

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez 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

Rybrevent 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.

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 Rybrevent 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.
- karboplatinval 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-inhibítort (TKI) is,
- karboplatinval 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 betegeknél kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Rybrevent-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 karboplatinral 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 megkezdésekor ^a	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 karboplatinral 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 megkezdésekor ^a	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 A 2 hetenkénti adagolás az 5. héttől kezdődik	3
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 A 2 hetenkénti adagolás az 5. héttől kezdődik	4

^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. fokozatra 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 dózisonál 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 betegeknél profilaktikus adagolásban vagy egy direkt ható orális antikoaguláns (*direct acting oral anticoagulant*, DOAC) vagy egy kis molekulású heparin (*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 időszáv
Antihisztamin*	Difenhidramin (25–50 mg) vagy azzal egyenértékű gyógyszer	Intravénásan	15–30 perc
		Szájon át	30–60 perc
Lázcsillapító*		Intravénásan	15–30 perc

	Paracetamol/acetaminofen (650–1000 mg)	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 dózisonál szükséges adni.

[‡] A kezdő dózisonál (az 1. hét 1. napján), illetve infúzióval összefüggő reakció esetén a soron következő dózisonál szükséges adni.

⁺ A második dózisonál (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 amivantamabban 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 amivantamabban 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 szereléssel 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 dózisonál 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

3. táblázat: Infúziós sebességek a Rybrevant 5 hetes ciklusú 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 hatóanyagával 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. dyspnoea, 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 betegeknél profilaktikus adagolásban vagy egy direkt orális antikoaguláns (DOAC) vagy egy kis molekulású heparin (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 acné 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 bőrkütiés, 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 dózist 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).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások 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 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 a 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 nőtények termékenységre 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 körömtotoxicitás (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 körömtotoxicitás (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 ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); 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-foszfátaszint 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 karboplatinval 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 karboplatinval és pemetrexeddel kombinációban kapó betegeknél fellépő mellékhatásokat.

Az adatok az amivantamab expozícióját tükrözik 301, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegnél karboplatinval 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 karboplatinval 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 ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); 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 karboplatinval 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	Gyakori	40	0,3
stomatitis*		39	3,0
hányás		22	2,0
hasmenés		19	2,3
hasi fájdalom*		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-foszfátaszint 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 pleurális 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 tüdőcarcinómában 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 ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$), 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 karboplatinval 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 karboplatinval 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 karboplatinval és pemetrexeddel kombinációban adott amivantamabbal kezelt betegek 83%-ánál bőrkiütés (beleértve a dermatitis acneiformis 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 karboplatinval 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 acneiformis 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 karboplatinval 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 figyelték 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 kisesejtű tüdőcarcinómában 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 antitest 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 található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem határoztak meg maximálisan tolerálható dózist abban a klinikai vizsgálatban, amelyben a betegek legfeljebb 2100 mg gyógyszert kaptak intravénásan. Az amivantamab túlادagolására nincs ismert specifikus ellenszer. Túlادagolás 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 kontrolllos, 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 kezelésekként, 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 delécia 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) teljesítményszűz 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 házárja 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

16. táblázat: A MARK USA-vizsgálat hatásosságfelmérése		
	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 hazard (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 hazard (95%-os CI); p-érték ^b	0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185	
Objektív válaszadási arány (<i>objective response rate</i>, ORR)^{a,c}		
ORR% (95%-os CI)	80% (76%; 84%)	77% (72%; 81%)
A válaszreakció időtartama (<i>duration of response</i>, 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.

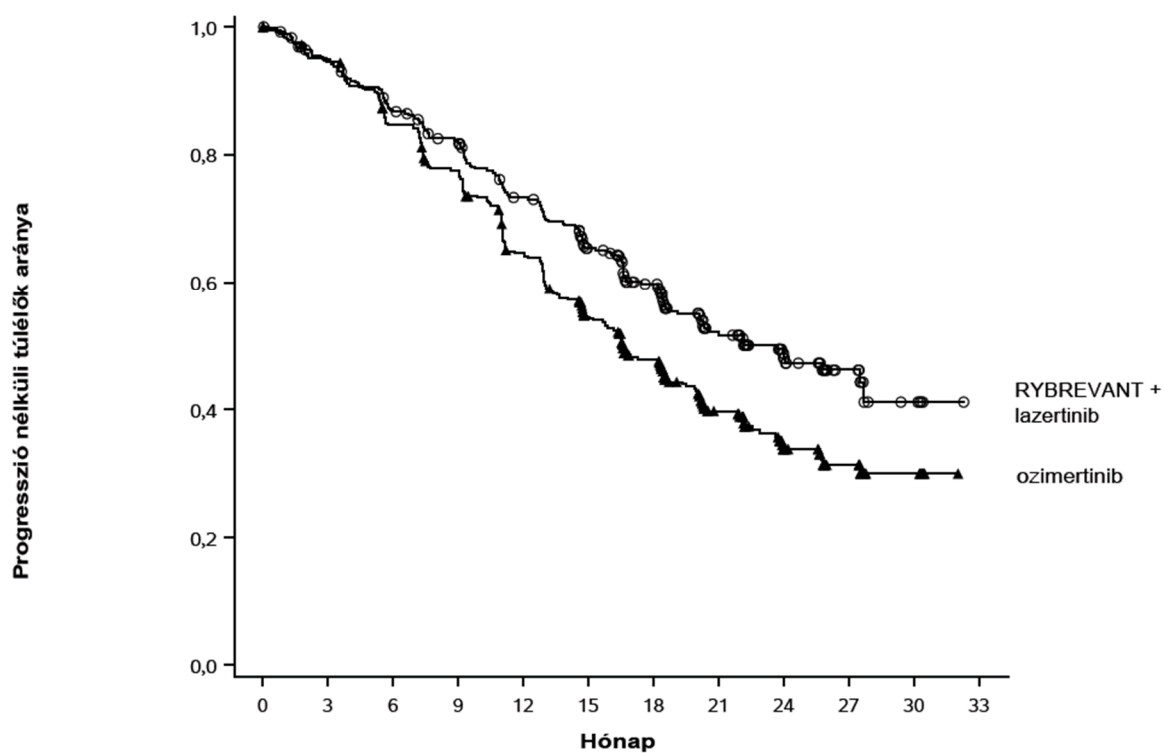
A PFS eredmények a 2023. augusztus 11-i adatlezárásból származnak, 22,0 hónapos medián követési idő mellett. Az OS, DOR és ORR eredmények a 2024. május 13-i adatlezárásból származnak, 31,3 hónapos medián követési idő mellett.

^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.

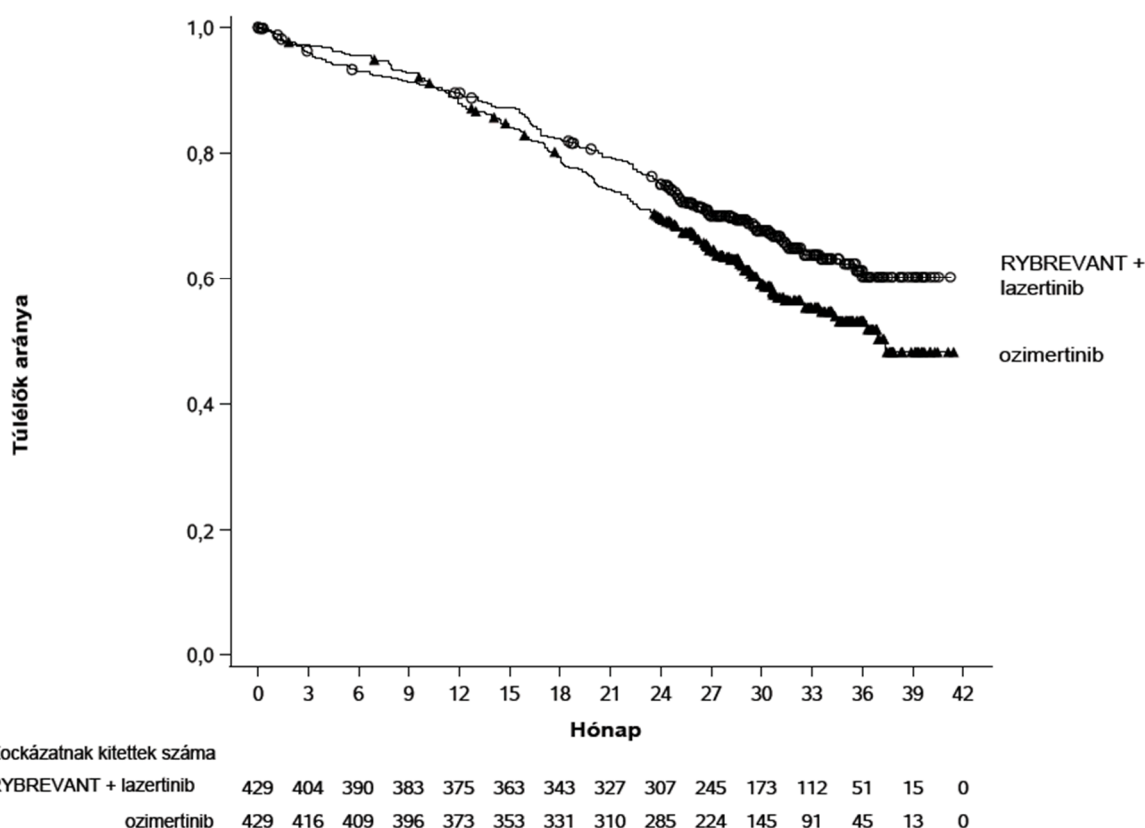
1. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje a korábban nem kezelt, NSCLC-ben szenvedő betegeknél, a BICR értékelése szerint



Kockázatnak kitettek száma

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

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 karboplatin és pemetrexed (CP), és 131-en kaptak karboplatin és pemetrexeddel kombinált Rybrevant-ot (Rybrevant-CP). Ezenkívül 263 beteget randomizáltak lazertinibbel, karboplatin 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) teljesítményszórási 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 karboplatin és pemetrexeddel kombinációban adott Rybrevant a progressziómentes túlélés (*progression-free survival*, PFS) statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a karboplatin és pemetrexeddel szemben, 0,48-os HR-érték mellett (95%-os CI: 0,36; 0,64; $p < 0,0001$). Az OS második időközi analizisének 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-érték ^b	0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386	
Objektív válaszadási arány ^a		
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

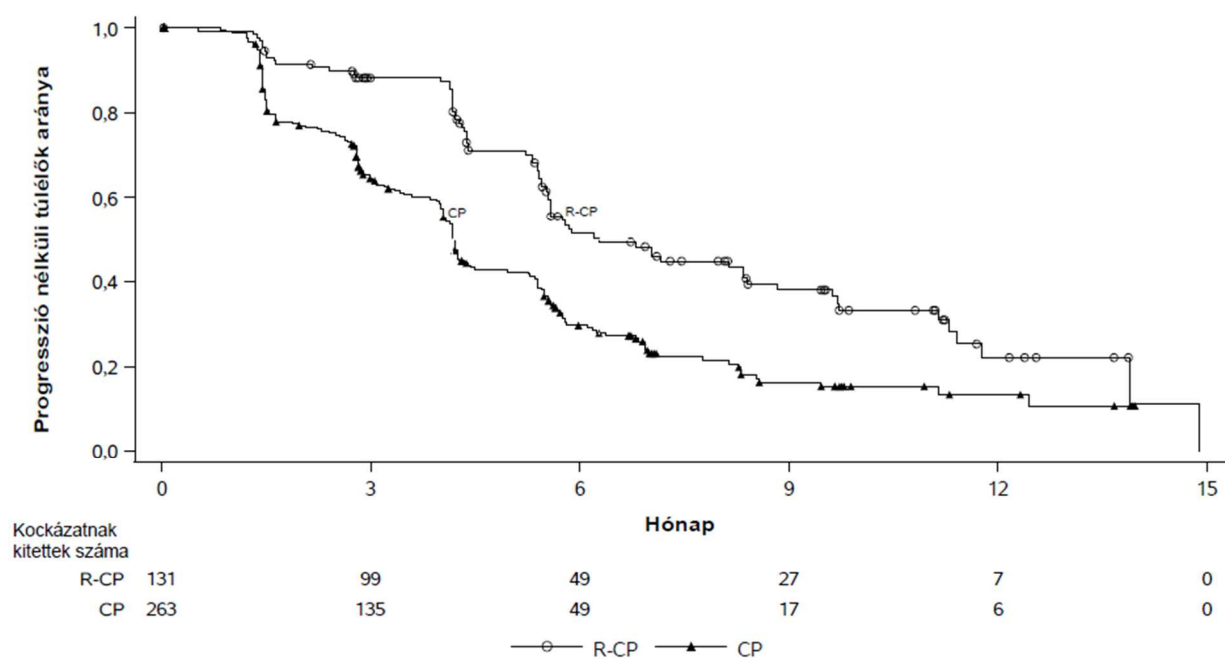
NE = nem becsülhető

A PFS, DOR és ORR eredmények a 2023. július 10-én lezárt adatokból származnak, amikor a hipotézis vizsgálatot és ezeknek a végpontoknak a végső analizisét végezték. Az OS eredmények a 2024. április 26-án lezárt adatokból, az OS második időközi analiziséből származnak.

^a BICR által értékelt

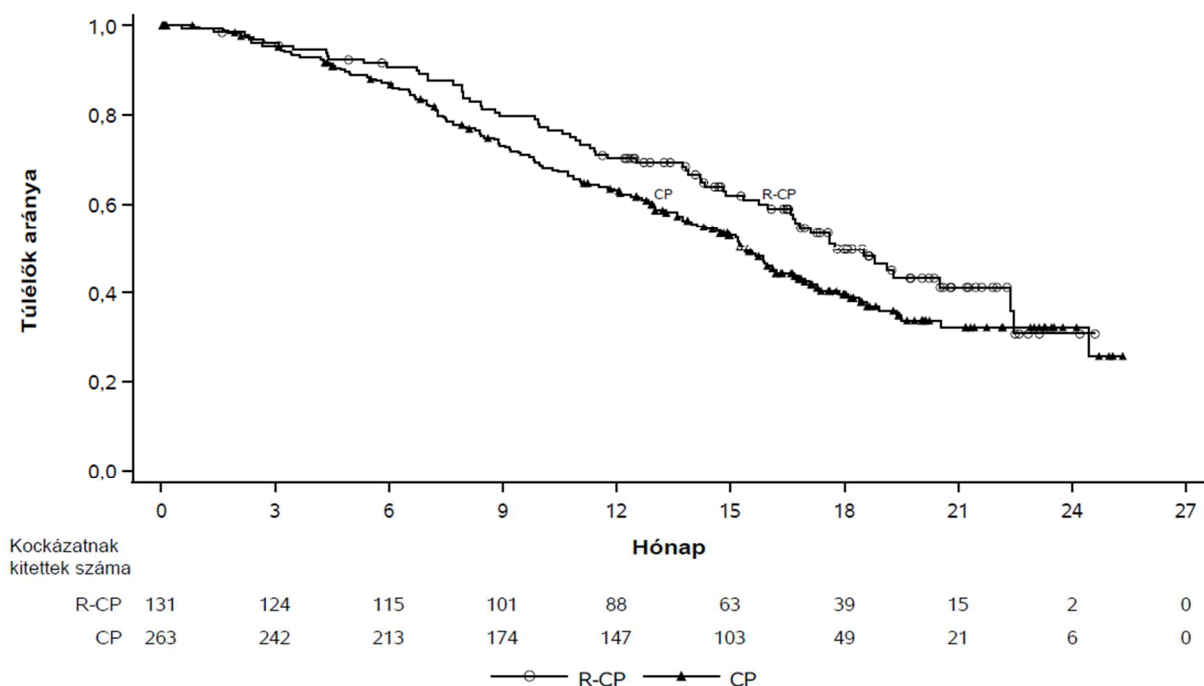
^b A p-értéket egy 2-oldalú, 0,0142 értékű szignifikanciaszinthez viszonyították. Ennek megfelelően, a második időközi analizistól számítva az OS eredmények nem szignifikánsak.

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 Rybrevent-CP-kezelés az intracranialis ORR számszerű emelkedésével járt [23,3% a Rybrevent-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 Rybrevent-CP-karon, szemben a 2,2 hónappal, 95%-os CI (1,4; NE) a CP-karon]. A Rybrevent-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 karboplatin és pemetrexeddel kombinált Rybrevent-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 szövettesztel, Thermo Fisher Oncomine Dx Target tesztel és Guardant 360 CDx plazmatesztel.

A szűrésakor 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 Rybrevent-et 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

13. táblázat: A FAKTLEON vizsgálat hatásossági eredményei		
	Rybre va nt + 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 arány ^{a, 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

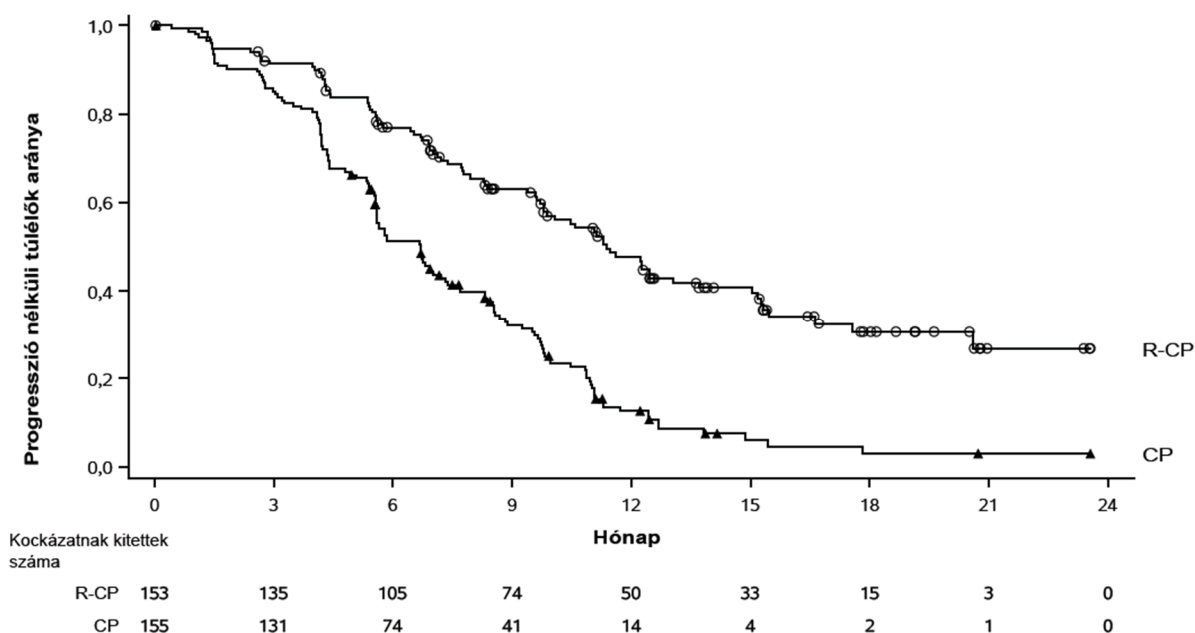
NE = nem becsülhető

^a Az alkalmazott kezelést nem ismerő, központi értékelés, a RECIST v1.1 alapján

^b Kaplan–Meier-féle becslés alapján.

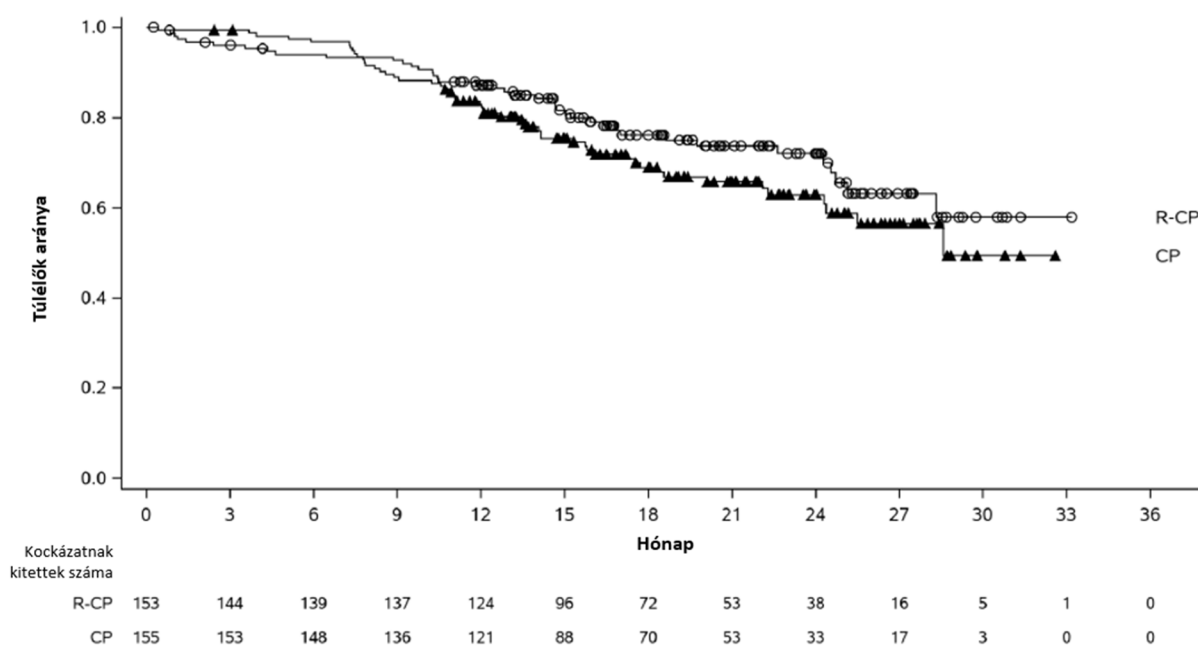
^c Aktualizált OS eredményei alapján, 20,9 hónapos medián követés mellett. Az OS-analízist nem korrigálták a keresztezett elrendezés potenciálisan zavaró hatásával (78 [50,3%] beteg a karboplatin + pemetrexed-karon, akik ezt követően Rybrevant-monoterápiát kaptak).

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 (CHRYSLIS vizsgálat)

A CHRYSLIS 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 immunsuppresszív 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 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 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 CHRYSLIS 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	
Medián ^c (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 ($AUC_{1\text{ hét}}$) arányosan nő a 350 és 1750 mg közötti dózistartományban.

A populációs farmakokinetikai modellből származó szimulációk alapján az $AUC_{1\text{ hét}}$ 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.

Veseelégtelenség

Enyhe ($60 \leq$ kreatinin-clearance [$CrCl$] < 90 ml/perc), közepes fokú ($29 \leq CrCl < 60$ ml/perc) vagy súlyos fokú ($15 \leq CrCl < 29$ ml/perc) veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem figyeltek meg klinikailag jelentős hatást az amivantamab farmakokinetikájára vonatkozóan. A súlyos fokú veseelégtelenségben 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.

Májelégtelenség

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 $\leq$ a normálérték felső határa {*upper limit of normal*, ULN} és GOT $> ULN$) vagy ($ULN < \text{összbilirubinszint} \leq 1,5 \times ULN$)] vagy közepesen súlyos ($1,5 \times ULN < \text{összbilirubinszint} \leq 3 \times ULN$ és bármilyen GOT) májelégtelenségben. A közepesen súlyos májelégtelenségben 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) májelégtelenség 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 toxikológia

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 hepatocita 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 szempontokat mérlegelve, hacsak 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 (öntsen ki annyszor 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 szerelék 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 dózissnál 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 gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://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 farmakovigilanciái 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 betegájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), 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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Rybrevant 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz amivantamab

▼ Ez 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 kis-sejtes 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 hat többé 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 tüdőgyulladás (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 információért 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 szemfájdalmak 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 döntenek 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 döntenek 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 sószegegy 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 elleni 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):

- körömprblémák;
- az albumin nevű fehérje alacsony szintje a vérben;
- a szervezetben felgyülemlett folyadék okozta duzzanat;
- szájpenész;
- 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 bőrkkiütés (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 duzzanat;
- nagyfokú fáradtság;
- szájüregi fekélyek;
- szorulás 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 Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben 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 szempontokat mérlegelve, hacsak a hígítási módszer nem zárja

ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát, a terméket 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 képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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 gyógyszeréről 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 aseptikus 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 elkezdni.
- 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 annyszor 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 fehérjékötő-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 szerelék 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 dózisének 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.