién (PBD), PVC, PP vagy PE kell, hogy legyen.
* Minden egyes Rybrevant-infúzió elkezdése előtt a szűrővel ellátott infúziós szereléket 5%‑os glükózoldattal vagy 0,9%‑os nátrium‑klorid oldattal légteleníteni **kell**.
* Tilos a Rybrevant-ot ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerrel együtt beadni.
* A hígított oldatot 10 órán belül (beleértve az infúzió beadásának idejét is), szobahőmérsékleten (15 °C és 25 °C között), szobai fényviszonyok mellett kell beadni.
* Az IRR első dózisnál történő gyakori előfordulása miatt az amivantamabot az 1. és a 2. héten perifériás vénán keresztül kell infundálni; a következő hetekben, amikor az IRR kockázata kisebb, centrális vénás infúzióban is beadható.

Megsemmisítés

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri használatra szolgál, és bármilyen fel nem használt, 10 órán belül be nem adott gyógyszert a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

**Rybrevant 1600 mg oldatos injekció**

**Rybrevant 2240 mg oldatos injekció**

amivantamab

BT_1000x858pxEz a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt megkapja ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
* További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
* Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Rybrevant, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók a Rybrevant beadása előtt

3. Hogyan kell beadni a Rybrevant‑ot?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell a Rybrevant‑ot tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer a Rybrevant, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

**Milyen típusú gyógyszer a Rybrevant?**

A Rybrevant egy daganatellenes gyógyszer. Az „amivantamab” nevű hatóanyagot tartalmazza, amely egy olyan antitest (fehérjetípus), amelyet úgy terveztek, hogy a szervezetben bizonyos célpontokat felismerjen, és azokhoz kapcsolódjon.

**Milyen betegségek esetén alkalmazható a Rybrevant?**

A Rybrevant‑ot egy bizonyos tüdőráktípusban, a „nem kissejtes tüdőkarcinóma” nevű betegségben szenvedő felnőtteknél alkalmazzák, azokban az esetekben, ha a daganat már ráterjedt a szervezet más részeire, és bizonyos változásokon is keresztülment az „EGFR” nevű génben.

A Rybrevant felírható Önnek:

* első olyan gyógyszerként, amit a daganatos betegsége kezelésére kap, lazertinibbel kombinációban, vagy
* amikor a kemoterápia már nem hatásos a daganatos betegségre.

**Hogyan hat a Rybrevant?**

A Rybrevant hatóanyaga, az amivantamab a daganatos sejteken található két fehérjetípust veszi célba:

* az epidermális növekedési faktor receptort (angol rövidítése: EGFR) és
* a mezenhimális‑epiteliális átmenet (angol rövidítése: MET) faktort.

Ez a gyógyszer úgy működik, hogy ezekhez a fehérjékhez kötődik. Ez segíthet lelassítani vagy megállítani a tüdődaganat növekedését, illetve segíthet annak méretét is csökkenteni.

A Rybrevant más, daganatellenes gyógyszerekkel kombinálva is adható. Fontos, hogy ezeknek az egyéb gyógyszereknek is olvassa el a betegtájékoztatóját! Ha bármilyen kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

**2. Tudnivalók a Rybrevant beadása előtt**

**Ne használja a Rybrevant‑ot, ha**

* allergiás az amivantamabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a fent leírtak vonatkoznak Önre. Ha bizonytalan, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Mielőtt Rybrevant‑ot kapna, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha:

* Önnek volt tüdőgyulladása (úgynevezett „intersticiális tüdőbetegség” vagy „pneumonitisz”).

**A gyógyszer alkalmazása alatt azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik (további információkért lásd a 4. pontot):**

* Bármilyen mellékhatás, ami a gyógyszer beadása során lép fel.
* Hirtelen fellépő légzési nehézség, köhögés vagy láz, ami a tüdő gyulladására utalhat. A betegség életveszélyes lehet, ezért a kezelőorvosok ellenőrizni fogják Önnél a lehetséges tüneteket.
* Amikor egy másik, lazertinibnek nevezett gyógyszerrel alkalmazzák együtt, életveszélyes mellékhatások jelentkezhetnek (a vénákban kialakuló vérrögök miatt). Kezelőorvosa egy másik gyógyszert is ad majd Önnek, hogy a kezelés ideje alatt segítsen megelőzni a vérrögök kialakulását, és ellenőrizni fogja Önnél a lehetséges tüneteket.
* Bőrproblémák. A bőrproblémák kockázatának csökkentése érdekében a gyógyszer alkalmazása alatt kerülje a napon való tartózkodást, viseljen védőruházatot, alkalmazzon fényvédő krémet, és rendszeresen használjon hidratáló krémet a bőrén és a körmein. Ezeket a kezelés végét követően még 2 hónapig folytatnia kell. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy kezdje el olyan gyógyszer(ek) alkalmazását, amelyek megelőzik a bőrproblémákat, kezelheti gyógyszerrel/gyógyszerekkel, vagy elküldi Önt bőrgyógyászhoz, ha a kezelés alatt bőrreakciói jelentkeznek.
* Szemproblémák. Ha látásproblémái vagy szemfájdalmai vannak, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez. Ha kontaktlencsét hord, és bármilyen új szemtünet jelentkezik, hagyja abba a kontaktlencse használatát, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

**Gyermekek és serdülők**

Ne adja ezt a gyógyszert 18 év alatti gyermekeknek vagy fiataloknak. Ennek oka, hogy nem tudni, biztonságos és hatásos‑e a gyógyszer ebben a korcsoportban.

**Egyéb gyógyszerek és a Rybrevant**

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

**Fogamzásgátlás**

* Ha Ön teherbe eshet, a Rybrevant‑kezelés alatt és a kezelést követő 3 hónapban hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

**Terhesség**

* Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
* Előfordulhat, hogy ez a gyógyszer ártalmas lehet a születendő gyermekre. Ha a gyógyszerrel történő kezelés során teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ön és orvosa közösen döntik el, hogy a kezelés előnye nagyobb‑e, mint a születendő gyermekére vetülő kockázat.

**Szoptatás**

Nem ismert, hogy a Rybrevant bekerül‑e az anyatejbe. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt ezt a gyógyszert kapná. Ön és kezelőorvosa közösen döntik el, hogy a szoptatás jelentette előny nagyobb‑e, mint a gyermekére vetülő kockázat.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ha a Rybrevant alkalmazása után fáradtnak érzi magát, szédül, szemirritáció lép fel vagy ha látását a gyógyszer befolyásolja, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

**A Rybrevant nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

**A Rybrevant poliszorbátot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 0,6 mg poliszorbát 80‑at tartalmaz milliliterenként, ami 6 mg‑nak felel meg 10 ml‑es töltettérfogatú injekciós üvegenként, és 8,4 mg‑nak felel meg 14 ml‑es töltettérfogatú injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

**3. Hogyan kell beadni a Rybrevant‑ot?**

**A beadott gyógyszer mennyisége**

Kezelőorvosa fogja meghatározni a Rybrevant Ön számára megfelelő adagját. A gyógyszer adagja attól függ, mennyi az Ön testtömege a kezelése kezdetén.

A Rybrevant ajánlott adagja:

* 1600 mg 80 kg‑nál kisebb testtömeg esetén.
* 2240 mg 80 kg vagy annál nagyobb testtömeg esetén.

**A gyógyszer beadásának módja**

A Rybrevant‑ot egy orvos vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember adja majd be Önnek a bőr alá adott injekcióként (szubkután injekció), megközelítőleg 5 perc alatt. A hasfal területére adják, a szervezet egyéb területeire nem, és nem adják a hasfal olyan területeire, ahol a bőr vörös, véraláfutásos, érzékeny, megvastagodott, vagy ahol tetoválások vagy hegek vannak.

Ha az injekció beadása alatt fájdalmat tapasztal, az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megszakíthatja az injekció beadását, és az injekció fennmaradó részét a hasfal más területére adja.

A Rybrevant‑ot a következő ütemezés szerint adják be:

* az első 4 héten hetente egyszer,
* majd az 5. héttől kezdve kéthetente, amíg a kezelés hatásosnak bizonyul az Ön számára.

**A Rybrevant‑kezelés során adott gyógyszerek**

Minden Rybrevant injekció előtt olyan gyógyszereket kap, amelyek segítenek csökkenteni az alkalmazással összefüggő reakciók esélyét. Ezek az alábbiak lehetnek:

* allergiás reakciók kezelésére szolgáló gyógyszerek (antihisztaminok),
* gyulladáscsökkentő gyógyszerek (kortikoszteroidok),
* lázcsillapító gyógyszerek (például paracetamol).

Az esetlegesen tapasztalt tünetek alapján további gyógyszereket is kaphat.

**Ha az előírtnál több Rybrevant‑ot kap**

A gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. Abban a valószínűtlen esetben, ha az előírtnál több gyógyszert kap (túladagolás), a mellékhatások esetleges kialakulása miatt kezelőorvosa megfigyeli Önt.

**Ha nem jelenik meg egy előre egyeztetett Rybrevant‑kezelésen**

Rendkívül fontos, hogy minden előre egyeztetett időpontban megjelenjen a kezelésen. Ha elmulaszt egy időpontot, a lehető leghamarabb kérjen másikat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Súlyos mellékhatások**

Ha a következő súlyos mellékhatásokat észleli, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert:

**Nagyon gyakori** (10‑ből több mint 1 embert érinthet):

* Az injekcióra adott reakció jelei – például hidegrázás, légszomj, hányinger, kipirulás, mellkasi diszkomfortérzés és láz. Ezek különösen az első adag beadása során jelentkezhetnek. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa más gyógyszereket is ad Önnek, vagy le is állíthatja az injekciót.
* Bőrproblémák – például bőrkiütések (beleértve az aknét), bőrfertőzés a körmök körül, bőrszárazság, viszketés, fájdalom és bőrpír. Ha bőr‑ vagy körömproblémái súlyosbodnak, tájékoztassa kezelőorvosát.
* Amikor egy másik, „lazertinibnek” nevezett gyógyszerrel együtt adják, vérrögök alakulhatnak ki a vénákban, különösen a tüdőkben vagy az alsó végtagokban. A jelek közé tartozhat az éles mellkasi fájdalom, a légszomj, a gyors légzés, a lábfájás és a karok vagy a lábak duzzanata.
* Szemproblémák – például szemszárazság, duzzadt szemhéj és szemviszketés.

**Gyakori**: (10‑ből legfeljebb 1 embert érinthet):

* A tüdőgyulladás jelei – például hirtelen fellépő légzési nehézség, köhögés vagy láz. Ez maradandó károsodáshoz (intersticiális tüdőbetegséghez) vezethet. Ha ez a mellékhatás jelentkezik, kezelőorvosa leállíthatja a Rybrevant alkalmazását.
* Szemproblémák – például látási problémák, szempilla‑növekedés.
* A szaruhártya (a szem elülső részének) gyulladása.

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a Rybrevant‑tal végzett klinikai vizsgálatokban, amikor azt önmagában adták, vénás infúzióként:

**Egyéb mellékhatások**

Ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli, tájékoztassa kezelőorvosát:

**Nagyon gyakori** (10‑ből több mint 1 embert érinthet):

* az albumin nevű fehérje alacsony szintje a vérben;
* a szervezetben felgyülemlett folyadék okozta duzzanat;
* nagyfokú fáradtság;
* szájüregi fekélyek;
* hányinger;
* hányás;
* székrekedés vagy hasmenés;
* csökkent étvágy;
* a glutamát‑piruvát‑transzamináz és a glutamát‑oxálacetát‑transzamináz enzim emelkedett szintje a vérben;
* szédülés;
* az alkalikus foszfatáz enzim emelkedett szintje a vérben;
* izomfájdalom;
* láz;
* alacsony kalciumszint a vérben.

**Gyakori** (10‑ből legfeljebb 1 embert érinthet):

* hasi fájdalom;
* alacsony káliumszint a vérben;
* alacsony magnéziumszint a vérben;
* aranyér.

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a Rybrevant‑tal (akár vénába adott infúzióként, akár bőr alá adott injekcióként alkalmazva) végzett klinikai vizsgálatokban, amikor azt lazertinibbel kombinálták:

**Egyéb mellékhatások**

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

**Nagyon gyakori** (10‑ből több mint 1 embert érinthet):

* az albumin nevű fehérje alacsony szintje a vérben;
* szájüregi fekélyek;
* máj toxicitás;
* a szervezetben felgyülemlett folyadék okozta duzzanat;
* nagyfokú fáradtság;
* szokatlan érzés a bőrön (például bizsergés vagy hangyamászás érzés);
* székrekedés;
* hasmenés;
* csökkent étvágy;
* hányinger;
* alacsony kalciumszint a vérben;
* hányás;
* izomfájdalom;
* alacsony káliumszint a vérben;
* izomgörcsök;
* szédülés;
* láz;
* hasi fájdalom.

**Gyakori** (10‑ből legfeljebb 1 embert érinthet):

* aranyér;
* irritáció vagy fájdalom az injekció beadása helyén;
* alacsony magnéziumszint a vérben;
* bőrpír, duzzanat, bőrhámlás vagy nyomásérzékenység, főként a kezeken vagy a lábakon (palmo‑plantáris eritrodizesztézia szindróma);
* viszkető bőrkiütések (csalánkiütés).

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Rybrevant‑ot tárolni?**

A Rybrevant‑ot a kórházban vagy a klinikán fogják tárolni.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az előkészített fecskendő kémiai és fizikai stabilitása a használat során 2 °C és 8 °C között, 24 órán át bizonyított, amit 15 °C és 30 °C között még legfeljebb 24 óra követ. Mikrobiológiai szempontból, kivéve ha az adag elkészítésének módja nem zárja ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát, a készítményt azonnal fel kell használni. Ha a gyógyszert nem használják fel azonnal, a használat közbeni tárolási idő és feltételek betartásáért a felhasználó felel.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba dobni. Egészségügyi szakembere fogja kidobni a már nem használt gyógyszereket. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Rybrevant?**

* A hatóanyag az amivantamab. Az oldat 160 mg az amivantamabot tartalmaz milliliterenként. Egy 10 milliliter oldatos injekciót tartalmazó injekciós üvegben 1600 mg amivantamab van. Egy 14 milliliter oldatos injekciót tartalmazó injekciós üvegben 2240 mg amivantamab van.
* További összetevők: rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20), etilén‑diamin‑tetraecetsav (EDTA)‑dinátriumsó‑dihidrát, tömény ecetsav, L‑metionin, poliszorbát 80 (E433), nátrium‑acetát‑trihidrát, szacharóz és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „A Rybrevant nátriumot tartalmaz” és „A Rybrevant poliszorbát–80-at tartalmaz”).

**Milyen a Rybrevant külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Rybrevant oldatos injekció színtelen vagy halványsárga folyadék. A gyógyszer 1 darab 10 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegbe és dobozba, vagy 1 darab 14 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegbe és dobozba csomagolva kerül forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgium

**Gyártó:**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Janssen‑Cilag NV  Tel/Tél: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**  UAB "JOHNSON & JOHNSON"  Tel: +370 5 278 68 88  lt@its.jnj.com |
| **България**  „Джонсън & Джонсън България” ЕООД  Тел.: +359 2 489 94 00  jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**  Janssen‑Cilag NV  Tél/Tel: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**  Janssen‑Cilag s.r.o.  Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**  Janssen‑Cilag Kft.  Tel.: +36 1 884 2858  janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**  Janssen‑Cilag A/S  Tlf.: +45 4594 8282  jacdk@its.jnj.com | **Malta**  AM MANGION LTD  Tel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**  Janssen‑Cilag GmbH  Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  jancil@its.jnj.com | **Nederland**  Janssen‑Cilag B.V.  Tel: +31 76 711 1111  janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  Tel: +372 617 7410  ee@its.jnj.com | **Norge**  Janssen‑Cilag AS  Tlf: +47 24 12 65 00  jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**  Janssen‑Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**  Janssen‑Cilag Pharma GmbH  Tel: +43 1 610 300 |
| **España**  Janssen‑Cilag, S.A.  Tel: +34 91 722 81 00  contacto@its.jnj.com | **Polska**  Janssen‑Cilag Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**  Janssen‑Cilag  Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  medisource@its.jnj.com | **Portugal**  Janssen‑Cilag Farmacêutica, Lda.  Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**  Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  Tel: +385 1 6610 700  jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**  Johnson & Johnson Rom**â**nia SRL  Tel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**  Janssen Sciences Ireland UC  Tel: 1 800 709 122  medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**  Johnson & Johnson d.o.o.  Tel: +386 1 401 18 00  JNJ-SI-safety@its.jnj.com |
| **Ísland**  Janssen‑Cilag AB  c/o Vistor ehf.  Sími: +354 535 7000  janssen@vistor.is | **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 |  |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

A Rybrevant subcutan gyógyszerformát egészségügyi szakembernek kell beadnia.

A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, hogy biztosan a felírt, megfelelő gyógyszerforma (intravénás vagy szubkután gyógyszerforma) és dózis kerüljön beadásra a betegnek. A Rybrevant subcutan gyógyszerformát kizárólag subcutan injekcióként szabad beadni, a specifikus dózist alkalmazva. A Rybrevant subcutan gyógyszerforma nem intravénás alkalmazásra való!

Ez a gyógyszer az alább említetteken kívül nem keverhető össze más gyógyszerekkel.

A subcutan injekcióhoz való oldatot aszeptikus technikát alkalmazva, az alábbiak szerint készítse el:

Elkészítés

* Határozza meg a szükséges dózist és a szükséges Rybrevant subcutan gyógyszerformát tartalmazó injekciós üvegek számát a beteg kiindulási testtömege alapján.
* A 80 kg alatti betegeknek 1600 mg‑ot, a legalább 80 kg‑os betegeknek 2240 mg‑ot kell kapnia, hetente egyszer, az 1. héttől a 4. hétig, majd a 2 hetenkénti adagolást az 5. héten kell elkezdeni.
* Vegye ki a megfelelő Rybrevant subcutan gyógyszerformát tartalmazó injekciós üveget a hűtőszekrényből (2 °C–8 °C).
* Győződjön meg arról, hogy az oldat színtelen vagy halványsárga Ne használja fel, ha nem átlátszó részecskéket tartalmaz, ha elszíneződött, vagy egyéb idegen anyagok vannak benne.
* Legalább 15 percen keresztül hagyja a Rybrevant subcutan gyógyszerformát szobahőmérsékletűre melegedni (15 °C–30 °C). Ne melegítse Rybrevant subcutan gyógyszerformát semmilyen más módon! Ne rázza!
* Egy felszívótű segítségével szívja fel a szükséges térfogatú Rybrevant subcutan gyógyszerforma injekciót az injekciós üvegből egy megfelelő méretű fecskendőbe. Kisebb méretű fecskendők esetén kisebb erő szükséges az elkészítés és a beadás során.
* A Rybrevant subcutan gyógyszerforma kompatibilis a rozsdamentes acél injekciós tűkkel, a polipropilén és polikarbonát fecskendőkkel, valamint a polietilén, poliuretán és polivinilklorid subcutan infúziós szerelékekkel. Szükség esetén 9 mg/ml‑es nátrium‑klorid oldat is használható az infúziós szerelék átmosására.
* A felszívótűt cserélje le az áttöltésre vagy beadásra szolgáló, megfelelő eszközre. A könnyű beadás biztosítása érdekében egy 21G‑s vagy 23G‑s tű vagy infúziós szerelék alkalmazása javasolt.

Az előkészített fecskendő tárolása

Az előkészített fecskendő tartalmát azonnal be kell adni! Ha az azonnali beadás nem lehetséges, az előkészített fecskendőt 2 °C–8 °C‑on legfeljebb 24 órán keresztül lehet tárolni, amit 15 °C–30 °C‑os szobahőmérsékleten legfeljebb 24 órás tárolás követhet. Az előkészített fecskendőt meg kell semmisíteni, ha hűtőszekrényben vagy szobahőmérsékleten 24 óránál hosszabb ideig kerül tárolásra. Ha hűtőszekrényben került tárolásra, a beadás előtt hagyja az oldatot szobahőmérsékletűre melegedni.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Megsemmisítés

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál, és bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.