Þetta skjal inniheldur samþykktar lyfjaupplýsingar fyrir Rybrevant, þar sem breytingar frá fyrra ferli sem hafa áhrif á lyfjaupplýsingarnar (EMA/H/C/5454/X/014) eru auðkenndar.

Nánari upplýsingar er að finna á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>

**VIÐAUKI I**

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**1. HEITI LYFS**

Rybrevant 350 mg innrennslisþykkni, lausn.

**2. INNIHALDSLÝSING**

Einn ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 50 mg amivantamab.

Eitt 7 ml hettuglas inniheldur 350 mg amivantamab.

Amivantamab er tvísértækt manna immúnóglóbúlín G1 (IgG1) mótefni sem beinist gegn viðtökum húðþekjuvaxtarþáttar (epidermal growth factor, EGF) og viðtökum þekjuvefsumbreytingar bandvefs (mesenchymal‑epidermal transition, MET), framleitt í spendýrafrumulínu (úr eggjastokkum kínverskra hamstra) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Einn ml af lausn inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Innrennslisþykkni, lausn.

Lausnin er litlaus til fölgul, með sýrustig 5,7 og osmólalstyrk u.þ.b. 310 mOsm/kg.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Rybrevant er ætlað:

* í samsettri meðferð með lazertinibi sem fyrstavalsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) með stökkbreytingar í húðþekjuvaxtarþáttarviðtaka (EGFR) með úrfellingar í táknröð 19 eða L858R útskiptingar í táknröð 21.
* í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi sem meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið NSCLC með stökkbreytingar í húðþekjuvaxtarþáttarviðtaka (EGFR) með úrfellingar í táknröð 19 eða L858R útskiptingar í táknröð 21, eftir meðferðarbrest með fyrri meðferð, þ.m.t. með EGFR-týrósínkínasahemli.
* í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi sem fyrstavalsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið NSCLC með virkjandi innskotsstökkbreytingar í táknröð 20 í húðþekjuvaxtarþáttarviðtaka (EGFR).
* sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið NSCLC með virkjandi innskotsstökkbreytingar í táknröð 20 í EGFR, þegar meðferð með platínusamböndum hefur brugðist.

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Eingöngu læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja á að hefja og hafa umsjón með meðferð með Rybrevant.

Gjöf Rybrevant á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns með aðgang að viðeigandi læknisaðstoð til að takast á við innrennslistengd viðbrögð ef þau koma fram.

Áður en meðferð með Rybrevant hefst skal ákvarða stöðu stökkbreytinga í EGFR á sýnum úr æxlisvef eða plasma með gildaðri prófunaraðferð. Ef engin stökkbreyting greinist í plasmasýni á að taka sýni úr æxlisvef, ef hægt er að ná nægilegu magni og gæðum, vegna möguleika á falskt neikvæðum niðurstöðum við notkun plasmasýna. Sýnin má taka hvenær sem er frá upphaflegri greiningu og þar til meðferð er hafin. Ekki þarf að endurtaka próf eftir að búið er að ákvarða stöðu stökkbreytinga í EGFR (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Gefa skal lyfjaforgjöf til að draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum með Rybrevant (sjá fyrir neðan „Breytingar á skömmtum“ og „Lyf sem ráðlögð eru samhliða“).

*Á 3 vikna fresti*

Ráðlagðir skammtar af Rybrevant, þegar gefið í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi, eru tilgreindir í töflu 1 (sjá hér á eftir „Innrennslishraði“ og tafla 5).

|  |
| --- |
| **Tafla 1: Ráðlagðir skammtar af Rybrevant á 3 vikna fresti** |
| **Líkamsþyngd við upphafa** | **Rybrevant skammtur** | **Áætlun** | **Fjöldi hettuglasa** |
| Léttari en 80 kg | 1.400 mg | Vikulega (samtals 4 skammtar) frá viku 1 til 4* Vika 1 – skipta innrennsli á dag 1 og dag 2
* Vikur 2 til 4 – innrennsli á degi 1
 | 4 |
| 1.750 mg | Á 3 vikna fresti frá og með viku 7 | 5 |
| 80 kg eða þyngri | 1.750 mg | Vikulega (samtals 4 skammtar) frá viku 1 til 4* Vika 1 – skipta innrennsli á dag 1 og dag 2
* Vikur 2 til 4 – innrennsli á degi 1
 | 5 |
| 2.100 mg | Á 3 vikna fresti frá og með viku 7 | 6 |
| a Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir síðari breytingar á líkamsþyngd. |

Þegar notað í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi, á að gefa Rybrevant á eftir carboplatini og pemetrexedi í eftirfarandi röð: pemetrexed, carboplatin og síðan Rybrevant. Sjá kafla 5.1 og upplýsingar frá framleiðanda um skammtaleiðbeiningar fyrir carboplatin og pemetrexed.

*Á 2 vikna fresti*

Ráðlagðir skammtar af Rybrevant þegar gefið sem einlyfjameðferð eða ásamt lazertinibi eru tilgreindir í töflu 2 (sjá hér á eftir „Innrennslishraði“ og tafla 6).

|  |
| --- |
| **Tafla 2: Ráðlagðir skammtar af Rybrevant á 2 vikna fresti** |
| **Líkamsþyngd við upphafa** | **Rybrevant skammtur** | **Áætlun** | **Fjöldi 350 mg/7 ml Rybrevant hettuglasa** |
| Léttari en 80 kg | 1.050 mg | Vikulega (samtals 4 skammtar) frá viku 1 til 4* Vika 1 – skipta innrennsli á dag 1 og dag 2
* Vikur 2 til 4 – innrennsli á degi 1
 | 3 |
| Á 2 vikna fresti frá og með viku 5 |
| 80 kg eða þyngri | 1.400 mg | Vikulega (samtals 4 skammtar) frá viku 1 til 4* Vika 1 – skipta innrennsli á dag 1 og dag 2
* Vikur 2 til 4 – innrennsli á degi 1
 | 4 |
| Á 2 vikna fresti frá og með viku 5 |
| a Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir síðari breytingar á líkamsþyngd. |

Við gjöf ásamt lazertinibi er ráðlagt að gefa Rybrevant hvenær sem er á eftir lazertinibi þegar lyfin eru gefin sama dag. Sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lazertinibs fyrir upplýsingar um ráðlagða skammta lazertinibs.

*Lengd meðferðar*

Ráðlagt er að sjúklingar fái meðferð með Rybrevant þar til sjúkdómurinn versnar eða óviðunandi eiturverkanir koma fram.

*Ef skammti er sleppt*

Ef áætluðum skammti hefur verið sleppt á að gefa skammtinn eins fljótt og mögulegt er og aðlaga skammtaáætlunina í samræmi við það, og viðhalda meðferðarbilinu.

*Breytingar á skömmtum*

Gera á hlé á skömmtun ef 3. eða 4. stigs aukaverkanir koma fram þar til aukaverkunin fer niður í ≤ 1. stig eða gengur alveg til baka. Ef hlé er 7 dagar eða styttra skal byrja aftur á núverandi skammti. Ef hlé er lengra en 7 dagar er ráðlagt að byrja á minni skammti eins og fram kemur í töflu 3. Sjá einnig sérstakar skammtabreytingar fyrir tilteknar aukaverkanir fyrir neðan töflu 3.

Við notkun ásamt lazertinibi, sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lazertinibs fyrir upplýsingar um breytingar á skömmtum.

|  |
| --- |
| **Tafla 3: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana** |
| **Skammtur þegar aukaverkun kemur fram** | **Skammtur eftir 1. hlé vegna aukaverkana** | **Skammtur eftir 2. hlé vegna aukaverkana** | **Skammtur eftir 3. hlé vegna aukaverkana** |
| 1.050 mg | 700 mg | 350 mg | Hætta skal notkun Rybrevant |
| 1.400 mg | 1.050 mg | 700 mg |
| 1.750 mg | 1.400 mg | 1.050 mg |
| 2.100 mg | 1.750 mg | 1.400 mg |

*Innrennslistengd viðbrögð*

Innrennsli skal stöðvað við fyrstu teikn um innrennslistengd viðbrögð. Viðbótar stuðningslyf (t.d. viðbótar barkstera, andhistamín, hitalækkandi og ógleðistillandi lyf) skal gefa eins og við á klínískt (sjá kafla 4.4).

* 1.-3. stig (væg-veruleg): Þegar einkenni hafa gengið til baka skal hefja innrennsli á ný með 50% minni hraða. Komi engin viðbótareinkenni fram má auka hraðann samkvæmt ráðlögðum innrennslishraða (sjá töflu 5 og 6). Samhliða lyf skal gefa við næsta skammt (þ.m.t. dexametasón (20 mg) eða sambærilegt), (sjá töflu 4).
* 3. eða 4. stig sem koma aftur fram (lífshættuleg): Hætta skal alfarið notkun Rybrevant.

*Bláæðasegarek við notkun ásamt lazertinibi*

Í upphafi meðferðar skal gefa fyrirbyggjandi segavarnarlyf til að koma í veg fyrir bláæðasegarek hjá sjúklingum sem fá Rybrevant ásamt lazertinibi. Hjá sjúklingum sem fá Rybrevant ásamt lazertinibi er fyrirbyggjandi meðferð með segavarnarlyfjum ráðlögð fyrstu fjóra mánuði meðferðar. Í samræmi við klínískar leiðbeiningar ættu sjúklingar að fá fyrirbyggjandi skammta af segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun eða heparíni með lítinn sameindaþunga. Notkun K-vítamínhemla er ekki ráðlögð.

Við bláæðasegarek sem tengist klínískum óstöðugleika (t.d. öndunarbilun eða truflun á hjartastarf­semi) á að gera hlé á meðferð beggja lyfjanna þar til sjúklingur er klínískt stöðugur. Síðan má hefja meðferð á ný með sama skammti beggja lyfjanna. Ef tilvikin endurtaka sig þrátt fyrir viðeigandi segavarnarmeðferð, á að hætta meðferð með Rybrevant. Meðferð má halda áfram með sama skammti af lazertinibi.

*Áhrif á húð og neglur*

Sjúklingum á að gefa fyrirmæli um að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi meðan á meðferð með Rybrevant stendur og í 2 mánuði eftir að henni lýkur. Mælt er með alkóhóllausu, mýkjandi kremi á þurr húðsvæði. Frekari upplýsingar um fyirbyggjandi aðgerðir vegna áhrifa á húð og neglur eru í kafla 4.4. Ef sjúklingur fær 1.-2. stigs viðbrögð í húð eða neglur skal hefja stuðningsmeðferð. Ef enginn bati sést eftir 2 vikur skal íhuga að minnka skammta fyrir viðvarandi 2. stigs útbrot (sjá töflu 3). Ef sjúklingurinn fær 3. stigs viðbrögð í húð eða neglur skal hefja stuðningsmeðferð og íhuga hlé á meðferð með Rybrevant þar til aukaverkunin hefur gengið til baka. Þegar aukaverkanir á húð eða neglur hafa gengið til baka að ≤ 2. stigi skal hefja notkun Rybrevant að nýju með minni skammti. Ef sjúklingurinn fær 4. stigs húðviðbrögð skal alfarið hætta notkun Rybrevant (sjá kafla 4.4).

*Millivefslungnasjúkdómur*

Stöðva skal notkun Rybrevant ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem líkjast millivefslungnasjúkdómi (lungnabólga). Ef staðfest er að sjúklingurinn sé með millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem líkjast millivefslungnasjúkdómi (t.d. lungnabólga) skal alfarið hætta notkun Rybrevant (sjá kafla 4.4).

Lyf sem ráðlögð eru samhliða

Fyrir innrennsli (vika 1, dagar 1 og 2) á að gefa andhistamín, hitalækkandi lyf og barkstera til að draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum (sjá töflu 4). Fyrir síðari skammta er nauðsynlegt að gefa andhistamín og hitalækkandi lyf. Einnig á að hefja meðferð með barksterum á ný eftir langt skammtahlé. Ógleðistillandi lyf skal gefa eftir þörfum.

|  |
| --- |
| **Tafla 4: Skammtaáætlun fyrir lyfjaforgjöf** |
| **Lyfjaforgjöf** | **Skammtur** | **Íkomuleið** | **Ráðlagður****skammtagluggi áður en Rybrevant er gefið** |
| **Andhistamín\*** | Difenhýdramín (25 til 50 mg) eða samsvarandi | Í bláæð | 15 til 30 mínútur |
| Til inntöku | 30 til 60 mínútur |
| **Hitalækkandi lyf\*** | Parasetamól (650 til 1.000 mg)  | Í bláæð  | 15 til 30 mínútur |
| Til inntöku | 30 til 60 mínútur |
| **Barksterar‡** | Dexametasón (20 mg) eða sambærilegt | Í bláæð | 60 til 120 mínútur |
| **Barksterar**+ | Dexametasón (10 mg) eða sambærilegt | Í bláæð | 45 til 60 mínútur |
| \* Nauðsynlegt við alla skammta.‡ Nauðsynlegt við upphafsskammt (vika 1, dagur 1) eða við næsta skammt ef fram koma innrennslistengd viðbrögð.+ Nauðsynlegt við skammt 2 (Vika 1, dagur 2); valkvætt fyrir síðari skammta. |

Sérstakir sjúklingahópar

*Börn*

Notkun amivantamabs á ekki við hjá börnum við meðferð á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð.

*Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

*Skert nýrnastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á amivantamabi hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi þar sem amivantamab hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2). Ef meðferð er hafin skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til aukaverkana og skömmtum breytt samkvæmt ráðleggingunum hér að ofan.

*Skert lifrarstarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á amivantamabi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi þar sem amivantamab hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2). Ef meðferð er hafin skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til aukaverkana og skömmtum breytt samkvæmt ráðleggingunum hér að ofan.

Lyfjagjöf

Rybrevant er til notkunar í bláæð. Það er gefið sem innrennsli í bláæð eftir þynningu með sæfðri 5% glúkósalausn eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf. Rybrevant verður að gefa með slöngusíu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

*Innrennslishraði*

Eftir þynningu skal gefa innrennslið í bláæð með þeim innrennslishraða sem tilgreindur er í töflu 5 eða 6 hér að neðan. Vegna tíðni innrennslistengdra viðbragða við fyrsta skammt á að gefa amivantamab með innrennsli í útlæga bláæð í viku 1 og viku 2. Gefa má innrennsli í gegnum miðlægan legg næstu vikur þegar hætta á innrennslistengdum viðbrögðum er minni (sjá kafla 6.6). Mælt er með því að fyrsti skammturinn sé undirbúinn eins nálægt gjöf og mögulegt er til að hámarka líkur á að ljúka innrennsli ef innrennslis­tengd viðbrögð koma fram.

|  |
| --- |
| **Tafla 5: Innrennslishraði við gjöf Rybrevant á 3 vikna fresti** |
| **Líkamsþyngd minni en 80 kg** |
| **Vika** | **Skammtur****(á hvern 250 ml poka)** | **Upphafshraði innrennslis** | **Síðari innrennslishraði†** |
| **Vika 1 (innrennsli skipt í 2 skammta)** |  |
| Vika 1 *dagur 1* | 350 mg | 50 ml/klst. | 75 ml/klst. |
| Vika 1 *dagur 2* | 1.050 mg | 33 ml/klst. | 50 ml/klst. |
| **Vika 2** | 1.400 mg | 65 ml/klst. |
| **Vika 3** | 1.400 mg | 85 ml/klst. |
| **Vika 4** | 1.400 mg | 125 ml/klst. |
| **Síðari vikur**\* | 1.750 mg | 125 ml/klst. |
| **Líkamsþyngd 80 kg eða meiri** |
| **Vika** | **Skammtur****(á hvern 250 ml poka)** | **Upphafshraði innrennslis** | **Síðari innrennslishraði†** |
| **Vika 1 (innrennsli skipt í 2 skammta)** |  |
| Vika 1 *dagur 1* | 350 mg | 50 ml/klst. | 75 ml/klst. |
| Vika 1 *dagur 2* | 1.400 mg | 25 ml/klst. | 50 ml/klst. |
| **Vika 2** | 1.750 mg | 65 ml/klst. |
| **Vika 3** | 1.750 mg | 85 ml/klst. |
| **Vika 4** | 1.750 mg | 125 ml/klst. |
| **Síðari vikur**\* | 2.100 mg | 125 ml/klst. |
| \* Frá og með viku 7, fá sjúklingar skammt á 3 vikna fresti.† Upphafshraði innrennslis aukinn í síðari innrennslishraða eftir 2 klukkustundir ef engin innrennslistengd viðbrögð koma fram. |

|  |
| --- |
| **Tafla 6: Innrennslishraði við gjöf Rybrevant á 2 vikna fresti** |
| **Líkamsþyngd minni en 80 kg** |
| **Vika** | **Skammtur****(á hvern 250 ml poka)** | **Upphafshraði innrennslis** | **Síðari innrennslishraði‡** |
| **Vika 1 (innrennsli skipt í 2 skammta)** |
| Vika 1 *dagur 1* | 350 mg | 50 ml/klst. | 75 ml/klst. |
| Vika 1 *dagur 2* | 700 mg | 50 ml/klst. | 75 ml/klst. |
| **Vika 2** | 1.050 mg | 85 ml/klst. |
| **Síðari vikur\*** | 1.050 mg | 125 ml/klst. |
| **Líkamsþyngd 80 kg eða meiri** |
| **Vika** | **Skammtur****(á hvern 250 ml poka)** | **Upphafshraði innrennslis** | **Síðari innrennslishraði‡** |
| **Vika 1 (innrennsli skipt í 2 skammta)** |
| Vika 1 *dagur 1* | 350 mg | 50 ml/klst. | 75 ml/klst. |
| Vika 1 *dagur 2* | 1.050 mg | 35 ml/klst. | 50 ml/klst. |
| **Vika 2** | 1.400 mg | 65 ml/klst. |
| **Vika 3** | 1.400 mg | 85 ml/klst. |
| **Síðari vikur\*** | 1.400 mg | 125 ml/klst. |
| \* Eftir viku 5 fá sjúklingar skammt á 2 vikna fresti.‡ Upphafshraði innrennslis aukinn í síðari innrennslishraða eftir 2 klukkustundir ef engin innrennslistengd viðbrögð koma fram. |

**4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Innrennslistengd viðbrögð

Algengt var að innrennslistengd viðbrögð kæmu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með amivantamabi (sjá kafla 4.8).

Gefa á andhistamín, hitalækkandi lyf og barkstera til að draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum fyrir fyrsta innrennslið (vika 1). Gefa á andhistamín og hitalækkandi lyf fyrir síðari skammta. Skipta á fyrsta innrennslinu í tvennt í viku 1, daga 1 og 2.

Sjúklinga eiga að fá meðferð þar sem viðeigandi læknisaðstoð vegna innrennslistengdra viðbragða er fyrir hendi. Gera á hlé á innrennsli við fyrstu teikn um innrennslistengd viðbrögð af hvaða alvarleika sem er og gefa skal lyf eftir innrennsli eins og við á klínískt. Þegar einkenni hafa gengið til baka skal hefja innrennsli á ný með 50% minni hraða. Gjöf Rybrevant skal alfarið hætt ef 3. eða 4. stigs innrennslistengd viðbrögð koma aftur fram (sjá kafla 4.2).

Millivefslungnasjúkdómur

Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem líkjast millivefslungna­sjúkdómi (t.d. lungnabólga) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með amivantamabi m.a. banvæn tilvik (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna millivefslungnasjúkdóms/lungna­bólgu (t.d. mæði, hósti, hiti). Ef einkenni koma fram skal gera hlé á meðferð með Rybrevant meðan einkennin eru rannsökuð. Leggja þarf mat á grun um millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem líkjast millivefslungnasjúkdómi og viðeigandi meðferð hafin eftir þörfum. Notkun Rybrevant skal alfarið hætt hjá sjúklingum með staðfestan millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem líkjast millivefslungnasjúkdómi (sjá kafla 4.2).

Bláæðasegarek við notkun samhliða lazertinibi

Hjá sjúklingum sem fá Rybrevant ásamt lazertinibi var greint frá bláæðasegareki m.a. djúpbláæðarstorku og lungnasegareki þ. á m. banvænum tilvikum (sjá kafla 4.8). Í samræmi við klínískar leiðbeiningar ættu sjúklingar að fá fyrirbyggjandi skammta af segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun eða heparíni með lítinn sameindaþunga. Notkun K-vítamínhemla er ekki ráðlögð.

Fylgjast á með teiknum og einkennum bláæðasegareks. Sjúklingar með bláæðasegarek eiga að fá meðferð með segavarnarlyfjum eftir því sem við á klínískt. Við bláæðasegarek sem tengist klínískum óstöðugleika á að gera hlé á meðferð þar til sjúklingur er klínískt stöðugur. Síðan má hefja meðferð á ný með sama skammti beggja lyfjanna.

Ef tilvikin endurtaka sig þrátt fyrir viðeigandi segavarnarmeðferð, á að hætta meðferð með Rybrevant. Meðferð má halda áfram með sama skammti af lazertinibi (sjá kafla 4.2).

Viðbrögð í húð og nöglum

Útbrot (þ.m.t. örtulík húðbólga), kláði og þurr húð komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með amivantamabi (sjá kafla 4.8). Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi meðan á meðferð með Rybrevant stendur og í 2 mánuði eftir meðferð. Ráðlagt er að nota hlífðarfatnað og breiðvirka UVA/UVB sólarvörn. Mælt er með alkóhóllausu, mýkjandi kremi fyrir þurr svæði. Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð við útbrotum. Þetta felur í sér fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfi til inntöku (t.d. doxýcýklín eða mínócýklín, 100 mg tvisvar á dag) sem byrjar á fyrsta degi fyrstu 12 vikna meðferðar og eftir að sýklalyfjameðferð til inntöku er lokið, sýklalyfjaáburð fyrir hársvörð (t.d. clindamycin 1%) næstu 9 mánuði meðferðar. Íhuga skal rakakrem sem stíflar hvorki né lokar svitaholum fyrir andlit og líkama (nema hársvörð) og klórhexidínlausn til að þvo hendur og fætur frá fyrsta degi og halda því áfram fyrstu 12 mánuði meðferðar.

Ráðlagt er að ávísa staðbundnum sýklalyfjum og/eða til inntöku og staðbundnum barksterum og hafa tiltæk við upphafsskammt lyfsins til að hægt sé að bregðast fljótt við ef útbrot koma fram. Ef vart verður við viðbrögð í húð skal gefa staðbundna barkastera sem og staðbundin sýklalyf og/eða sýklalyf til inntöku. Einnig skal gefa altæk sýklalyf og stera til inntöku við 3. stigs tilviki eða 2. stigs sem sjúklingur þolir illa. Sjúklingum sem fá veruleg útbrot sem hafa óvenjulegt útlit eða dreifingu eða sem batna ekki innan tveggja vikna skal tafarlaust vísað til húðsjúkdómalæknis. Minnka skal skammt Rybrevant, gera hlé á meðferð eða hætta henni alfarið eftir alvarleika (sjá kafla 4.2)*.*

Greint hefur verið frá húðþekjudrepslosi. Meðferð með lyfinu skal hætt ef húðþekjudrepslos er staðfest.

Augnkvillar

Augnkvillar þ.m.t. glærubólga komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með amivantamabi (sjá kafla 4.8). Sjúklingum með versnandi einkenni frá augum skal tafarlaust vísað til augnlæknis og hætta á notkun snertilinsa þar til einkenni hafa verið metin. Sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um skammtabreytingar vegna 3. eða 4. stigs augnkvilla.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Lyfið má þynna í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir innrennslislyf. Þetta skal tekið til greina hjá sjúklingum sem eru á natríumskertu fæði (sjá kafla 6.6).

Pólýsorbat innihald

Lyfið inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml sem jafngildir 4,2 mg í hverju 7 ml hettuglasi. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Þar sem IgG1 einstofna mótefni er ólíklegt að brotthvarf óbreytts amivantamabs verði með útskilnaði um nýru og ensímmiðluðum umbrotum í lifur. Þar af leiðandi er ekki búist við að önnur umbrotsensím lyfja hafi áhrif á brotthvarf amivantamabs. Vegna mikillar sækni í einstakan mótefnavísi á EGFR og MET er ekki búist við að amivantamab breyti umbrotsensímum lyfja.

Bóluefni

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun bólusetninga hjá sjúklingum sem nota amivantamab. Forðist að nota lifandi eða veikluð bóluefni á meðan sjúklingur er að nota amivantamab.

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð með amivantamabi líkur.

Meðganga

Engar upplýsingar hjá mönnum liggja fyrir til að meta hættu af notkun amivantamabs á meðgöngu. Engar æxlunarrannsóknir á dýrum voru gerðar til að upplýsa um lyfjatengda hættu. Þegar EGFR og MET hamlandi sameindir voru gefnar dýrum á meðgöngu varð aukið nýgengi á skerðingu fósturvísis-fósturþroska, fósturvísisdauða og fósturláti. Byggt á verkunarhætti og niðurstöðum í dýralíkönum er þess vegna hugsanlegt að amivantamab valdi fósturskaða þegar það er gefið á meðgöngu. Amivantamab á ekki að gefa á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur meðferðar fyrir móður vegi þyngra en hugsanleg hætta fyrir fóstrið. Verði sjúklingur barnshafandi meðan á meðferð með lyfinu stendur skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega hættu fyrir fóstrið (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort amivantamab skiljist út í brjóstamjólk. Þekkt er að manna IgG skilst út í brjóstamjólk fyrstu dagana eftir fæðingu en gildin lækka síðan og verða lág fljótlega eftir það. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkinga á þessu stutta tímabili rétt eftir fæðingu þó líklegt sé að IgG brotni niður í meltingarvegi brjóstmylkingsins og frásogist ekki. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með amivantamabi.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um áhrif amivantamabs á frjósemi hjá mönnum. Áhrif á frjósemi hjá karl- og kvendýrum hafa ekki verið metin í dýrarannsóknum.

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Rybrevant getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjá kafla 4.8 (t.d. svimi, þreyta og sjónskerðing). Ef sjúklingar finna fyrir meðferðartengdum einkennum þ.m.t. sjóntengdum aukaverkunum sem hafa áhrif á einbeitingu og viðbrögð er mælt með að viðkomandi aki ekki eða noti vélar fyrr en áhrifin hafa liðið hjá.

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt öryggisupplýsinga

Í gagnamengi amivantamabs sem einlyfjameðferð (N=380), voru algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er útbrot (76%), innrennslistengd viðbrögð (67%), eiturhrif á neglur (47%), blóðalbúmínlækkun (31%), bjúgur (26%), þreyta (26%), munnbólga (24%), ógleði (23%) og hægðatregða (23%). Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars millivefslungnasjúkdómur (1,3%), innrennslistengd viðbrögð (1,1%) og útbrot (1,1%). Þrjú prósent sjúklinga hættu að nota Rybrevant vegna aukaverkana. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru innrennslistengd viðbrögð (1,1%), millivefslungnasjúkdómur (0,5%) og eiturhrif á neglur (0,5%).

Tafla með aukaverkunum

Í töflu 7 er samantekt aukaverkana sem fram komu hjá sjúklingum sem fengu amivantamab sem einlyfjameðferð.

Gögnin endurspegla útsetningu fyrir amivantamabi hjá 380 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð staðbundið, langt gengið eða með meinvörpum eftir að krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum brást. Sjúklingar fengu amivantamab 1.050 mg (sjúklingar < 80 kg) eða 1.400 mg (sjúklingar ≥ 80 kg). Miðgildi útsetningar fyrir amivantamabi var 4,1 mánuður (bil: 0,0 til 39,7 mánuðir).

Aukaverkanir sem fram komu við klínískar rannsóknir eru taldar upp hér fyrir neðan eftir tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

|  |
| --- |
| **Tafla 7: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu amivantamab sem einlyfjameðferð** |
| **Líffæraflokkur**Aukaverkun | **Tíðniflokkur** | **Öll stig (%)** | **3.-4. stigs (%)** |
| **Efnaskipti og næring** |
| Blóðalbúmínlækkun\* (sjá kafla 5.1) | Mjög algengar | 31 | 2† |
| Minnkuð matarlyst | 16 | 0,5† |
| Blóðkalsíumlækkun | 10 | 0,3† |
| Blóðkalíumlækkun | Algengar | 9 | 2 |
| Blóðmagnesíumlækkun | 8 | 0 |
| **Taugakerfi** |
| Sundl\* | Mjög algengar | 13 | 0,3† |
| **Augu** |
| Sjónskerðing\* | Algengar | 3 | 0 |
| Vöxtur augnhára\* | 1 | 0 |
| Aðrir augnkvillar\* | 6 | 0 |
| Glærubólga | Sjaldgæfar | 0,5 | 0 |
| Æðahjúpsbólga | 0,3 | 0 |
| **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti** |
| Millivefslungnasjúkdómur\* | Algengar | 3 | 0,5† |
| **Meltingarfæri** |
| Niðurgangur | Mjög algengar | 11 | 2† |
| Munnbólga\* | 24 | 0,5† |
| Ógleði | 23 | 0,5† |
| Hægðatregða | 23 | 0 |
| Uppköst | 12 | 0,5† |
| Kviðverkir\* | Algengar | 9 | 0,8† |
| Gyllinæð | 3,7 | 0 |
| **Lifur og gall** |
| Aukning alanín amínótransferasa | Mjög algengar | 15 | 2 |
| Aukning aspartat amínótransferasa | 13 | 1 |
| Aukning alkalísks fosfatasa í blóði | 12 | 0,5† |
| **Húð og undirhúð** |
| Útbrot\* | Mjög algengar | 76 | 3† |
| Eiturhrif á neglur\* | 47 | 2† |
| Þurr húð\* | 19 | 0 |
| Kláði | 18 | 0 |
| Húðþekjudrepslos | Sjaldgæfar | 0,3 | 0,3† |
| **Stoðkerfi og bandvefur** |
| Vöðvaverkir | Mjög algengar | 11 | 0,3† |
| **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað** |
| Bjúgur\* | Mjög algengar | 26 | 0,8† |
| Þreyta\* | 26 | 0,8† |
| Hiti | 11 | 0 |
| **Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar** |
| Innrennslistengd viðbrögð | Mjög algengar | 67 | 2 |
| \* Flokkuð hugtök† Aðeins 3. stigs tilvik |

Samantekt öryggisupplýsinga

Í gagnamengi amivantamabs í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi (N=301), voru algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er útbrot (83%), daufkyrningafæð (57%), eiturhrif á neglur (53%), innrennslistengd viðbrögð (51%), þreyta (43%), munnbólga (39%), ógleði (43%), blóðflagnafæð (40%), hægðatregða (40%), bjúgur (40%), minnkuð matarlyst (33%), blóðalbúmínlækkun (32%), aukning alanín amínótransferasa (26%), aukning aspartat amínótransferasa (23%), uppköst (22%) og blóðkalíumlækkun (20%). Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars útbrot (2,7%), bláæðasegarek (2,3%), blóðflagnafæð (2,3%) og millivefslungnasjúkdómur (2,0%). Átta prósent sjúklinga hættu að nota Rybrevant vegna aukaverkana. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru innrennslistengd viðbrögð (2,7%), útbrot (2,3%), millivefslungnasjúkdómur (2,3%) og eiturhrif á neglur (1,0%).

Í töflu 8 er samantekt aukaverkana sem fram komu hjá sjúklingum sem fengu amivantamab í samsettri krabbameinslyfjameðferð.

Gögnin endurspegla útsetningu fyrir amivantamabi í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi hjá 301 sjúklingi með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð staðbundið, langt gengið eða með meinvörpum. Sjúklingar fengu amivantamab 1.400 mg (sjúklingar < 80 kg) eða 1.750 mg (sjúklingar ≥ 80 kg) vikulega í 4 vikur. Frá og með viku 7 fengu sjúklingar amivantamab 1.750 mg (sjúklingar < 80 kg) eða 2.100 mg (sjúklingar ≥ 80 kg) á 3 vikna fresti. Miðgildi útsetningar fyrir amivantamabi í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi var 7,7 mánuðir (bil: 0,0 til 28,1 mánuður).

Aukaverkanir sem fram komu við klínískar rannsóknir eru taldar upp hér fyrir neðan eftir tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

|  |
| --- |
| **Tafla 8: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu amivantamab í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi** |
| **Líffæraflokkur**Aukaverkun | **Tíðniflokkur** | **Öll stig (%)** | **3.-4. stigs (%)** |
| **Blóð og eitlar** |
| Daufkyrningafæð | Mjög algengar | 57 | 39 |
| Blóðflagnafæð | 40 | 12 |
| **Efnaskipti og næring** |
| Minnkuð matarlyst | Mjög algengar | 33 | 1,3 |
| Blóðalbúmínlækkun\* | 32 | 3,7 |
| Blóðkalíumlækkun | 20 | 6,6 |
| Blóðmagnesíumlækkun | 13 | 1,3 |
| Blóðkalsíumlækkun | 12 | 1,0 |
| **Taugakerfi** |
| Sundl\* | Algengar | 10 | 0,3 |
| **Æðar** |
| Bláæðasegarek\* | Mjög algengar | 14 | 3,0 |
| **Augu** |
| Aðrir augnkvillar\* | Algengar | 7,3 | 0 |
| Sjónskerðing\* | 3,0 | 0 |
| Vöxtur augnhára | Sjaldgæfar | 0,3 | 0 |
| Glærubólga | 0,3 | 0 |
| Æðahjúpsbólga | 0,3 | 0 |
| **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti** |
| Millivefslungnasjúkdómur\* | Algengar | 2,3 | 1,7 |
| **Meltingarfæri** |
| Ógleði | Mjög algengar | 43 | 1,0 |
| Hægðatregða | 40 | 0,3 |
| Munnbólga\* | 39 | 3,0 |
| Uppköst | 22 | 2,0 |
| Niðurgangur | 19 | 2,3 |
| Kviðverkir\* | Algengar | 11 | 0,3 |
| Gyllinæð | 9,3 | 0,7 |
| **Lifur og gall** |
| Aukning alanín amínótransferasa | Mjög algengar | 26 | 4,3 |
| Aukning aspartat amínótransferasa | 23 | 0,7 |
| Aukning alkalísks fosfatasa í blóði | Algengar | 10 | 0,3 |
| **Húð og undirhúð** |
| Útbrot\* | Mjög algengar | 83 | 14 |
| Eiturhrif á neglur\* | 53 | 4,3 |
| Þurr húð\* | 16 | 0 |
| Kláði | 10 | 0 |
| **Stoðkerfi og bandvefur** |
| Vöðvaverkir | Algengar | 5,0 | 0,7 |
| **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað** |
| Þreyta\* | Mjög algengar | 43 | 4,7 |
| Bjúgur\* | 40 | 1,3 |
| Hiti | 14 | 0 |
| **Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar** |
| Innrennslistengd viðbrögð | Mjög algengar | 51 | 3,0 |
| \* Flokkuð hugtök |

Samantekt öryggisupplýsinga

Í gagnasafni fyrir amivantamab ásamt lazertinibi (N=421) voru algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er útbrot (89%), eiturverkun á neglur (71%), innrennslistengd viðbrögð (63%), blóðalbúmín­lækkun (48%), eiturverkun á lifur (47%), bjúgur (47%), munnbólga (43%), bláæðasegarek (37%), náladofi (lazertinib) (34%), þreyta (32%), niðurgangur (29%), hægðatregða (29%), húðþurrkur (26%), kláði (24%), minnkuð matarlyst (24%), blóðkalsíumlækkun (21%), ógleði (21%) og aðrir augnkvillar (21%). Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru m.a.bláæðasegarek (11%), lungnabólga (4,0%), útbrot (3,1%), millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (2,9%), eiturverkun á lifur (2,4%), COVID‑19 (2,4%) og innrennslistengd viðbrögð og fleiðruvökvi (2,1%). Tuttugu og þrjú prósent sjúklinga hættu notkun Rybrevant vegna aukaverkana. Algengustu aukaverkanirnar sem urðu til þess að meðferð með Rybrevant var hætt voru útbrot (5,5%), innrennslistengd viðbrögð (4,5%), eiturverkun á neglur (3,6%), millivefslungnasjúkdómur (2,9%) og bláæðasegarek (2,9%).

Í töflu 9 er samantekt á aukaverkunum sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu amivantamab ásamt lazertinibi.

Upplýsingarnar endurspegla útsetningu fyrir amivantamabi ásamt lazertinibi hjá 421 sjúklingi með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð staðbundið langt gengið eða með meinvörpum. Sjúklingar fengu amivantamab 1.050 mg (sjúklingar < 80 kg) eða 1.400 mg (sjúklingar ≥ 80 kg) einu sinni í viku í 4 vikur, síðan á 2 vikna fresti. Miðgildi útsetningar í rannsóknarmeðferðinni hjá hópnum sem fékk samsetninguna amivantamab og lazertinib var 18,5 mánuðir (á bilinu: 0,2 til 31,4 mánuðir).

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum eru taldar upp hér á eftir samkvæmt tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

|  |
| --- |
| **Tafla 9: Aukaverkanir amivantamabs hjá sjúklingum sem fengu amivantamab ásamt lazertinibi** |
| **Líffæraflokkur**Aukaverkun | **Tíðni** | **Öll stig (%)** | **3.-4. stig (%)** |
| **Efnaskipti og næring** |
| Blóðalbúmínlækkun\* | Mjög algengar | 48 | 5 |
| Minnkuð matarlyst | 24 | 1,0 |
| Blóðkalsíumlækkun | 21 | 2,1 |
| Blóðkalíumlækkun | 14 | 3,1 |
| Blóðmagnesíumlækkun | Algengar | 5,0 | 0 |
| **Taugakerfi** |
| Náladofi\*‡ | Mjög algengar | 34 | 1,7 |
| Sundl\* | 13 | 0 |
| **Æðar** |
| Bláæðasegarek\* | Mjög algengar | 37 | 11 |
| **Augu** |
| Aðrir augnkvillar\* | Mjög algengar | 21 | 0,5 |
| Sjónskerðing\* | Algengar | 4,5 | 0 |
| Glærubólga | 2,6 | 0,5 |
| Aukinn vöxtur augnhára\* | 1,9 | 0 |
| **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti** |
| Millivefslungnasjúkdómur/Lungnabólga\* | Algengar | 3,1 | 1,2 |
| **Meltingarfæri** |
| Munnbólga\* | Mjög algengar | 43 | 2,4 |
| Niðurgangur  | 29 | 2,1 |
| Hægðatregða | 29 | 0 |
| Ógleði | 21 | 1,2 |
| Uppköst | 12 | 0,5 |
| Kviðverkur\* | 11 | 0 |
| Gyllinæð | Algengar | 10 | 0,2 |
| **Lifur og gall** |
| Eiturverkun á lifur† | Mjög algengar | 47 | 9 |
| **Húð og undirhúð** |
| Útbrot\* | Mjög algengar | 89 | 27 |
| Eiturverkun á neglur\* | 71 | 11 |
| Húðþurrkur\* | 26 | 1,0 |
| Kláði | 24 | 0,5 |
| Handa- og fótaheilkenni | Algengar | 6 | 0,2 |
| Ofsakláði | 1,2 | 0 |
| **Stoðkerfi og bandvefur** |
| Vöðvakrampar | Mjög algengar | 17 | 0,5 |
| Vöðvaverkir | 13 | 0,7 |
| **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað** |
| Bjúgur\* | Mjög algengar | 47 | 2,9 |
| Þreyta\* | 32 | 3,8 |
| Hiti | 12 | 0 |
| **Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar**  |
| Innrennslistengd viðbrögð | Mjög algengar | 63 | 6 |
| \* Safnheiti‡ Metið sem aukaverkun lazertinibs eingöngu.† Algengustu tilvikin voru m.a. aukið ALAT (36%), aukið ASAT (29%) og aukinn alkalískur fosfatasi í blóði (12%). |

Lýsing á völdum aukaverkunum

*Innrennslistengd viðbrögð*

Hjá sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með amivantamabi, komu innrennslistengd viðbrögð fram hjá 67% sjúklinga. Níutíu og átta prósent innrennslistengdra viðbragða voru 1.-2. stigs. Níutíu og níu prósent innrennslistengdra viðbragða komu fram við fyrsta innrennslið þar sem miðgildi tíma þar til þau komu fram var 60 mínútur og flest þeirra komu fram innan 2 klukkustunda frá upphafi innrennslis. Algengustu teikn og einkenni eru hrollur, andþrengsli, ógleði, roði, óþægindi í brjósti og uppköst (sjá kafla 4.4)

Hjá sjúklingum sem fengu amivantamab í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi, komu innrennslistengd viðbrögð fram hjá 50% sjúklinga. Meira en 94% innrennslistengdra viðbragða voru 1.-2. stigs. Flest innrennslistengd viðbrögð komu fram við fyrsta innrennslið þar sem miðgildi tíma þar til þau komu fram var 60 mínútur (bil 0-7 klst.) og flest þeirra komu fram innan 2 klukkustunda frá upphafi innrennslis. Stundum geta innrennslistengd viðbrögð komið fram þegar meðferð með amivantamabi er hafin á ný eftir langt hlé sem hefur varað í 6 vikur eða lengur.

Hjá sjúklingum sem fengu amivantamab ásamt lazertinibi komu innrennslistengd viðbrögð fram hjá 63% sjúklinga. Níutíu og fjögur prósent innrennslistengdra viðbragða voru 1.‑2. stigs. Meirihluti innrennslistengdra viðbragða komu fram við fyrsta innrennsli og miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki var 1 klst. og flest tilvikin komu fram innan 2 klst. frá því innrennslið hófst. Algengustu teikn og einkenni voru m.a. kuldahrollur, mæði, ógleði, hörundsroði, óþægindi fyrir brjósti og uppköst (sjá kafla 4.4)

Stundum geta innrennslistengd viðbrögð komið fram þegar innrennsli með amivantamabi er hafið á ný eftir langvarandi hlé, lengra en 6 vikur.

*Millivefslungnasjúkdómur*

Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem svipar til millivefslungna­sjúkdóms í tengslum við notkun amivantamabs sem og öðrum EGFR hemlum. Tilkynnt var um millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu hjá 2,6% sjúklinga sem fengu meðferð með amivantamabi sem einlyfjameðferð, 2,3% sjúklinga sem fengu meðferð með amivantamabi í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi og 3,1% sjúklinga fengu meðferð með amivantamabi ásamt lazertinibi þ.m.t. eitt (0,2%) banvænt tilvik. Sjúklingar með sögu um millivefs­lungnasjúkdóm, millivefslungnasjúkdóm af völdum lyfja, lungnabólgu af völdum geislunar þar sem sterameðferð var nauðsynleg eða voru með einhver merki um klínískt virkan millivefslungnasjúkdóm voru útilokaðir frá klínísku rannsókninni (sjá kafla 4.4).

*Bláæðasegarek við notkun samhliða lazertinibi*

Við notkun Rybrevant ásamt lazertinibi var greint frá bláæðasegareki þ. á m. djúpbláæðarstorku og lungnasegareki hjá 37% af 421 sjúklingi sem fékk Rybrevant ásamt lazertinibi. Flest tilvikin voru 1. eða 2. stigs, 3.‑4. stigs tilvik komu fram hjá 11% sjúklinga sem fengu Rybrevant ásamt lazertinibi og dauðsföll urðu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu Rybrevant ásamt lazertinibi. Sjá upplýsingar um forvörn með segavarnarlyfjum og meðferð bláæðasegareks í kafla 4.2 og 4.4.

Hjá sjúklingum sem fengu Rybrevant ásamt lazertinibi var miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki bláæðasegareks 84 days. Bláæðasegarek varð til þess að meðferð með Rybrevant var hætt hjá 2,9% sjúklinga.

*Viðbrögð á húð og neglur*

Útbrot (þ.m.t. örtulík húðbólga), kláði og þurr húð komu fram hjá 86% sjúklinga sem fengu meðferð með amivantamabi sem einlyfjameðferð. Flest tilfelli voru 1. eða 2. stigs og 3. stigs útbrot komu fram hjá 3% sjúklinga. Útbrot sem leiddu til þess að meðferð með amivantamabi var hætt komu fram hjá 0,3% sjúklinga. Yfirleitt varð vart við útbrot á fyrstu 4 vikum meðferðar en miðgildi tíma þar til útbrot komu fram var 14 dagar. Eiturverkanir á neglur komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með amivantamabi. Flest tilfellin voru 1. eða 2. stigs en 3. stigs eiturverkanir á neglur komu fram hjá 1,8% sjúklinga.

Útbrot (þ.m.t. örtulík húðbólga) komu fram hjá 83% sjúklinga sem fengu meðferð með amivantamabi í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi. Flest tilfelli voru 1. eða 2. stigs, með 3. stigs útbrot hjá 14% sjúklinga. Útbrot sem leiddu til þess að meðferð með amivantamabi var hætt komu fram hjá 2,3% sjúklinga. Yfirleitt varð vart við útbrot á fyrstu 4 vikum meðferðar en miðgildi tíma þar til útbrot komu fram var 14 dagar. Eiturverkanir á neglur komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með amivantamabi í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi. Flest tilfellin voru 1. eða 2. stigs en 3. stigs eiturverkanir á neglur komu fram hjá 4,3% sjúklinga (sjá kafla 4.4).

Útbrot (þ.m.t. örtulík húðbólga) komu fram hjá 89% sjúklinga sem fengu meðferð með amivantamabi ásamt lazertinibi. Flest tilvikin voru 1. eða 2. stigs; 3. stigs tilvik komu fram hjá 27% sjúklinga. Útbrot sem urðu til þess að meðferð með amivantamabi var hætt komu fram hjá 5,5% sjúklinga. Útbrot komu yfirleitt fram á fyrstu 4 vikum meðferðar þar sem miðgildi tíma þar til þau komu fram var 14 dagar. Eiturverkun á neglur kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með amivantamabi ásamt lazertinibi. Flest tilvikin voru 1. eða 2. stigs; 3. stigs eiturverkun á neglur kom fram hjá 11% sjúklinga (sjá kafla 4.4).

*Augnkvillar*

Augnkvillar þ.m.t. glærubólga (0,5%) komu fram hjá 9% sjúklinga sem fengu meðferð með amivantamabi. Aðrar tilkynntar aukaverkanir voru meðal annars vöxtur augnhára, sjónskerðing og aðrir augnkvillar. Öll tilfellin voru 1.‑2. stigs.

Augnkvillar þ.m.t. glærubólga (0,3%) komu fram hjá 11% sjúklinga sem fengu meðferð með amivantamabi í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi. Aðrar tilkynntar aukaverkanir voru meðal annars vöxtur augnhára, sjónskerðing og aðrir augnkvillar. Öll tilfellin voru 1.‑2. stigs (sjá kafla 4.4).

Augnkvillar þ.m.t. glærubólga (2,6%) komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með amivantamabi ásamt lazertinibi. Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt var um voru m.a. vöxtur augnhára, skert sjón og aðrir augnkvillar. Flest tilvikin voru 1.‑2. stigs (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir*

Takmarkaðar klínískar upplýsingar eru til um notkun amivantamabs hjá sjúklingum 75 ára og eldri (sjá kafla 5.1). Enginn heildarmunur á öryggi kom fram hjá sjúklingum ≥ 65 ára og sjúklingum < 65 ára.

Ónæmissvörun

Eins og við á um öll prótein til lækninga þá er ónæmissvörun hugsanleg. Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð staðbundið, langt gengið eða með meinvörpum sem fengu meðferð með amivantamabi, greindust 4 af 1.862 (0,2%) þátttakendum sem fengu meðferð með Rybrevant, og hægt var að meta lyfjamótefni hjá, jákvæðir fyrir mótefnum gegn amivantamabi. Engar vísbendingar voru um breytt lyfjahvörf, verkun eða öryggi vegna mótefna gegn amivantamabi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Ofskömmtun**

Enginn hámarksskammtur sem þoldist var ákvarðaður í klínískri rannsókn þar sem sjúklingar fengu allt að 2.100 mg í bláæð. Ekkert þekkt mótefni er til gegn ofskömmtun amivantamabs. Ef ofskömmtun á sér stað skal hætta meðferð með Rybrevant og fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og hefja almennar stuðningsaðgerðir samstundis þar til dregið hefur úr klínískum eiturverkunum eða þær horfið.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FX18.

Verkunarháttur

Amivantamab er IgG1 mannamótefni með litlum fúkósa, tvísértækt gegn EGFR og MET með virkni sem stjórnast af ónæmisfrumum og ræðst á æxli með virkjandi stökkbreytingar í EGFR á borð við úrfellingar í táknröð 19, L858R útskiptingar í táknröð 21 og innskotsstökkbreytingar í táknröð 20. Amivantamab binst utanfrumuhneppum EGFR og MET.

Amivantamab truflar boðvirkni EGFR og MET með því að hamla tengingu bindla og auka niðurbrot EGFR og MET og kemur þannig í veg fyrir vöxt og þróun æxlis. Tilvist EGFR og MET á yfirborði æxlisfrumna gerir ónæmisverkfrumum (immune effector cells) eins og NK-frumum (natural killer cells) og stórátfrumum einnig kleift að ná til þeirra og eyða þeim í gegnum mótefnaháð frumumiðlað dráp (antibody‑dependent cellular cytotoxicity) og flutning yfirborðssameinda milli frumna (trogocytosis), í sömu röð.

Lyfhrif

*Albúmín*

Amivantamab dró úr þéttni albúmíns í sermi vegna lyfhrifa af völdum MET hömlunar, yfirleitt á fyrstu 8 vikunum (sjá kafla 4.8), eftir það varð þéttni albúmíns stöðug það sem eftir var meðferðar með amivantamabi.

Verkun og öryggi

*Áður ómeðhöndlað langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með stökkbreytingar í EGFR með úrfellingar í táknröð 19 eða L858R útskiptingar í táknröð 21 (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) er slembuð, opin, fjölsetra 3. stigs rannsókn með virkum samanburði þar sem lagt var mat á verkun og öryggi Rybrevant ásamt lazertinibi samanborið við osimertinib eitt og sér sem fyrstavalsmeðferð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem er EGFR‑stökkbreytt, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum, ekki móttækilegt fyrir læknandi meðferð. Nauðsynlegt var að sýni frá sjúklingum væri með aðra af tveimur algengum EGFR‑stökkbreytingum (stökkbreytingarnar úrfelling í táknröð 19 eða útskipting í táknröð 21 L858R) samkvæmt svæðisbundinni greiningu. Æxlisvefur (94%) og/eða plasmasýni (6%) úr öllum sjúklingum voru prófuð svæðisbundið til að ákvarða stöðu EGFR‑stökkbreytinganna úrfellingar í táknröð 19 og/eða útskiptingu í táknröð 21 L858R með keðjumögnun (PCR) hjá 65% og háhraðaraðgreiningu (NGS) hjá 35% sjúklinga.

Alls var 1.074 sjúklingum slembiraðað (2:2:1) og fengu Rybrevant ásamt lazertinibi, osimertinib einlyfjameðferð eða lazertinib einlyfjameðferð þar til sjúkdómurinn ágerðist eða eiturverkanir urðu óásættanlegar. Rybrevant 1.050 mg var gefið í bláæð (sjúklingum < 80 kg) eða 1.400 mg (sjúklingum ≥ 80 kg) einu sinni í viku í 4 vikur, síðan á 2 vikna fresti, byrjað var í viku 5. Lazertinib 240 mg var gefið með inntöku einu sinni á dag. Osimertinib var gefið í skammtinum 80 mg til inntöku einu sinni á dag. Slembiröðun var lagskipt eftir gerð EGFR‑stökkbreytingar (stökkbreytingarnar úrfelling í táknröð 19 eða útskipting í táknröð 21 L858R), kynþætti (asískur eða annar kynþáttur) og sögu um meinvörp í heila (já eða nei).

Jafnvægi var á meðferðarhópunum með tilliti til lýðfræðilegra þátta og sjúkdómseinkenna við upphaf. Miðgildi aldurs var 63 ár (á bilinu: 25–88), 45% sjúklinga voru ≥ 65 ára; 62% voru konur og 59% asískir og 38% hvítir. ECOG‑færniskor (Baseline Eastern Cooperative Oncology Group performance status) var 0 (34%) eða 1 (66%); 69% höfðu aldrei reykt; 41% höfðu verið með meinvörp í heila og 90% voru með 4. stigs krabbamein við greiningu. Með tilliti til stöðu EGFR‑stökkbreytingar voru 60% með stökkbreytinguna úrfellingu í táknröð 19 og 40% voru með stökkbreytinguna útskiptingu í táknröð 21 L858R.

Með Rybrevant ásamt lazertinibi var sýnt fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar (PFS) samkvæmt BICR‑mati.

Miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 31 mánuður og uppfært hættuhlutfall heildarlifunar var 0,77 (95% CI: 0,61; 0,96; p=0,0185). Þetta var ekki tölfræðilega marktækt þegar það er borið saman við 2‑hliða marktökustig sem eru 0,00001.

|  |
| --- |
| **Tafla 10: Niðurstöður verkunar í MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant + lazertinib****(N=429)** | **Osimertinib****(N=429)** |
| **Lifun án sjúkdómsversnunar (PFS)a** |
| Fjöldi tilvika | 192 (45%)  | 252 (59%) |
| Miðgildi, mánuðir (95% CI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| Hættuhlutfall (95% CI); p‑gildi | 0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002 |
| **Heildarlifun (OS)** |
| Fjöldi tilvika | 142 (33%) | 177 (41%) |
| Miðgildi, mánuðir (95% CI) | NE (NE; NE) | 37,3 (32,5; NE) |
| Hættuhlutfall (95% CI); p‑valueb  | 0,77 (0,61; 0,96); p=0,0185 |
| **Hlutlæg svörunartíðni (ORR)a,c**  |
| ORR% (95% CI) | 80% (76%; 84%) | 77% (72%; 81%) |
| **Lengd svörunar (DOR)a,c** |
| Miðgildi, mánuðir (95% CI) | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = blinduð, óháð miðlæg skoðun; CI = öryggisbil; NE = ekki metanlegt.PFS niðurstöður eru frá lokadegi gagnaöflunar 11. ágúst 2023 og miðgildi eftirfylgni er 22,0 mánuðir. OS, ORR, DOR, niðurstöður eru frá lokadegi gagnaöflunar 13. maí 2024 með miðgildi eftirfylgni 31,3 mánuðir.a BICR samkvæmt RECIST v1.1.b P-gildið er borið saman við 2‑hliða marktökustig sem er 0,00001. Þannig að niðurstöður fyrir heildarlifun eru ekki tölfræðilega marktækar samkvæmt seinustu milligreiningu.c Samkvæmt sjúklingum með staðfesta svörun. |

**Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem hafa ekki fengið meðferð áður, samkvæmt BICR‑mati**



**Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem hafa ekki fengið meðferð áður**



Niðurstöður fyrirframskilgreindra greininga fyrir ORR og DOR innan höfuðkúpu samkvæmt BICR hjá undirhópi sjúklinga með meinsemdir innan höfuðkúpu við upphaf, fyrir samsetninguna Rybrevant og lazertinib, var sýnt fram á svipað ORR innan höfuðkúpu og viðmiðunarhópurinn. Samkvæmt meðferðaráætlun fengu allir sjúklingarnir í MARIPOSA röð segulómskoðana til að meta svörun innan höfuðkúpu og lengd svörunar. Niðurstöðurnar eru teknar saman í töflu 11.

|  |
| --- |
| **Tafla 11: ORR og DOR innan höfuðkúpu samkvæmt BICR metið hjá einstaklingum með meinsemdir innan höfuðkúpu við upphaf - MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant + lazertinib****(N=180)** | **Osimertinib****(N=186)** |
| **Mat á svörun æxlis innan höfuðkúpu** |
| ORR (CR+PR) innan höfuðkúpu,% (95% CI) | 77%(70%; 83%) | 77%(70%; 82%) |
| Full svörun  | 63% | 59% |
| **DOR innan höfuðkúpu** |
| Fjöldi svarenda | 139 | 144 |
| Miðgildi, mánuðir (95% CI) | NE (21,4; NE) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| CI = öryggisbil;NE = ekki metanlegtNiðurstöður fyrir ORR og DOR eru frá lokadegi gagnaöflunar 13. maí 2024 með miðgildi eftirfylgni 31,3 mánuður. |

*Fyrri meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með úrfellingar í táknröð 19 eða L858R útskiptingar í táknröð 21 í EGFR (MARIPOSA‑2)*

MARIPOSA‑2 er slembuð (2:2:1), opin, fjölsetra 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem er staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, með úrfellingar í táknröð 19 eða L858R útskiptingar í táknröð 21 í EGFR (mögulega hefði verið hægt að prófa fyrir stökkbreytingu við eða eftir greiningu sjúkdóms sem er langt genginn og staðbundinn eða með meinvörpum. Ekki þurfti að endurtaka próf við inngöngu í rannsóknina þegar staða stökkbreytingar í EGFR hafði verið staðfest áður) eftir meðferðarbrest með fyrri meðferð, þ.m.t. með þriðju kynslóð EGFR-týrósínkínasahemils. Alls var 657 sjúklingum slembiraðað í rannsóknina en þar af fengu 263 carboplatin og pemetrexed (CP) og 131 fékk Rybrevant í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi (Rybrevant‑CP)*.* Að auki var 263 sjúklingum slembiraðað til að fá Rybrevant í samsettri meðferð með lazertinibi, carboplatini og pemetrexedi í öðrum hópi rannsóknarinnar. Rybrevant var gefið í bláæð sem nam 1.400 mg (sjúklingar <80 kg) eða 1.750 mg (sjúklingar ≥80 kg) einu sinni í viku á 4 vikna tímabili og síðan á 3 vikna fresti í skammtinum 1.750 mg (sjúklingar <80 kg) eða 2.100 mg (sjúklingar ≥80 kg) frá og með viku 7 og fram að versnun sjúkdóms eða óviðunandi eiturverkunum. Carboplatin var gefið í bláæð við flatarmál undir þéttni-tímaferli sem var 5 mg/ml á mínútu (AUC 5) einu sinni á 3 vikna fresti, í allt að 12 vikur. Pemetrexed var gefið í bláæð sem nam 500 mg/m2 einu sinni á 3 vikna fresti fram að versnun sjúkdóms eða óviðunandi eiturverkunum.

Sjúklingum var lagskipt eftir vali meðferðar með osimertinibi (fyrstavalsmeðferð eða annarsvalsmeðferð), hvort þeir höfðu fengið meinvörp í heila (já eða nei) og hvort þeir voru af asískum kynstofni (já eða nei).

Hjá sjúklingunum 394 sem var slembiraðað í Rybrevant‑CP-hópinn eða CP-hópinn var meðalaldur 62 ár (bil: 31‑85) og 38% sjúklinganna voru ≥65 ára, 60% voru kvenkyns, 48% voru asískir og 46% voru hvítir. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færniskor var 0 (40%) eða 1 (60%); 66% höfðu aldrei reykt, 45% höfðu fyrri sögu um meinvörp í heila og 92% höfðu IV. stigs krabbamein við upphaf greiningar.

Þegar Rybrevant var gefið í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi kom fram tölfræðilega marktæk framför hvað varðar lifun án sjúkdómsversnunar samanborið við carboplatin og pemetrexed, hættuhlutfallið var 0,48 (95% CI: 0,36; 0,64; p < 0,0001). Við aðra milligreiningu á heildarlifun þar sem miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 18,6 mánuðir fyrir Rybrevant‑CP og u.þ.b. 17,8 mánuðir fyrir CP, hættuhlutfall fyrir heildarlifun var 0,73; 95% CI: 0,54; 0,99; p = 0,0386). Þetta var ekki tölfræðilega marktækt (prófað að fyrirframskilgreindu marktökustigi sem er 0,0142).

Samantekt á verkunarniðurstöðum er að finna í töflu 12.

|  |
| --- |
| **Tafla 12: Verkunarniðurstöður í MARIPOSA-2** |
|  | **Rybrevant+****carboplatin+****pemetrexed****(N = 131)** | **carboplatin+****pemetrexed****(N = 263)** |
| **Lifun án sjúkdómsversnunara** |
| Fjöldi tilvika (%) | 74 (57) | 171 (65) |
| Miðgildi, mánuðir (95% CI) | 6,3 (5,6; 8,4) | 4,2 (4,0; 4,4) |
| Hættuhlutfall (95% CI); p‑gildi | 0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001 |
| **Heildarlifun** |
| Fjöldi tilvika (%) | 65 (50) | 143 (54) |
| Miðgildi, mánuðir (95% CI) | 17,7 (16,0; 22,4) | 15,3 (13,7; 16,8) |
| Hættuhlutfall (95% CI); p‑gildib | 0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386 |
| **Hlutfall hlutlægrar svörunara** |
| ORR,% (95% CI) | 64% (55%; 72%) | 36% (30%; 42%) |
| Líkindahlutfall (95% CI); p‑gildi | 3,10 (2,00; 4,80); p < 0,0001 |
| **Lengd svörunar**a |
| Miðgildi, mánuðir (95% CI) | 6,90 (5,52; NE) | 5,55 (4,17; 9,56) |
| Sjúklingar með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir | 31,9% | 20,0% |
| CI = öryggisbilNE = ekki metanlegtNiðurstöður varðandi lifun án sjúkdómsversnunar, DOR og hlutfall hlutlægrar svörunar voru fengnar við lok gagnasöfnunar 10. júlí 2023 við tilgátuprófun og lokagreiningu þessara endapunkta. Niðurstöður varðandi heildarlifun voru fengnar við lok gagnasöfnunar 26. apríl 2024 í seinni milligreiningunni á heildarlifun.a Metið með BICRb p-gildið er borið saman við 2-hliða marktökustig sem er 0,0142. Þannig að niðurstöður fyrir heildarlifun eru ekki marktækar úr seinni milligreiningunni. |

**Mynd 3: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem höfðu fengið meðferð áður, samkvæmt BICR mati**



Ávinningur hvað varðar lifun án sjúkdómsversnunar fyrir Rybrevant‑CP samanborið við CP var svipaður í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum sem voru rannsakaðir, m.a. með tilliti til uppruna, aldurs, kyns, reykinga og meinvarpa í miðtaugakerfi við upphaf þátttöku í rannsókninni.

**Mynd 4: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem höfðu fengið meðferð áður**



*Verkunarupplýsingar varðandi meinvörp innan höfuðkúpu*

Sjúklingum með stöðug meinvörp innan höfuðkúpu sem voru án einkenna eða höfðu þegar verið meðhöndluð, mátti slembiraða í MARIPOSA‑2.Meðferð með Rybrevant‑CP var sett í samhengi við hækkað hlutfall hlutlægrar svörunar innan höfuðkúpu (23,3% fyrir Rybrevant‑CP samanborið við 16,7% fyrir CP, líkindahlutfall 1,52; 95% CI (0,51; 4,50) og aukna svörunarlengd innan höfuðkúpu (13.3 mánuðir; 95% CI (1,4, NE) í Rybrevant‑CP-hópnum samanborið við 2,2 mánuði í CP-hópnum; 95% CI (1,4; NE) í CP-hópnum. Miðgildi eftirfylgni fyrir Rybrevant‑CP var u.þ.b.18,6 mánuðir.

*Ómeðhöndlað lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með innskotsstökkbreytingar í táknröð 20 (PAPILLON)*

PAPILLON er slembuð, opin, fjölsetra 3.stigs rannsókn þar sem meðferð með Rybrevant í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi er borin saman við krabbameinslyfjameðferð eingöngu (carboplatin og pemetrexed) hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með virkjandi innskotsstökkbreytingar í táknröð 20 í húðþekjuvaxtarþáttarviðtaka eða með meinvörpum. Sýni úr æxlisvef (92,2%) og/eða plasma (7,8%) hjá öllum 308 sjúklingum voru rannsökuð á viðkomandi stað til að greina stöðu innskotsstökkbreytingar í táknröð 20 í EGFR með því að nota háhraðaraðgreiningu (next generation sequencing) hjá 55,5% sjúklinga og/eða keðjufjölliðun DNA (polymerase chain reaction) hjá 44,5% sjúklinga. Einnig var framkvæmd miðlæg prófun með AmoyDx® LC10 vefjaprófinu, Thermo Fisher Oncomine Dx Target prófinu og Guardant 360® CDx plasmaprófinu.

Sjúklingar sem voru með meinvörp í heila við skimun voru hæfir til að taka þátt þegar þeir höfðu fengið meðferð, voru klínískt stöðugir, einkennalausir og án barksterameðferðar í a.m.k. 2 vikur fyrir slembiröðun.

Rybrevant var gefið í bláæð, 1.400 mg (fyrir sjúklinga < 80 kg) eða 1.750 mg (fyrir sjúklinga ≥ 80 kg) einu sinni í viku í 4 vikur, síðan á 3 vikna fresti með skammti sem var 1.750 mg (fyrir sjúklinga < 80 kg) eða 2.100 mg (fyrir sjúklinga ≥ 80 kg) frá og með viku 7 þar til sjúkdómur versnaði eða þar til eiturverkanir voru óviðunandi. Carboplatin var gefið í bláæð við flatarmál undir þéttni tíma-ferli sem var 5 mg/ml á mínútu (AUC 5) einu sinni á 3 vikna fresti, í allt að 12 vikur. Pemetrexed var gefið í bláæð með 500 mg/m2 á 3 vikna fresti þar til sjúkdómur versnaði eða þar til eiturverkanir voru óviðunandi. Slembiröðun var lagskipt eftir ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færniskori (0 eða 1), og áður greindum meinvörpum í heila (já eða nei). Sjúklingum sem var slembiraðað í carboplatin og pemetrexed hópinn og versnun sjúkdóms var staðfest, máttu skipta og fá Rybrevant sem einlyfjameðferð. Alls var 308 þátttakendum slembiraðað (1:1) til að fá Rybrevant í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi (N=153) eða carboplatin og pemetrexed (N=155). Miðgildi aldurs var 62 ár (bil: 27 til 92), þar sem 39% sjúklinga voru ≥ 65 ára; 58% voru konur; og 61% voru af asískum uppruna og 36% voru hvítir. Upphafsgildi ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færniskors var 0 (35%) eða 1 (64%); 58% höfðu aldrei reykt; 23% höfðu fyrri sögu um meinvörp í heila og 84% höfðu IV. stigs krabbamein við upphaf greiningar.

Aðalendapunkturinn í PAPILLON var lifun án sjúkdómsversnunar, samkvæmt BICR mati. Miðgildi eftirfylgni var 14,9 mánuðir (bil: 0,3 til 27,0).

Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 13.

|  |
| --- |
| **Tafla 13: Niðurstöður verkunar í PAPILLON** |
|  | **Rybrevant +****carboplatin+****pemetrexed****(N=153)** | **carboplatin+****pemetrexed****(N=155)** |
| **Lifun án sjúkdómsversnunar a** |
| Fjöldi tilvika | 84 (55%) | 132 (85%) |
| Miðgildi, mánuðir (95% CI) | 11,4 (9,8; 13,7) | 6,7 (5,6; 7,3) |
| Hættuhlutfall (95% CI); p‑gildi | 0,395 (0,29; 0,52); p<0,0001 |
| **Hlutfall hlutlægrar svörunara, b** |
| ORR,% (95% CI) | 73% (65%, 80%) | 47% (39%, 56%) |
| Líkindahlutfall (95% CI); p‑gildi | 3,0 (1,8; 4,8); p<0,0001 |
| Algjör svörun | 3,9% | 0,7% |
| Hlutasvörun | 69% | 47% |
| **Heildarlifunc** |
| Fjöldi tilvika  | 40 | 52 |
| Miðgildi heildarlifunar, mánuðir (95% CI) | NE (28,3; NE) | 28,6 (24,4; NE) |
| Hættuhlutfall (95% CI); p‑gildi | 0,756 (0,50; 1,14); p=0,1825 |
| CI = öryggisbilNE = ekki metanlegta Blinded Independent Central Review samkvæmt RECIST útgáfu 1.1b Byggt á Kaplan‑Meier mati.c Byggt á niðurstöðum uppfærðra gagna fyrir heildarlifun með miðgildi eftirfylgni sem var 20,9 mánuðir. Greining heildarlifunar var ekki leiðrétt fyrir hugsanlegum truflandi áhrifum þeirra sem skiptu um meðferð (78 [50,3%] sjúklingar í carboplatin + pemetrexed hópnum sem fengu síðar Rybrevant sem einlyfjameðferð). |

**Mynd 5: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem ekki höfðu fengið meðferð samkvæmt BICR mati**

****

Ávinningur fyrir lifun án sjúkdómsversnunar með Rybrevant í samsettri meðferð með carboplatini og pemetrexedi samanborið við carboplatin og pemetrexed, var í samræmi milli allra fyrirfram skilgreindu undirhópanna fyrir heilaæxli með meinvörpum við upphaf rannsóknar (já eða nei), aldur (< 65 eða ≥ 65), kyn (karl eða kona), kynþáttur (asískur eða ekki asískur), líkamsþyngd (< 80 kg eða ≥ 80 kg), skor samkvæmt ECOG (0 eða 1) og fyrri saga um reykingar (já eða nei).

**Mynd 6: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem ekki höfðu fengið meðferð samkvæmt BICR mati**



*Áður meðhöndlað lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með innskotsstökkbreytingar í táknröð 20 (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS er fjölsetra, opin, fjölhópa klínísk rannsókn þar sem lagt var mat á öryggi og verkun Rybrevant hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið, langt gengið eða með meinvörpum. Verkun var metin hjá 114 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið, langt gengið eða með meinvörpum sem höfðu innskotsstökkbreytingar í táknröð 20 í EGFR og sjúkdómurinn hafði versnað við eða eftir krabbameinslyfjameðferð sem byggir á platínu og þar sem miðgildi eftirfylgni var 12,5 mánuðir. Sýni úr æxlisvef (93%) og/eða plasma (10%) hjá öllum sjúklingunum voru rannsökuð á viðkomandi stað til að greina stöðu innskots­stökkbreytingar í táknröð 20 í EGFR með því að nota háhraða­raðgreiningu (next generation sequencing) hjá 46% sjúklinga og/eða keðjufjölliðun DNA (polymerase chain reaction) hjá 41% sjúklinga. Hjá 4% sjúklinga voru greiningaraðferðir ekki tilgreindar. Sjúklingar með ómeðhöndluð meinvörp í heila eða sögu um millivefslungnasjúkdóm sem krafðist langvarandi sterameðferðar eða meðferðar með öðrum ónæmisbælandi lyfjum á síðastliðnum 2 árum komu ekki til greina fyrir rannsóknina. Rybrevant var gefið í bláæð, 1.050 mg fyrir sjúklinga < 80 kg eða 1.400 mg fyrir sjúklinga ≥ 80 kg einu sinni í viku í 4 vikur og síðan á 2 vikna fresti frá og með viku 5 þar til klínískur ávinningur var ekki lengur fyrir hendi eða eiturverkanir voru óviðunandi. Aðalendapunktur verkunar var heildarsvörunartíðni metin af rannsakanda, skilgreind sem full svörun eða hlutasvörun byggt á RECIST v1.1. Þar að auki var aðalendapunkturinn metinn með blindu sjálfstæðu miðlægu mati (BICR). Aukaendapunktar verkunar voru meðal annars lengd svörunar.

Miðgildi aldurs var 62 (bil: 36‑84) ár, þar sem 41% sjúklinga voru ≥ 65 ára; 61% voru konur og 52% voru af asískum uppruna og 37% voru af hvítum kynþætti. Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 2 (bil: 1 til 7 meðferðir). Við upphaf höfðu 29% ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færniskor 0 og 70% höfðu ECOG færniskor 1; 57% höfðu aldrei reykt; 100% höfðu IV. stigs krabbamein og 25% höfðu áður fengið meðferð vegna meinvarpa í heila. Innskot í táknröð 20 fundust við 8 mismunandi leifar (residues). Algengustu leifarnar voru A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) og N771 (11%).

Verkunarniðurstöður eru teknar saman í töflu 14.

|  |
| --- |
| **Tafla 14: Verkunarniðurstöður úr CHRYSALIS** |
|  | **Mat rannsakanda****(N=114)** |
| **Heildarsvörunartíðnia, b** (95% CI) | 37% (28%; 46%) |
| Full svörun | 0% |
| Hlutasvörun | 37% |
| **Lengd svörunar** |
| Miðgildic (95% CI), mánuðir | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Sjúklingar með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir | 64% |
| CI = Öryggisbila Staðfest svörunb Niðurstöður fyrir heildarsvörunartíðni og lengd svörunar samkvæmt mati rannsakanda voru í samræmi við það sem kom fram í BICR mati. Heildarsvörunartíðni samkvæmt BICR mati var 43% (34%; 53%), með 3% fulla svörun og 40% hlutasvörun. Miðgildi lengdar svörunar samkvæmt BICR mati var 10,8 mánuðir (95% CI: 6,9; 15,0) og sjúklingar með lengd svörunar ≥ 6 mánuði samkvæmt BICR mati voru 55%.c Byggt á Kaplan-Meier mati. |

Virkni gegn æxli kom fram í þeim undirtegundum stökkbreytinga sem rannsakaðar voru.

Aldraðir

Enginn heildarmunur á verkun kom fram hjá sjúklingum ≥ 65 ára og sjúklingum < 65 ára.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Rybrevant hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (sjá kafla 4.2 um notkun handa börnum).

**5.2 Lyfjahvörf**

Samkvæmt upplýsingum um Rybrevant sem einlyfjameðferð, jókst flatarmál undir þéttni-tíma ferli fyrir amivantamab (AUC1 vika) í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 350 til 1.750 mg.

Byggt á hermireikningum fyrir lyfjahvarfalíkan þýðis var AUCvika 1 u.þ.b. 2,8-falt hærra eftir fimmta skammtinn fyrir meðferð á 2 vikna fresti og 2,6‑falt hærra eftir fjórða skammtinn í meðferð á 3 vikna fresti. Jafnvægisþéttni amivantamabs var náð eftir 13 vikur fyrir bæði meðferð á 3 vikna fresti og á 2 vikna fresti og altæk uppsöfnun var 1,9‑föld.

Dreifing

Byggt á einstöku mati á lyfjahvarfabreytum þýðis fyrir amivantamab úr lyfjahvarfagreiningu þýðis, var margfeldismeðaltal (CV%) heildardreifingarrúmmál 5,12 (27,8%) l, eftir gjöf ráðlagðs skammts af Rybrevant.

Brotthvarf

Byggt á einstöku mati á lyfjahvarfabreytum þýðis fyrir amivantamab úr lyfjahvarfagreiningu þýðis, var margfeldismeðaltal (CV%) línulegrar úthreinsunar (CL) 0,266 (30,4%) l/sólarhring og loka helmingunartími sem tengdist línulegri úthreinsun 13,7 (31,9%) dagar.

Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir*

Enginn klínískt mikilvægur munur var á lyfjahvörfum amivantamabs sem tengist aldri (21‑88 ár).

*Skert nýrnastarfsemi*

Engin klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf amivantamabs komu fram hjá sjúklingum með vægt skerta (60 ≤ kreatínínúthreinsun [CrCl] < 90 ml/mín.), meðalskerta (29 ≤ CrCl < 60 ml/mín.) eða verulega skerta (15 ≤ CrCl < 29 ml/mín.) nýrnastarfsemi. Upplýsingar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eru takmarkaðar (n=1), en ekkert bendir til þess að nauðsynlegt sé að aðlaga skammta hjá þessum sjúklingum. Áhrif á nýrnasjúkdóm á lokastigi (CrCl < 15 ml/mín.) á lyfjahvörf amivantamabs eru ekki þekkt.

*Skert lifrarstarfsemi*

Ólíklegt er að breytingar á lifrarstarfsemi hafi áhrif á brotthvarf amivantamabs þar sem IgG1 sameindir eins og amivantamab umbrotna ekki í lifur.

Engin klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf amivantamabs komu fram við vægt skerta [(heildarbilirúbín ≤ ULN (efri mörk eðlilegra gilda) og ASAT > ULN) eða (ULN < heildarbilirúbín ≤ 1,5 x ULN)] eða meðalskerta (1,5×ULN < heildarbilirúbín ≤ 3×ULN og hvaða ASAT sem er) lifrarstarfsemi. Upplýsingar hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi eru takmarkaðar (n=1), en ekkert bendir til að nauðsynlegt sé að aðlaga skammta hjá þessum sjúklingum. Áhrif verulega skertrar (heildarbilirúbín > 3 x ULN) lifrarstarfsemi á lyfjahvörf amivantamabs eru ekki þekkt.

*Börn*

Lyfjahvörf Rybrevant hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að meta krabbameinsvaldandi áhrif amivantamabs. Hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum henta yfirleitt ekki fyrir líffræðileg lyf þar sem stór prótein geta ekki dreifst í frumur og geta ekki víxlverkað við DNA og litninga.

Eiturverkun á æxlun

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif á æxlun og fósturþroska, hins vegar kann amivantamab að valda fósturskaða eða þroskafrávikum byggt á verkunarhætti lyfsins. Greint hefur verið frá í heimildum að minnkun, brotthvarf eða truflun á EGFR boðum hjá fósturvísi/fóstri eða móður getur komið í veg fyrir hreiðrun, valdið fósturvísis-/fósturláti á ýmsum stigum meðgöngu (vegna áhrifa á fylgjuþroska), valdið þroskafrávikum í mörgum líffærum eða snemmkomnum dauða eftirlifandi fóstra. Jafnframt olli útrýming MET eða bindils þess, HGF (vaxtarþáttur lifrarfrumna), dauða fósturvísis vegna verulegra galla í fylgjuþroska og fram komu gallar í vöðvaþroska fóstra í fjölda líffæra. Þekkt er að manna IgG1 fari yfir fylgju. Þar af leiðandi getur amivantamab hugsanlega borist frá móður til fósturs.

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

Etýlendíamíntetraediksýra (EDTA) dínatríum salt díhýdrat

L-histidín

L-histidín hýdróklóríð einhýdrat

L-metíónín

Pólýsorbat 80 (E433)

Súkrósi

Vatn fyrir stungulyf

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

**6.3 Geymsluþol**

Óopnað hettuglas

3 ár

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 10 klukkustundir við 15°C til 25°C við herbergisbirtu. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax, nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími við notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

7 ml þykkni í glerhettuglasi af gerð 1 með teygjanlegum tappa og álinnsigli með smelluloki sem inniheldur 350 mg amivantamab. Pakkning með 1 hettuglasi.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Undirbúið lausnina fyrir innrennsli í bláæð með smitgát eins og hér segir:

Undirbúningur

* Ákvarðið réttan skammt og þann fjölda Rybrevant hettuglasa sem þörf er á miðað við þyngd sjúklings við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.2). Hvert hettuglas inniheldur 350 mg af amivantamabi.
* Fyrir skömmtun á 2 vikna fresti fá sjúklingar < 80 kg 1.050 mg og sjúklingar ≥ 80 kg 1.400 mg einu sinni í viku, samtals 4 skammta, síðan á 2 vikna fresti frá og með viku 5.
* Fyrir skömmtun á 3 vikna fresti fá sjúklingar < 80 kg 1.400 mg einu sinni í viku, samtals 4 skammta, síðan 1.750 mg á 3 vikna fresti frá og með viku 7, og sjúklingar ≥ 80 kg fá 1.750 mg einu sinni í viku, samtals 4 skammta, síðan 2.100 mg á 3 vikna fresti frá og með viku 7.
* Gangið úr skugga um að Rybrevant lausnin sé litlaus eða fölgul. Notið ekki ef litur er óeðlilegur eða sýnilegar agnir eru til staðar.
* Dragið upp og fargið rúmmáli, af annaðhvort 5% glúkósalausn eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf, úr 250 ml innrennslispokanum í sama magni og það rúmmál af Rybrevant lausn sem þarf að bæta við (fargið 7 ml af lausn úr innrennslispokanum fyrir hvert hettuglas). Innrennslispokar verða að vera úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýprópýleni (PP), pólýetýleni (PE) eða pólýólefín blöndu (PP+PE).
* Dragið upp 7 ml af Rybrevant úr þeim hettuglösum sem þörf er á og bætið í innrennslispokann. Hvert hettuglas inniheldur 0,5 ml yfirmagn til að tryggja nægjanlegt rúmmál til að draga upp. Lokarúmmál í innrennslispokanum á að vera 250 ml. Fargið því sem eftir er í hettuglasinu.
* Hvolfið pokanum varlega til að blanda lausnina. Hristið ekki.
* Skoðið lausnina með tilliti til agna og hvort litur sé eðlilegur fyrir lyfjagjöf. Notið ekki ef litur er óeðlilegur eða sýnilegar agnir eru til staðar.

Lyfjagjöf

* Gefið þynntu lausnina með innrennsli í bláæð með innrennslisbúnaði með flæðistilli og sæfðri pólýetersúlfóni (PES) síu (gatastærð 0,22 eða 0,2 míkrómetrar), án sótthitavalda (non‑pyrogenic) og með litla próteinbindingu. Innrennslisbúnaður verður að vera úr pólýúretani (PU), pólýbútadíeni (PBD), PVC, PP eða PE.
* Innrennslisbúnaðinn með síu á að fylla annaðhvort með 5% glúkósalausn eða 0,9% natríumklóríðlausn áður en innrennsli með Rybrevant er hafið.
* Ekki má gefa Rybrevant með innrennsli samhliða öðrum lyfjum um sömu bláæðarslöngu.
* Þynnta lausn á að gefa innan 10 klukkustunda (innrennslistími meðtalinn) við stofuhita (15°C til 25°C) og herbergisbirtu.
* Vegna tíðni innrennslistengdra viðbragða við fyrsta skammt á að gefa amivantamab með innrennsli í útlæga bláæð í viku 1 og viku 2. Gefa má innrennsli í gegnum miðlægan legg næstu vikur þegar hætta á innrennslistengdum viðbrögðum er minni. Sjá innrennslishraða í kafla 4.2.

Förgun

Lyfið er eingöngu einnota og farga á ónotuðu lyfi innan 10 klukkustunda í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1594/001

**9.** **DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. desember 2021.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. september 2023.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**1. HEITI LYFS**

Rybrevant 1.600 mg stungulyf, lausn

Rybrevant 2.240 mg stungulyf, lausn

**2. INNIHALDSLÝSING**

Rybrevant 1.600 mg stungulyf, lausn

Einn ml af stungulyfi, lausn inniheldur 160 mg af amivantamabi.

Eitt 10 ml hettuglas af stungulyfi, lausn inniheldur 1.600 mg af amivantamabi.

Rybrevant 2.240 mg stungulyf, lausn

Einn ml af stungulyfi, lausn inniheldur 160 mg af amivantamabi.

Eitt 14 ml hettuglas af stungulyfi, lausn inniheldur 2.240 mg af amivantamabi.

Amivantamab er tvísértækt manna immúnóglóbúlín G1 (IgG1) mótefni sem beinist gegn viðtökum húðþekjuvaxtarþáttar (epidermal growth factor, EGF) og viðtökum þekjuvefsumbreytingar bandvefs (mesenchymal‑epidermal transition, MET), framleitt í spendýrafrumulínu (úr eggjastokkum kínverskra hamstra) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Einn ml af lausn inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Stungulyf, lausn.

Lausnin er litlaus eða fölgul.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Rybrevant til notkunar undir húð er ætlað:

* í samsettri meðferð með lazertinibi sem fyrstavalsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) með stökkbreytingar í húðþekjuvaxtarþáttarviðtaka (EGFR) með úrfellingar í táknröð 19 eða L858R útskiptingar í táknröð 21.
* sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið NSCLC með virkjandi innskotsstökkbreytingar í táknröð 20 í EGFR, þegar meðferð með platínusamböndum hefur brugðist.

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja á að hefja og hafa eftirlit með meðferð með Rybrevant til notkunar undir húð.

Áður en meðferð með Rybrevant til notkunar undir húð hefst skal ákvarða stöðu stökkbreytinga í EGFR á sýnum úr æxlisvef eða plasma með gildaðri prófunaraðferð. Ef engin stökkbreyting greinist í plasmasýni á að taka sýni úr æxlisvef, ef hægt er að ná nægilegu magni og gæðum, vegna möguleika á falskt neikvæðum niðurstöðum við notkun plasmasýna. Þegar staða EGFR-stökkbreytinga hefur verið ákvörðuð þarf ekki að endurtaka próf (sjá kafla 5.1).

Gjöf Rybrevant til notkunar undir húð á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns með aðgang að viðeigandi læknisaðstoð til að takast á við viðbrögð tengd lyfjagjöf ef þau koma fram.

Skammtar

Veita á lyfjaforgjöf til að draga úr hættu á viðbrögðum tengdum lyfjagjöf Rybrevant til notkunar undir húð (sjá hér á eftir „Breytingar á skömmtum“ og „Lyf sem ráðlögð eru samhliða“).

Ráðlagðir skammtar Rybrevant til notkunar undir húð ásamt lazertinibi eða sem einlyfjameðferð samkvæmt líkamsþyngd við upphaf koma fram í töflu 1.

|  |
| --- |
| **Tafla 1: Ráðagðir skammtar Rybrevant til notkunar undir húð** |
| **Líkamsþyngd við upphaf\*** | **Ráðlagður skammtur** | **Skammtaáætlun** |
| Léttari en 80 kg | 1.600 mg | * Vikulega (samtals 4 skammtar) frá viku 1 til 4
* Á 2 vikna fresti frá og með viku 5
 |
| 80 kg eða þyngri | 2.240 mg | * Vikulega (samtals 4 skammtar) frá viku 1 til 4
* Á 2 vikna fresti frá og með viku 5
 |
| \* Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir síðari breytingar á líkamsþyngd. |

Við gjöf ásamt lazertinibi er ráðlagt að gefa Rybrevant undir húð hvenær sem er á eftir lazertinibi þegar lyfin eru gefin sama dag. Sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lazertinibs fyrir upplýsingar um ráðlagða skammta lazertinibs.

*Lengd meðferðar*

Ráðlagt er að sjúklingar fái meðferð með Rybrevant til notkunar undir húð þar til sjúkdómurinn versnar eða óviðunandi eiturverkanir koma fram.

*Ef skammti er sleppt*

Ef skammti af Rybrevant til notkunar undir húð er sleppt á milli viku 1 og 4 á að gefa hann innan 24 klst. Ef skammti af Rybrevant til notkunar undir húð er sleppt frá og með viku 5 á að gefa hann innan 7 daga. Að öðrum kosti á ekki að gefa skammtinn sem var sleppt og gefa á næsta skammt samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

*Breytingar á skömmtum*

Gera á hlé á skömmtun ef 3. eða 4. stigs aukaverkanir koma fram þar til aukaverkunin fer niður í ≤ 1. stig eða gengur alveg til baka. Ef hlé er 7 dagar eða styttra skal byrja aftur á núverandi skammti. Ef hlé er lengra en 7 dagar er ráðlagt að byrja á minni skammti eins og fram kemur í töflu 2. Sjá einnig sérstakar skammtabreytingar fyrir tilteknar aukaverkanir fyrir neðan töflu 2.

Við notkun ásamt lazertinibi, sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lazertinibs fyrir upplýsingar um breytingar á skömmtum.

|  |
| --- |
| **Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana** |
| **Skammtur\*** | **Skammtur eftir 1. hlé vegna aukaverkunar** | **Skammtur eftir 2. hlé vegna aukaverkunar** | **Skammtur eftir 3. hlé vegna aukaverkunar** |
| 1.600 mg | 1.050 mg | 700 mg | Hætta á gjöf Rybrevant til notkunar undir húð |
| 2.240 mg | 1.600 mg | 1.050 mg |
| \* Skammtur þegar aukaverkun kom fram |

*Viðbrögð tengd lyfjagjöf*

Veita á lyfjaforgjöf til að draga úr hættu á viðbrögðum tengdum lyfjagjöf Rybrevant til notkunar undir húð (sjá „Lyf sem ráðlögð eru samhliða“). Gera á hlé á inndælingu við fyrstu teikn um viðbrögð tengd lyfjagjöf. Gefa á viðbótarstuðningslyf (t.d. viðbótarbarkstera, andhistamín, hitalækkandi lyf og ógleðistillandi lyf) eins og við á klínískt (sjá kafla 4.4).

* 1.-3. stig (væg-veruleg): Þegar einkenni hafa gengið til baka skal hefja inndælingu með Rybrevant undir húð á ný. Lyf sem gefin eru samhliða á að gefa við næsta skammt, þ.m.t. dexametasón (20 mg) eða samsvarandi (sjá töflu 3).
* 3. eða 4. stig sem koma aftur fram (lífshættuleg): Hætta skal notkun Rybrevant alfarið.

*Bláæðasegarek við notkun ásamt lazertinibi*

Í upphafi meðferðar skal gefa fyrirbyggjandi segavarnarlyf til að koma í veg fyrir bláæðasegarek hjá sjúklingum sem fá Rybrevant undir húð ásamt lazertinibi. Í samræmi við klínískar leiðbeiningar ættu sjúklingar að fá fyrirbyggjandi skammta af segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun eða heparíni með lítinn sameindaþunga. Notkun K-vítamínhemla er ekki ráðlögð.

Við bláæðasegarek sem tengist klínískum óstöðugleika (t.d. öndunarbilun eða truflun á hjartastarf­semi) á að gera hlé á meðferð beggja lyfjanna þar til sjúklingur er klínískt stöðugur. Síðan má hefja meðferð á ný með sama skammti beggja lyfjanna. Ef tilvikin endurtaka sig þrátt fyrir viðeigandi segavarnarmeðferð, á að hætta meðferð með Rybrevant. Meðferð má halda áfram með sama skammti af lazertinibi (sjá kafla 4.4).

*Áhrif á húð og neglur*

Sjúklingum á að gefa fyrirmæli um að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi meðan á meðferð með Rybrevant stendur og í 2 mánuði eftir að henni lýkur. Mælt er með alkóhóllausu, mýkjandi kremi á þurr húðsvæði. Frekari upplýsingar um fyrirbyggjandi aðgerðir vegna áhrifa á húð og neglur eru í kafla 4.4. Ef sjúklingur fær 1.-2. stigs viðbrögð í húð eða neglur skal hefja stuðningsmeðferð. Ef enginn bati sést eftir 2 vikur skal íhuga að minnka skammta fyrir viðvarandi 2. stigs útbrot (sjá töflu 2). Ef sjúklingurinn fær 3. stigs viðbrögð í húð eða neglur skal hefja stuðningsmeðferð og íhuga hlé á meðferð með Rybrevant til notkunar undir húð þar til aukaverkunin hefur gengið til baka. Þegar aukaverkanir á húð eða neglur hafa gengið til baka að ≤ 2. stigi skal hefja notkun Rybrevant til notkunar undir húð að nýju með minni skammti. Ef sjúklingurinn fær 4. stigs húðviðbrögð skal alfarið hætta notkun Rybrevant (sjá kafla 4.4).

*Millivefslungnasjúkdómur*

Stöðva skal gjöf Rybrevant undir húð ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem líkjast millivefslungnasjúkdómi (lungnabólga). Ef staðfest er að sjúklingurinn sé með millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem líkjast millivefslungnasjúkdómi (t.d. lungnabólga) skal alfarið hætta notkun Rybrevant (sjá kafla 4.4).

Lyf sem ráðlögð eru samhliða

Fyrir upphafsskammt (vika 1, dagur 1) á að gefa andhistamín, hitalækkandi lyf og barkstera til að draga úr hættu á viðbrögðum tengdum lyfjagjöf (sjá töflu 3). Fyrir síðari skammta er nauðsynlegt að gefa andhistamín og hitalækkandi lyf. Einnig á að hefja meðferð með barksterum á ný eftir langt skammtahlé. Ógleðistillandi lyf skal gefa eftir þörfum.

|  |
| --- |
| **Tafla 3: Skammtaáætlun fyrir lyfjaforgjöf** |
| **Lyfjaforgjöf** | **Skammtur** | **Íkomuleið** | **Ráðlagt skammtabil áður en Rybrevant til notkunar undir húð er gefið** |
| **Andhistamín\*** | Difenhýdramín (25 til 50 mg) eða samsvarandi | Í bláæð | 15 til 30 mínútur |
| Til inntöku | 30 til 60 mínútur |
| **Hitalækkandi lyf \*** | Parasetamól (650 til 1.000 mg) eða samsvarandi | Í bláæð  | 15 til 30 mínútur |
| Til inntöku | 30 til 60 mínútur |
| **Barksterar**† | Dexametasón (20 mg) eða samsvarandi | Í bláæð | 45 til 60 mínútur |
| Til inntöku | Minnst 60 mínútur |
| **Barksterar**‡ | Dexametasón (10 mg) eða samsvarandi | Í bláæð  | 45 til 60 mínútur |
| Til inntöku | 60 til 90 mínútur |
| \* Nauðsynlegt við alla skammta.† Nauðsynlegt við upphafsskammt (vika 1, dagur 1) eða við næsta skammt ef fram koma viðbrögð tengd íkomuleið.‡ Valkvætt fyrir síðari skammta. |

Sérstakir sjúklingahópar

*Börn*

Notkun amivantamabs á ekki við hjá börnum við meðferð á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð.

*Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

*Skert nýrnastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á amivantamabi hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi þar sem amivantamab hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2). Ef meðferð er hafin skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til aukaverkana og skömmtum breytt samkvæmt ráðleggingunum hér að ofan.

*Skert lifrarstarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á amivantamabi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi þar sem amivantamab hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2). Ef meðferð er hafin skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til aukaverkana og skömmtum breytt samkvæmt ráðleggingunum hér að ofan.

Lyfjagjöf

Rybrevant stungulyf, lausn er eingöngu til notkunar undir húð.

Rybrevant til notkunar undir húð er ekki ætlað til notkunar í bláæð og á eingöngu að gefa með inndælingu undir húð, í tilteknum skömmtum. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

Gefið tiltekið magn Rybrevant með inndælingu undir húð á kvið á u.þ.b. 5 mínútum. Ekki á að gefa lyfið á aðra staði þar sem engar upplýsingar liggja fyrir.

Gerið hlé eða hægið á inndælingu ef sjúklingurinn finnur fyrir sársauka. Ef sársaukinn minnkar ekki með því að gera hlé eða hægja á inndælingu má velja annan inndælingarstað á gagnstæðri hlið kviðar fyrir skammtinn sem eftir er.

Ef innrennslissett er notað við gjöf undir húð á að ganga úr skugga um að allur skammturinn hafi verið gefinn með innrennslissettinu. Nota má natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til að skola út lyf sem eftir er í slöngunni.

Ekki á að gefa inndælingu í húðflúr eða ör, eða á svæði þar sem húðin er rauð, marin, viðkvæm, hörð, sködduð eða á 5 cm svæði í kringum nafla.

Skipta á um stungustaði fyrir inndælingar sem koma hver á eftir annarri.

**4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Viðbrögð tengd lyfjagjöf

Viðbrögð tengd lyfjagjöf komu fram hjá sjúklingum sem fengu Rybrevant til notkunar undir húð

(sjá kafla 4.8).

Fyrir fyrstu inndælinguna (vika 1, dagur 1) á að gefa andhistamín, hitalækkandi lyf og barkstera til að draga úr hættu á viðbrögðum tengdum lyfjagjöf. Fyrir næstu skammta á að gefa andhistamín og hitalækkandi lyf.

Meðferð á að fara fram þar sem aðgangur er að viðeigandi læknisaðstoð til að hægt sé að takast á við viðbrögð tengd lyfjagjöf. Við fyrstu teikn um viðbrögð tengd lyfjagjöf af hvaða alvarleikastigi sem er á að gera hlé á yfirstandandi inndælingu og gefa lyf eftir inndælinguna eins og við á klínískt. Þegar einkennin ganga til baka má hefja inndælingu á ný. Ef 4. stigs viðbrögð tengd lyfjagjöf koma fram eða 3. stigs viðbrögð koma aftur fram á að hætta notkun Rybrevant alfarið (sjá kafla 4.2).

Millivefslungnasjúkdómur

Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem líkjast millivefslungna­sjúkdómi (t.d. lungnabólga) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með amivantamabi, m.a. banvæn tilvik (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna millivefslungnasjúkdóms/lungna­bólgu (t.d. mæði, hósti, hiti). Ef einkenni koma fram skal gera hlé á meðferð með Rybrevant meðan einkennin eru rannsökuð. Leggja þarf mat á grun um millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem líkjast millivefslungnasjúkdómi og viðeigandi meðferð hafin eftir þörfum. Notkun Rybrevant skal alfarið hætt hjá sjúklingum með staðfestan millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem líkjast millivefslungnasjúkdómi (sjá kafla 4.2).

Bláæðasegarek við notkun samhliða lazertinibi

Hjá sjúklingum sem fá amivantamab ásamt lazertinibi var greint frá bláæðasegareki m.a. djúpbláæðarstorku og lungnasegareki þ. á m. banvænum tilvikum (sjá kafla 4.8). Banvæn tilvik áttu sér stað við notkun amivantamabs í bláæð.

Í samræmi við klínískar leiðbeiningar ættu sjúklingar að fá fyrirbyggjandi skammta af segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun eða heparíni með lítinn sameindaþunga. Notkun K-vítamínhemla er ekki ráðlögð.

Fylgjast á með teiknum og einkennum bláæðasegareks. Sjúklingar með bláæðasegarek eiga að fá meðferð með segavarnarlyfjum eftir því sem við á klínískt. Við bláæðasegarek sem tengist klínískum óstöðugleika á að gera hlé á meðferð þar til sjúklingur er klínískt stöðugur. Síðan má hefja meðferð á ný með sama skammti beggja lyfjanna.

Ef tilvikin endurtaka sig þrátt fyrir viðeigandi segavarnarmeðferð, á að hætta meðferð með Rybrevant. Meðferð má halda áfram með sama skammti af lazertinibi (sjá kafla 4.2).

Viðbrögð í húð og nöglum

Útbrot (þ.m.t. örtulík húðbólga), kláði og þurr húð komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með amivantamabi (sjá kafla 4.8). Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi meðan á meðferð með Rybrevant stendur og í 2 mánuði eftir meðferð. Ráðlagt er að nota hlífðarfatnað og breiðvirka UVA/UVB sólarvörn. Mælt er með alkóhóllausu, mýkjandi kremi fyrir þurr svæði. Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð við útbrotum. Þetta felur í sér fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfi til inntöku (t.d. doxýcýklín eða mínócýklín, 100 mg tvisvar á dag) sem byrjar á fyrsta degi fyrstu 12 vikna meðferðar og eftir að sýklalyfjameðferð til inntöku er lokið, sýklalyfjaáburð fyrir hársvörð (t.d. clindamycin 1%) næstu 9 mánuði meðferðar. Íhuga skal rakakrem sem stíflar hvorki né lokar svitaholum fyrir andlit og líkama (nema hársvörð) og klórhexidínlausn til að þvo hendur og fætur frá fyrsta degi og halda því áfram fyrstu 12 mánuði meðferðar.

Ráðlagt er að ávísa staðbundnum sýklalyfjum og/eða til inntöku og staðbundnum barksterum og hafa tiltæk við upphafsskammt lyfsins til að hægt sé að bregðast fljótt við ef útbrot koma fram. Ef vart verður við viðbrögð í húð skal gefa staðbundna barkastera sem og staðbundin sýklalyf og/eða sýklalyf til inntöku. Einnig skal gefa altæk sýklalyf og stera til inntöku við 3. stigs tilviki eða 2. stigs sem sjúklingur þolir illa. Sjúklingum sem fá veruleg útbrot sem hafa óvenjulegt útlit eða dreifingu eða sem batna ekki innan tveggja vikna skal tafarlaust vísað til húðsjúkdómalæknis. Minnka skal skammt Rybrevant, gera hlé á meðferð eða hætta henni alfarið eftir alvarleika (sjá kafla 4.2)*.*

Greint hefur verið frá húðþekjudrepslosi. Meðferð með lyfinu skal hætt ef húðþekjudrepslos er staðfest.

Augnkvillar

Augnkvillar þ.m.t. glærubólga komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með amivantamabi (sjá kafla 4.8). Sjúklingum með versnandi einkenni frá augum skal tafarlaust vísað til augnlæknis og hætta á notkun snertilinsa þar til einkenni hafa verið metin. Sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um skammtabreytingar vegna 3. eða 4. stigs augnkvilla.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust (sjá kafla 6.6).

Pólýsorbat innihald

Lyfið inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml sem jafngildir 6 mg í hverju 10 ml hettuglasi eða 8,4 mg í hverju 14 ml hettuglasi. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Þar sem IgG1 einstofna mótefni er ólíklegt að brotthvarf óbreytts amivantamabs verði með útskilnaði um nýru og ensímmiðluðum umbrotum í lifur. Þar af leiðandi er ekki búist við að önnur umbrotsensím lyfja hafi áhrif á brotthvarf amivantamabs. Vegna mikillar sækni í einstakan mótefnavísi á EGFR og MET er ekki búist við að amivantamab breyti umbrotsensímum lyfja.

Bóluefni

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun bólusetninga hjá sjúklingum sem nota amivantamab. Forðist að nota lifandi eða veikluð bóluefni á meðan sjúklingur er að nota amivantamab.

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð með amivantamabi líkur.

Meðganga

Engar upplýsingar hjá mönnum liggja fyrir til að meta hættu af notkun amivantamabs á meðgöngu. Engar æxlunarrannsóknir á dýrum voru gerðar til að upplýsa um lyfjatengda hættu. Þegar EGFR og MET hamlandi sameindir voru gefnar dýrum á meðgöngu varð aukið nýgengi á skerðingu fósturvísis-fósturþroska, fósturvísisdauða og fósturláti. Byggt á verkunarhætti og niðurstöðum í dýralíkönum er þess vegna hugsanlegt að amivantamab valdi fósturskaða þegar það er gefið á meðgöngu. Amivantamab á ekki að gefa á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur meðferðar fyrir móður vegi þyngra en hugsanleg hætta fyrir fóstrið. Verði sjúklingur barnshafandi meðan á meðferð með lyfinu stendur skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega hættu fyrir fóstrið (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort amivantamab skiljist út í brjóstamjólk. Þekkt er að manna IgG skilst út í brjóstamjólk fyrstu dagana eftir fæðingu en gildin lækka síðan og verða lág fljótlega eftir það. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkinga á þessu stutta tímabili rétt eftir fæðingu þó líklegt sé að IgG brotni niður í meltingarvegi brjóstmylkingsins og frásogist ekki. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með amivantamabi.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um áhrif amivantamabs á frjósemi hjá mönnum. Áhrif á frjósemi hjá karl- og kvendýrum hafa ekki verið metin í dýrarannsóknum.

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Rybrevant getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjá kafla 4.8 (t.d. svimi, þreyta og sjónskerðing). Ef sjúklingar finna fyrir meðferðartengdum einkennum þ.m.t. sjóntengdum aukaverkunum sem hafa áhrif á einbeitingu og viðbrögð er mælt með að viðkomandi aki ekki eða noti vélar fyrr en áhrifin hafa liðið hjá.

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt á öryggi lyfsins

*Rybrevant sem einlyfjameðferð*

Í gagnamengi Rybrevant til notkunar í bláæð sem einlyfjameðferð (N=380), voru algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er útbrot (76%), innrennslistengd viðbrögð (67%), eiturhrif á neglur (47%), blóðalbúmínlækkun (31%), bjúgur (26%), þreyta (26%), munnbólga (24%), ógleði (23%) og hægðatregða (23%). Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars millivefslungnasjúkdómur (1,3%), innrennslistengd viðbrögð (1,1%) og útbrot (1,1%). Þrjú prósent sjúklinga hættu að nota Rybrevant vegna aukaverkana. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru innrennslistengd viðbrögð (1,1%), millivefslungnasjúkdómur (0,5%) og eiturhrif á neglur (0,5%).

Tafla með aukaverkunum

Í töflu 4 er samantekt aukaverkana sem fram komu hjá sjúklingum sem fengu Rybrevant sem einlyfjameðferð.

Gögnin endurspegla útsetningu fyrir Rybrevant til notkunar í bláæð hjá 380 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð staðbundið langt gengið eða með meinvörpum eftir að krabbameinslyfjameðferð með platínusamböndum brást. Sjúklingar fengu amivantamab 1.050 mg (sjúklingar < 80 kg) eða 1.400 mg (sjúklingar ≥ 80 kg). Miðgildi útsetningar fyrir amivantamabi var 4,1 mánuður (bil: 0,0 til 39,7 mánuðir).

Aukaverkanir sem fram komu við klínískar rannsóknir eru taldar upp hér fyrir neðan eftir tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

|  |
| --- |
| **Tafla 4: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Rybrevant til notkunar í bláæð sem einlyfjameðferð (N = 380)** |
| **Líffæraflokkur**Aukaverkun | **Tíðniflokkur** | **Öll stig (%)** | **3.-4. stigs (%)** |
| **Efnaskipti og næring** |
| Blóðalbúmínlækkun\* (sjá kafla 5.1) | Mjög algengar | 31 | 2† |
| Minnkuð matarlyst | 16 | 0,5† |
| Blóðkalsíumlækkun | 10 | 0,3† |
| Blóðkalíumlækkun | Algengar | 9 | 2 |
| Blóðmagnesíumlækkun | 8 | 0 |
| **Taugakerfi** |
| Sundl\* | Mjög algengar | 13 | 0,3† |
| **Augu** |
| Sjónskerðing\* | Algengar | 3 | 0 |
| Vöxtur augnhára\* | 1 | 0 |
| Aðrir augnkvillar\* | 6 | 0 |
| Glærubólga | Sjaldgæfar | 0,5 | 0 |
| Æðahjúpsbólga | 0,3 | 0 |
| **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti** |
| Millivefslungnasjúkdómur\* | Algengar | 3 | 0,5† |
| **Meltingarfæri** |
| Niðurgangur | Mjög algengar | 11 | 2† |
| Munnbólga\* | 24 | 0,5† |
| Ógleði | 23 | 0,5† |
| Hægðatregða | 23 | 0 |
| Uppköst | 12 | 0,5† |
| Kviðverkir\* | Algengar | 9 | 0,8† |
| Gyllinæð | 3,7 | 0 |
| **Lifur og gall** |
| Aukning alanín amínótransferasa | Mjög algengar | 15 | 2 |
| Aukning aspartat amínótransferasa | 13 | 1 |
| Aukning alkalísks fosfatasa í blóði | 12 | 0,5† |
| **Húð og undirhúð** |
| Útbrot\* | Mjög algengar | 76 | 3† |
| Eiturhrif á neglur\* | 47 | 2† |
| Þurr húð\* | 19 | 0 |
| Kláði | 18 | 0 |
| Húðþekjudrepslos | Sjaldgæfar | 0,3 | 0,3† |
| **Stoðkerfi og bandvefur** |
| Vöðvaverkir | Mjög algengar | 11 | 0,3† |
| **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað** |
| Bjúgur\* | Mjög algengar | 26 | 0,8† |
| Þreyta\* | 26 | 0,8† |
| Hiti | 11 | 0 |
| **Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar** |
| Innrennslistengd viðbrögð | Mjög algengar | 67 | 2 |
| \* Flokkuð hugtök† Aðeins 3. stigs tilvik |

*Rybrevant ásamt lazertinibi*

Í heildina var öryggi Rybrevant til notkunar undir húð í samræmi við staðfest öryggi Rybrevant til notkunar í bláæð, lægri tíðni viðbragða tengdra lyfjagjöf og bláæðasegaeks kom fram við gjöf undir húð samanborið við gjöf í bláæð.

Í gagnamengi fyrir Rybrevant (til notkunar í bláæð eða undir húð) ásamt lazertinibi (N = 752) voru algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er (≥20% sjúklinga) útbrot (87%), eiturverkun á neglur (67%), blóðalbúmínlækkun (48%), eiturverkun á lifur (43%), munnbólga (43%), bjúgur (42%), þreyta (35%), náladofi (29%), hægðatregða (26%), niðurgangur (26%), húðþurrkur (25%), minnkuð matarlyst (24%), ógleði (24%) og kláði (23%).

Munur sem skiptir máli klínískt á gjöf í bláæð og gjöf undir húð samhliða lazertinibi kom fram á viðbrögðum tengdum lyfjagjöf (63% við gjöf í bláæð og 14% við gjöf undir húð) og bláæðasegarek (37% við gjöf í bláæð og 11% við gjöf undir húð).

Greint var frá alvarlegu aukaverkunum hjá 14% sjúklinga sem fengu Rybrevant til notkunar undir húð ásamt lazertinibi, m.a. millivefslungnasjúkdómi (4,2%), bláæðasegareki (2,7%), eiturverkun á lifur (2,1%) og þreytu (1,5%). Sjö prósent sjúklinga hættu notkun Rybrevant með gjöf undir húð vegna aukaverkana. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Rybrevant til notkunar undir húð ásamt lazertinibi voru algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er (≥1% sjúklinga) sem urðu til þess að notkun Rybrevant með gjöf undir húð var hætt millivefslungnasjúkdómur (3,6%) og útbrot (1,5%).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir Rybrevant (til notkunar í bláæð eða undir húð) við gjöf ásamt lazertinibi eru teknar saman í töflu 5.

Upplýsingarnar um öryggi hér á eftir endurspegla útsetningu fyrir Rybrevant (til notkunar í bláæð eða undir húð) ásamt lazertinibi hjá 752 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum, þ. á m. 421 sjúklingur í MARIPOSA, 125 sjúklingar í PALOMA‑2 hóp 1 og 6 og 206 sjúklingar í PALOMA‑3 hópnum sem fékk gjöf undir húð. Sjúklingar fengu Rybrevant (til notkunar í bláæð eða undir húð) þar til sjúkdómurinn ágerðist eða eiturverkanir urðu óviðunandi. Miðgildi meðferðarlengdar með amivantamabi bæði með gjöf í bláæð og undir húð var 9,9 mánuðir (á bilinu: 0,1 til 31,4 mánuðir). Miðgildi meðferðarlengdar með gjöf undir húð var 5,7 mánuðir (á bilinu: 0,1 til 13,2 mánuðir) en miðgildi meðferðarlengdar með gjöf í bláæð var 18,5 mánuðir (á bilinu: 0,2 til 31,4 mánuðir).

Aukaverkanir sem fram komu við klínískar rannsóknir eru taldar upp hér fyrir neðan eftir tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

|  |
| --- |
| **Tafla 5: Aukaverkanir Rybrevant (til notkunar í bláæð eða undir húð) við gjöf ásamt lazertinibi (N = 752)** |
| **Líffæraflokkur**Aukaverkun | **Tíðni** | **Öll stig (%)** | **3.-4. stig (%)** |
| **Efnaskipti og næring** |
| Blóðalbúmínlækkun\* | Mjög algengar | 48 | 4,5 |
| Minnkuð matarlyst | 24 | 0,8 |
| Blóðkalsíumlækkun | 19 | 1,2 |
| Blóðkalíumlækkun | 13 | 2,7 |
| Blóðmagnesíumlækkun | Algengar | 6 | 0 |
| **Taugakerfi** |
| Náladofi\*, a | Mjög algengar | 29 | 1,3 |
| Sundl\* | 12 | 0 |
| **Augu** |
| Aðrir augnkvillar\* | Mjög algengar | 19 | 0,5 |
| Sjónskerðing\* | Algengar | 3,6 | 0 |
| Glærubólga | 1,7 | 0,3 |
| Aukinn vöxtur augnhára\* | 1,7 | 0 |
| **Æðar** |
| Bláæðasegarek |
| Amivantamab í bláæð\*, b | Mjög algengar | 37 | 11 |
| Amivantamab undir húð\*, c | Mjög algengar | 11 | 0,9 |
| **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti** |
| Millivefslungnasjúkdómur\* | Algengar | 3,6 | 1,7 |
| **Meltingarfæri** |
| Munnbólga\* | Mjög algengar | 43 | 2,0 |
| Hægðatregða | 26 | 0 |
| Niðurgangur | 26 | 1,7 |
| Ógleði | 24 | 0,8 |
| Uppköst | 15 | 0,5 |
| Kviðverkur\* | 10 | 0,1 |
| Gyllinæð | Algengar | 8 | 0,1 |
| **Lifur og gall** |
| Eiturverkun á lifur\* | Mjög algengar | 43 | 7 |
| **Húð og undirhúð** |
| Útbrot\* | Mjög algengar | 87 | 23 |
| Eiturverkun á neglur\* | 67 | 8 |
| Húðþurrkur\* | 25 | 0,7 |
| Kláði | 23 | 0,3 |
| Handa- og fótaheilkenni | Algengar | 3,9 | 0,1 |
| Ofsakláði | 1,6 | 0 |
| **Stoðkerfi og bandvefur** |
| Vöðvaverkir | Mjög algengar | 15 | 0,5 |
| Vöðvakrampar | 13 | 0,4 |
| **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað** |
| Bjúgur\* | Mjög algengar | 42 | 2,7 |
| Þreyta\* | 35 | 3,5 |
| Hiti | 11 | 0 |
| Viðrögð á stungustað\*, c, d | Algengar | 8 | 0 |
| **Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar** |
| Innrennslistengd viðbrögð‑/viðbrögð tengd lyfjagjöf |
| Amivantamab í bláæðb, e | Mjög algengar | 63 | 6 |
| Amivantamab undir húðc, f | Mjög algengar | 14 | 0,3 |
| \* Safnheiti.a Metið sem aukaverkun lazertinibs eingöngu.b Tíðni samkvæmt rannsókn á gjöf amivantamabs bláæð eingöngu (MARIPOSA [N = 421]).c Tíðni samkvæmt rannsóknum á gjöf amivantamabs undir húð eingöngu (PALOMA‑2 hópur 1 og 6 [N = 125] og PALOMA‑3 hópur sem fékk gjöf undir húð [N = 206]).d Viðbrögð á stungustað eru staðbundin teikn og einkenni í tengslum við gjöf undir húð.e Innrennslistengd viðbrögð eru altæk teikn og einkenni í tengslum við innrennsli amivantamabs í bláæð.f Viðbrögð tengd lyfjagjöf eru altæk teikn og einkenni í tengslum við gjöf amivantamabs undir húð. |

Lýsing á völdum aukaverkunum

*Viðbrögð tengd lyfjagjöf*

Í heildina komu viðbrögð tengd lyfjagjöf fram hjá 14% sjúklinga sem fengu meðferð með Rybrevant til notkunar undir húð ásamt lazertinibi. Í PALOMA‑3 var greint frá viðbrögðum tengdum lyfjagjöf hjá 13% sjúklinga sem fengu meðferð með Rybrevant undir húð ásamt lazertinibi samanborið við 66% sem fengu meðferð með Rybrevant til notkunar í bláæð ásamt lazertinibi. Algengustu teikn og einkenni viðbragða tengdra lyfjagjöf voru m.a. mæði, hörundsroði, hiti, kuldahrollur, ógleði og óþægindi fyrir brjósti. Miðgildi tíma þar til fyrstu viðbrögð tengd lyfjagjöf komu fram var 2,1 klst. (á bilinu: 0,0 til 176,5 klst.). Flest tilvik viðbragða tengdra lyfjagjöf (98%) voru 1. eða 2. stigs.

*Viðbrögð á stungustað*

Viðbrögð á stungustað komu fram hjá 8% sjúklinga sem fengu meðferð með Rybrevant til notkunar undir húð ásamt lazertinibi. Öll tilvik viðbragða á stungutað voru 1. eða 2. stigs. Algengustu einkenni viðbragða á stungustað voru hörundsroði.

*Millivefslungnasjúkdómur*

Tilkynnt var um millivefslungnasjúkdóm eða aukaverkanir sem svipar til millivefslungnasjúkdóms í tengslum við notkun amivantamabs sem og annarra EGFR-hemla. Greint var frá millivefslungna­sjúkdómi hjá 3,6% sjúklinga sem fengu meðferð með Rybrevant (til notkunar í bláæð eða undir húð) ásamt lazertinibi, þ. á m. 2 (0,3%) sjúklingum sem fengu banvæn viðbrögð. Sjúklingar með sögu um millivefslungnasjúkdóm, m.a. millivefslungnasjúkdóm af völdum lyfja, lungnabólgu af völdum geislunar, voru útilokaðir frá PALOMA‑2 og PALOMA‑3.

*Bláæðasegarek við notkun samhliða lazertinibi*

Greint var frá bláæðasegareki, þ. á m. djúpbláæðarstorku og og lungnasegareki hjá 11% sjúklinga sem fengu Rybrevant til notkunar undir húð ásamt lazertinibi í PALOMA‑2 og PALOMA‑3. Flest tilvikin voru 1. eða 2. stigs og 3. stigs tilvik komu fram hjá 3 (0,9%) sjúklingum. Til viðbótar fengu 269 (81%) af þessum 331 sjúklingi sem fékk Rybrevant undir húð forvarnarmeðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun eða heparín með lítinn sameindarþunga fyrstu fjóra mánuði rannsóknar­meðferðarinnar. Í PALOMA‑3 var tíðni bláæðasegareks 9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Rybrevant til notkunar undir húð ásamt lazertinibi, samanborið við 13% við gjöf Rybrevant í bláæð ásamt lazertinibi og notkun fyrirbyggjandi segavarnarlyfja var svipuð í báðum meðferðar­hópunum (80% í hópnum sem fékk gjöf undir húð og 81% í hópnum sem fékk gjöf í bláæð). Hjá sjúklingum sen fengu ekki forvarnarmeðferð með segavarnarlyfjum var heildartíðni bláæðasegareks 17% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Rybrevant til notkunar undir húð ásamt lazertinibi, þar sem öll tilvik bláæðasegareks voru 1.- 2. stigs og alvarleg tilvik bláæðasegareks komu fram hjá 4,8% þessara sjúklinga samanborið við heildartíðni sem var 23% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Rybrevant til notkunar í bláæð ásamt lazertinibi þar sem 3. stigs bláæðasegarek kom fram hjá 10% og alvarleg tilvik bláæðasegareks komu fram hjá 8% þessara sjúklinga.

*Viðbrögð á húð og nöglum*

Útbrot (þ.m.t. örtulík húðbólga), kláði og húðþurrkur kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Rybrevant (til notkunar í bláæð eða undir húð) ásamt lazertinibi. Útbrot komu fram hjá 87% sjúklinga, sem varð til þess að meðferð með Rybrevant var hætt hjá 0,7% sjúklinga. Flest tilvikin voru 1. eða 2. stigs, 3. stigs viðbrögð komu fram hjá 23% og og 4. stigs hjá 0,1% sjúklinga.

*Augnkvillar*

Augnkvillar þ.m.t. glærubólga (1,7%) komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Rybrevant (í bláæð eða undir húð). Aðrar tilkynntar aukaverkanir voru m.a. vöxtur augnhára, sjónskerðing og aðrir augnkvillar.

Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir*

Takmarkaðar klínískar upplýsingar eru til um notkun amivantamabs hjá sjúklingum 75 ára og eldri (sjá kafla 5.1). Enginn heildarmunur á öryggi kom fram hjá sjúklingum ≥ 65 ára og sjúklingum < 65 ára.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Ofskömmtun**

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun Rybrevant til notkunar undir húð og ekkert þekkt mótefni við ofskömmtun er þekkt. Enginn hámarksskammtur sem þoldist var ákvarðaður í klínískri rannsókn þar sem sjúklingar fengu allt að 2.100 mg í bláæð. Ekkert þekkt mótefni er til gegn ofskömmtun amivantamabs. Ef ofskömmtun á sér stað skal hætta meðferð með Rybrevant og fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og hefja almennar stuðningsaðgerðir samstundis þar til dregið hefur úr klínískum eiturverkunum eða þær horfið.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FX18.

Rybrevant til notkunar undir húð inniheldur raðbrigða manna hýalúroníðasa (rHuPH20). rHuPH20 verkar staðbundið og tímabundið og brýtur niður hýalúronsýru (náttúrulegt glýkóamínóglýkan sem er til staðar í líkamanum) í utanfrumuefni undirhúðar með því að kljúfa tengi tveggja sykra (N‑asetýlglúkósamín og glúkuronsýra), sem mynda hýalúronsýru.

Verkunarháttur

Amivantamab er IgG1 mannamótefni með litlum fúkósa, tvísértækt gegn EGFR og MET með virkni sem stjórnast af ónæmisfrumum og ræðst á æxli með virkjandi stökkbreytingar í EGFR á borð við úrfellingar í táknröð 19, L858R útskiptingar í táknröð 21 og innskotsstökkbreytingar í táknröð 20. Amivantamab binst utanfrumuhneppum EGFR og MET.

Amivantamab truflar boðvirkni EGFR og MET með því að hamla tengingu bindla og auka niðurbrot EGFR og MET og kemur þannig í veg fyrir vöxt og þróun æxlis. Tilvist EGFR og MET á yfirborði æxlisfrumna gerir ónæmisverkfrumum (immune effector cells) eins og NK-frumum (natural killer cells) og stórátfrumum einnig kleift að ná til þeirra og eyða þeim í gegnum mótefnaháð frumumiðlað dráp (antibody‑dependent cellular cytotoxicity) og flutning yfirborðssameinda milli frumna (trogocytosis), í sömu röð.

Lyfhrif

Eftir fyrsta fulla skammt af Rybrevant til notkunar undir húð dró verulega úr meðalþéttni EGFR og MET í sermi sem var viðvarandi allan meðferðartímann við alla skammta sem voru rannsakaðir.

*Albúmín*

Rybrevant til notkunar undir húð dró úr þéttni albúmíns í sermi vegna lyfhrifa af völdum MET hömlunar, yfirleitt á fyrstu 8 vikunum (sjá kafla 4.8), eftir það varð þéttni albúmíns stöðug það sem eftir var meðferðar með amivantamabi.

Klínísk reynsla af Rybrevant til notkunar undir húð

Verkun Rybrevant til notkunar undir húð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með stökkbreytingar í EGFR, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum byggist á að ná lyfjahvarfaútsetningu sem er ekki lakari en með gjöf amivantamabs í bláæð í PALOMA‑3 rannsókninni sem gerð er til að sýna að verkun sé ekki lakari (sjá kafla 5.2). Í rannsókninni var sýnt fram á að verkun amivantamabs með gjöf undir húð ásamt lazertinibi væri ekki lakari en verkun amivantamabs með gjöf í bláæð ásamt lazertinibi hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með stökkbreytingar í EGFR, staðbundið langt gengið þegar sjúkdómurinn hefur ágerst meðan á krabbameinslyfjameðferð með osimertinibi eða platínu stóð eða að henni lokinni.

Klínísk reynsla af Rybrevant til notkunar í bláæð

*Áður ómeðhöndlað langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með stökkbreytingar í EGFR með úrfellingar í táknröð 19 eða L858R útskiptingar í táknröð 21 (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) er slembuð, opin, fjölsetra 3. stigs rannsókn með virkum samanburði þar sem lagt var mat á verkun og öryggi Rybrevant til notkunar í bláæð ásamt lazertinibi samanborið við osimertinib eitt og sér sem fyrstavalsmeðferð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem er EGFR‑stökkbreytt, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum, ekki móttækilegt fyrir læknandi meðferð. Nauðsynlegt var að sýni frá sjúklingum væri með aðra af tveimur algengum EGFR‑stökkbreytingum (stökkbreytingarnar úrfelling í táknröð 19 eða útskipting í táknröð 21 L858R) samkvæmt svæðisbundinni greiningu. Æxlisvefur (94%) og/eða plasmasýni (6%) úr öllum sjúklingum voru prófuð svæðisbundið til að ákvarða stöðu EGFR‑stökkbreytinganna úrfellingar í táknröð 19 og/eða útskiptingu í táknröð 21 L858R með keðjumögnun (PCR) hjá 65% og háhraðaraðgreiningu (NGS) hjá 35% sjúklinga.

Alls var 1.074 sjúklingum slembiraðað (2:2:1) og fengu Rybrevant til notkunar í bláæð ásamt lazertinibi, osimertinib einlyfjameðferð eða lazertinib einlyfjameðferð þar til sjúkdómurinn ágerðist eða eiturverkanir urðu óviðunandi. Rybrevant 1.050 mg til notkunar í bláæð var gefið (sjúklingum < 80 kg) eða 1.400 mg (sjúklingum ≥ 80 kg) einu sinni í viku í 4 vikur, síðan á 2 vikna fresti, byrjað var í viku 5. Lazertinib 240 mg var gefið með inntöku einu sinni á dag. Osimertinib var gefið í skammtinum 80 mg til inntöku einu sinni á dag. Slembiröðun var lagskipt eftir gerð EGFR‑stökkbreytingar (stökkbreytingarnar úrfelling í táknröð 19 eða útskipting í táknröð 21 L858R), kynþætti (asískur eða annar kynþáttur) og sögu um meinvörp í heila (já eða nei).

Jafnvægi var á meðferðarhópunum með tilliti til lýðfræðilegra þátta og sjúkdómseinkenna við upphaf. Miðgildi aldurs var 63 ár (á bilinu: 25–88), 45% sjúklinga voru ≥ 65 ára; 62% voru konur og 59% asískir og 38% hvítir. ECOG‑færniskor (Baseline Eastern Cooperative Oncology) var 0 (34%) eða 1 (66%); 69% höfðu aldrei reykt; 41% höfðu verið með meinvörp í heila og 90% voru með 4. stigs krabbamein við greiningu. Með tilliti til stöðu EGFR‑stökkbreytingar voru 60% með stökkbreytinguna úrfellingu í táknröð 19 og 40% voru með stökkbreytinguna útskiptingu í táknröð 21 L858R.

Með Rybrevant til notkunar í bláæð ásamt lazertinibi var sýnt fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar (PFS) samkvæmt BICR‑mati.

Miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 31 mánuður og uppfært hættuhlutfall heildarlifunar var 0,77 (95% CI: 0,61; 0,96; p=0,0185). Þetta var ekki tölfræðilega marktækt þegar það er borið saman við 2‑hliða marktökustig sem eru 0,00001.

|  |
| --- |
| **Tafla 6: Niðurstöður verkunar í MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant til notkunar í bláæð+ lazertinib****(N=429)** | **Osimertinib****(N=429)** |
| **Lifun án sjúkdómsversnunar (PFS)a** |
| Fjöldi tilvika | 192 (45%)  | 252 (59%) |
| Miðgildi, mánuðir (95% CI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| Hættuhlutfall (95% CI); p‑gildi | 0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002 |
| **Heildarlifun (OS)** |
| Fjöldi tilvika | 142 (33%) | 177 (41%) |
| Miðgildi, mánuðir (95% CI) | NE (NE; NE) | 37,3 (32,5; NE) |
| Hættuhlutfall (95% CI); p‑valueb  | 0,77 (0,61; 0,96); p=0,0185 |
| **Hlutlæg svörunartíðni (ORR)a,c**  |
| ORR% (95% CI) | 80% (76%; 84%) | 77% (72%; 81%) |
| **Lengd svörunar (DOR)a,c** |
| Miðgildi, mánuðir (95% CI) | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = blinduð, óháð miðlæg skoðun; CI = öryggisbil; NE = ekki metanlegt.PFS niðurstöður eru frá lokadegi gagnaöflunar 11. ágúst 2023 og miðgildi eftirfylgni er 22,0 mánuðir. OS, ORR, DOR, niðurstöður eru frá lokadegi gagnaöflunar 13. maí 2024 með miðgildi eftirfylgni 31,3 mánuðir.a BICR samkvæmt RECIST v1.1.b P-gildið er borið saman við 2‑hliða marktökustig sem er 0,00001. Þannig að niðurstöður fyrir heildarlifun eru ekki tölfræðilega marktækar samkvæmt seinustu milligreiningu.c Samkvæmt sjúklingum með staðfesta svörun. |

**Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem hafa ekki fengið meðferð áður, samkvæmt BICR‑mati**



**Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem hafa ekki fengið meðferð áður**



Niðurstöður fyrirframskilgreindra greininga fyrir ORR og DOR innan höfuðkúpu samkvæmt BICR hjá undirhópi sjúklinga með meinsemdir innan höfuðkúpu við upphaf, fyrir samsetninguna Rybrevant til notkunar í bláæð og lazertinib, var sýnt fram á svipað ORR innan höfuðkúpu og viðmiðunarhópurinn. Samkvæmt meðferðaráætlun fengu allir sjúklingarnir í MARIPOSA röð segulómskoðana til að meta svörun innan höfuðkúpu og lengd svörunar. Niðurstöðurnar eru teknar saman í töflu 7.

|  |
| --- |
| **Tafla 7: ORR og DOR innan höfuðkúpu samkvæmt BICR metið hjá einstaklingum með meinsemdir innan höfuðkúpu við upphaf - MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant til notkunar í bláæð + lazertinib****(N=180)** | **Osimertinib****(N=186)** |
| **Mat á svörun æxlis innan höfuðkúpu** |
| ORR (CR+PR) innan höfuðkúpu,% (95% CI) | 77%(70%; 83%) | 77%(70%; 82%) |
| Full svörun | 63% | 59% |
| **DOR innan höfuðkúpu** |
| Fjöldi svarenda | 139 | 144 |
| Miðgildi, mánuðir (95% CI) | NE (21,4; NE) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| CI = öryggisbil;NE = ekki metanlegtNiðurstöður fyrir ORR og DOR eru frá lokadegi gagnaöflunar 13. maí 2024 með miðgildi eftirfylgni 31,3 mánuður. |

*Áður meðhöndlað lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með innskotsstökkbreytingar í táknröð 20 (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS er fjölsetra, opin, fjölhópa klínísk rannsókn þar sem lagt var mat á öryggi og verkun Rybrevant til notkunar í bláæð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum. Verkun var metin hjá 114 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum sem höfðu innskotsstökkbreytingar í táknröð 20 í EGFR og sjúkdómurinn hafði versnað við eða eftir krabbameinslyfjameðferð sem byggir á platínu og þar sem miðgildi eftirfylgni var 12,5 mánuðir. Sýni úr æxlisvef (93%) og/eða plasma (10%) hjá öllum sjúklingunum voru rannsökuð á viðkomandi stað til að greina stöðu innskots­stökkbreytingar í táknröð 20 í EGFR með því að nota háhraða­raðgreiningu (next generation sequencing) hjá 46% sjúklinga og/eða keðjufjölliðun DNA (polymerase chain reaction) hjá 41% sjúklinga. Hjá 4% sjúklinga voru greiningaraðferðir ekki tilgreindar. Sjúklingar með ómeðhöndluð meinvörp í heila eða sögu um millivefslungnasjúkdóm sem krafðist langvarandi sterameðferðar eða meðferðar með öðrum ónæmisbælandi lyfjum á síðastliðnum 2 árum komu ekki til greina fyrir rannsóknina. Rybrevant 1.050 mg til notkunar í bláæð var gefið sjúklingum < 80 kg eða 1.400 mg sjúklingum ≥ 80 kg einu sinni í viku í 4 vikur og síðan á 2 vikna fresti frá og með viku 5 þar til klínískur ávinningur var ekki lengur fyrir hendi eða eiturverkanir voru óviðunandi. Aðalendapunktur verkunar var heildarsvörunartíðni metin af rannsakanda, skilgreind sem full svörun eða hlutasvörun byggt á RECIST v1.1. Þar að auki var aðalendapunkturinn metinn með blindu sjálfstæðu miðlægu mati (BICR). Aukaendapunktar verkunar voru meðal annars lengd svörunar.

Miðgildi aldurs var 62 (bil: 36‑84) ár, þar sem 41% sjúklinga voru ≥ 65 ára; 61% voru konur og 52% voru af asískum uppruna og 37% voru af hvítum kynþætti. Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 2 (bil: 1 til 7 meðferðir). Við upphaf höfðu 29% ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færniskor 0 og 70% höfðu ECOG færniskor 1; 57% höfðu aldrei reykt; 100% höfðu IV. stigs krabbamein og 25% höfðu áður fengið meðferð vegna meinvarpa í heila. Innskot í táknröð 20 fundust við 8 mismunandi leifar (residues). Algengustu leifarnar voru A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) og N771 (11%).

Verkunarniðurstöður eru teknar saman í töflu 8.

|  |
| --- |
| **Tafla 8: Verkunarniðurstöður úr CHRYSALIS** |
|  | **Mat rannsakanda****(N=114)** |
| **Heildarsvörunartíðnia, b** (95% CI) | 37% (28%; 46%) |
| Full svörun | 0% |
| Hlutasvörun | 37% |
| **Lengd svörunar** |
| Miðgildic (95% CI), mánuðir | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Sjúklingar með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir | 64% |
| CI = Öryggisbila Staðfest svörunb Niðurstöður fyrir heildarsvörunartíðni og lengd svörunar samkvæmt mati rannsakanda voru í samræmi við það sem kom fram í BICR mati. Heildarsvörunartíðni samkvæmt BICR mati var 43% (34%; 53%), með 3% fulla svörun og 40% hlutasvörun. Miðgildi lengdar svörunar samkvæmt BICR mati var 10,8 mánuðir (95% CI: 6,9; 15,0) og sjúklingar með lengd svörunar ≥ 6 mánuði samkvæmt BICR mati voru 55%.c Byggt á Kaplan-Meier mati. |

Virkni gegn æxli kom fram í þeim undirtegundum stökkbreytinga sem rannsakaðar voru.

Ónæmissvörun

Lyfjamótefni komu sjaldan fram eftir meðferð með Rybrevant til notkunar undir húð. Engar vísbendingar voru um áhrif lyfjamótefna á lyfjahvörf, verkun eða öryggi. Hjá 389 þátttakendum sem fengu Rybrevant undir húð sem einlyfjameðferð eða sem hluta af samsettri meðferð voru 37 þátttakendur (10%) jákvæðir fyrir mótefnum gegn rHuPH20, sem komu fram við meðferðina. Ónæmissvörun gagnvart rHuPH20 sem kom fram hjá þessum þátttakendum hafði ekki áhrif á lyfjahvörf amivantamabs.

Aldraðir

Enginn heildarmunur á verkun kom fram hjá sjúklingum ≥ 65 ára og sjúklingum < 65 ára.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Rybrevant hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (sjá kafla 4.2 um notkun handa börnum).

**5.2 Lyfjahvörf**

Frásog

Eftir gjöf undir húð er margfeldismeðaltal (%CV) fyrir aðgengi amivantamabs 66,6% (14,9%) þar sem miðgildi tíma þar til hámarksþéttni er náð er 3 dagar samkvæmt einstaklingsbundnu mati á lyfjahvarfa­breytum amivantamabs hjá þátttakendum sem fá gjöf undir húð í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Við gjöf undir húð á 2 vikna fresti var margfeldismeðaltal (%CV) fyrir hámarkslággildi amivantamabs eftir 4. vikulega skammtinn 335 míkróg/ml (32,7%). Meðalgildi AUC1vika jókst 3,5‑falt frá fyrsta skammti fram að lotu 2, degi 1. Hámarkslággildi amivantamabs eftir gjöf undir húð við einlyfjameðferð og ásamt lazertinibi kemur yfirleitt fram í lok vikulegrar skömmtunar (lota 2, dagur 1). Þéttni amivantamabs við jafnvægi er náð u.þ.b. í viku 13. Margfeldismeðaltal (%CV) fyrir lággildi amivantamabs við jafnvægi í lotu 4 á degi 1 var 206 míkróg/ml (39,1%).

Tafla 9 sýnir margfeldismeðaltal (%CV) fyrir hámarkslággildi (lota 2 dagur 1 Clággildi) og flatarmál undir þéttni-tímaferli (AUCdagur 1-15) í lotu 2 eftir ráðlagðan skammt amivantamabs með gjöf undir húð og í bláæð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Endapunktar lyfjahvarfanna voru grundvöllur þess að sýna fram á að verkun var ekki lakari sem styður brúun lyfjagjafar í bláæð og undir húð.

|  |
| --- |
| **Tafla 9: Samantekt á lyfjahvarfabreytum amivantamabs í sermi hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (PALOMA-3 rannsókn)** |
| **Breytur** | **Rybrevant til notkunar undir húð****1.600 mg****(2.240 mg fyrir líkamsþyngd ≥ 80 kg)** | **Rybrevant til notkunar í bláæð****1.050 mg****(1.400 mg fyrir líkamsþyngd ≥ 80 kg)** |
| **Margfeldismeðaltal (%CV)** |
| Lota 2, dagur 1 Clággildi (míkróg/ml) | 335 (32,7%) | 293 (31,7%) |
| Lota 2 AUC(dagur 1-15) (míkróg/ml) | 135.861 (30,7%) | 131.704 (24,0%) |

Dreifing

Byggt á einstaklingsbundnu mati á lyfjahvarfabreytum amivantamabs hjá þátttakendum sem fengu gjöf undir húð í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var margfeldismeðaltal (%CV) heildardreifingar­rúmmáls amivantamabs 5,69 l (23,8%) eftir gjöf undir húð.

Brotthvarf

Byggt á einstaklingsbundnu mati á lyfjahvarfabreytum amivantamabs hjá þátttakendum sem fengu gjöf undir húð í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er áætlað margfeldismeðaltal (% CV) fyrir línulega úthreinsun 0,224 l/dag (26,0%) og tengdur lokahelmingunartími var 18,8 dagar (34,3%).

Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir*

Engin klínísk mikilvæg áhrif voru á lyfjahvörf amivantamabs sem tengist aldri (21‑88 ár).

*Skert nýrnastarfsemi*

Engin klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf amivantamabs komu fram hjá sjúklingum með vægt skerta (60 ≤ kreatínínúthreinsun [CrCl] < 90 ml/mín.), meðalskerta (29 ≤ CrCl < 60 ml/mín.) eða verulega skerta (15 ≤ CrCl < 29 ml/mín.) nýrnastarfsemi. Upplýsingar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eru takmarkaðar (n=1), en ekkert bendir til þess að nauðsynlegt sé að aðlaga skammta hjá þessum sjúklingum. Áhrif á nýrnasjúkdóm á lokastigi (CrCl < 15 ml/mín.) á lyfjahvörf amivantamabs eru ekki þekkt.

*Skert lifrarstarfsemi*

Ólíklegt er að breytingar á lifrarstarfsemi hafi áhrif á brotthvarf amivantamabs þar sem IgG1 sameindir eins og amivantamab umbrotna ekki í lifur.

Engin klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf amivantamabs komu fram við vægt skerta [(heildarbilirúbín ≤ ULN (efri mörk eðlilegra gilda) og ASAT > ULN) eða (ULN < heildarbilirúbín ≤ 1,5 x ULN)] eða meðalskerta (1,5×ULN < heildarbilirúbín ≤ 3×ULN og hvaða ASAT sem er) lifrarstarfsemi. Upplýsingar hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi eru takmarkaðar (n=1), en ekkert bendir til að nauðsynlegt sé að aðlaga skammta hjá þessum sjúklingum. Áhrif verulega skertrar (heildarbilirúbín > 3 x ULN) lifrarstarfsemi á lyfjahvörf amivantamabs eru ekki þekkt.

*Börn*

Lyfjahvörf amivantamabs hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að meta krabbameinsvaldandi áhrif amivantamabs. Hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum henta yfirleitt ekki fyrir líffræðileg lyf þar sem stór prótein geta ekki dreifst í frumur og geta ekki víxlverkað við DNA og litninga.

Eiturverkun á æxlun

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif á æxlun og fósturþroska, hins vegar kann amivantamab að valda fósturskaða eða þroskafrávikum byggt á verkunarhætti lyfsins. Greint hefur verið frá í heimildum að minnkun, brotthvarf eða truflun á EGFR boðum hjá fósturvísi/fóstri eða móður getur komið í veg fyrir hreiðrun, valdið fósturvísis-/fósturláti á ýmsum stigum meðgöngu (vegna áhrifa á fylgjuþroska), valdið þroskafrávikum í mörgum líffærum eða snemmkomnum dauða eftirlifandi fóstra. Jafnframt olli útrýming MET eða bindils þess, HGF (vaxtarþáttur lifrarfrumna), dauða fósturvísis vegna verulegra galla í fylgjuþroska og fram komu gallar í vöðvaþroska fóstra í fjölda líffæra. Þekkt er að manna IgG1 fari yfir fylgju. Þar af leiðandi getur amivantamab hugsanlega borist frá móður til fósturs.

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

Raðbrigða manna hýalúróníðasi (rHuPH20)

EDTA dínatríum salt díhýdrat

Ísedik

L-metíónín

Pólýsorbat 80 (E433)

Natríumasetat tríhýdrat

Súkrósi

Vatn fyrir stungulyf

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

**6.3 Geymsluþol**

Óopnað hettuglas

2 ár

Tilbúin sprauta

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í allt að 24 klst. við 2°C til 8°C og síðan í allt að 24 klst. við 15°C til 30°C. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax, nema aðferð við undirbúning skammta útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími við notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir undirbúning sprautunnar, sjá kafla 6.3.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

10 ml lausn í hettuglasi úr gleri af gerð 1 með loki úr teygjanlegri fjölliðu og álinnsigli með smelluloki, sem inniheldur 1.600 mg af amivantamabi. Pakkning með 1 hettuglasi.

14 ml lausn í hettuglasi úr gleri af gerð 1 með loki úr teygjanlegri fjölliðu og álinnsigli með smelluloki, sem inniheldur 2.240 mg af amivantamabi. Pakkning með 1 hettuglasi.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Rybrevant til notkunar undir húð er einnota og tilbúið til notkunar.

Stungulyf, lausn á að undirbúa með smitgát samkvæmt eftirfarandi:

Undirbúningur

* Ákvarðið réttan skammt og þann fjölda hettuglasa af Rybrevant til notkunar undir húð sem þörf er á miðað við þyngd sjúklings við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.2).
* Sjúklingar < 80 kg fá 1.600 mg og sjúklingar ≥ 80 kg fá 2.240 mg vikulega frá viku 1 til 4 og síðan á 2 vikna fresti frá og með viku 5.
* Takið hettuglas með Rybrevant til notkunar undir húð úr kæli (2°C til 8°C).
* Gangið úr skugga um að Rybrevant lausnin sé litlaus eða fölgul. Notið ekki ef ógagnsæjar agnir, óeðlilegur litur eða sýnilegar agnir eru til staðar.
* Látið Rybrevant til notkunar undir húð ná stofuhita (15°C til 30°C) í a.m.k. 15 mínútur. Ekki má hita Rybrevant til notkunar undir húð á neinn annan hátt. Má ekki hrista.
* Dragið upp nauðsynlegt magn af Rybrevant til notkunar undir húð úr hettuglasinu með sprautu í hæfilegri stærð með flutningsnál. Minni kraft þarf þegar litlar sprautur eru notaðar við undirbúning og gjöf.
* Rybrevant til notkunar undir húð er samrýmanlegt við nálar úr ryðfríu stáli, sprautur úr pólýprópýleni, pólýkarbónati og innrennslissett fyrir notkun undir húð úr pólývínýlklóríði. Einnig má nota natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til að skola innrennslissettið ef þarf.
* Skiptið flutningsnálinni út fyrir viðeigandi fylgihlut fyrir flutning eða gjöf. Ráðlagt er að nota 21G til 23G nál eða innrennslissett til að tryggja auðvelda gjöf.

Geymsla tilbúinnar sprautu

Tilbúna sprautu á að gefa tafarlaust. Ef ekki er hægt að gefa lyfið tafarlaust má geyma tilbúna sprautu í kæli við 2°C til 8°C í allt að 24 klst., síðan við stofuhita sem nemur 15°C til 30°C í allt að 24 klst. Tilbúnu sprautunni á að farga ef hún hefur verið geymd lengur en í 24 klst. í kæli eða við stofuhita. Eftir geymslu í kæli á lausnin að ná stofuhita fyrir gjöf.

Förgun

Lyfið er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1594/002

EU/1/21/1594/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. desember 2021.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. september 2023.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**VIÐAUKI II**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Janssen Sciences Ireland UC

Barnahely

Ringaskiddy, Co. Cork

Írland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá Viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

* **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

* **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

* Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
* Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**

**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Rybrevant 350 mg innrennslisþykkni, lausn

amivantamab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert 7 ml hettuglas inniheldur 350 mg amivantamab (50 mg/ml).

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: etýlendíamíntetraediksýra (EDTA), L‑histidín, L‑histidín hýdróklóríð einhýdrat, L‑metíónín, pólýsorbat 80, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Má ekki hrista.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1594/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Rybrevant 350 mg sæft þykkni

amivantamab

i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

7 ml

**6. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Rybrevant 1.600 mg stungulyf, lausn

amivantamab

**2. VIRK(T) EFNI**

Eitt 10 ml hettuglas inniheldur 1.600 mg af amivantamabi (160 mg/ml).

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: raðbrigða manna hýalúroníðasi (rHuPH20), EDTA dínatríum salt díhýdrat, ísedik, L‑metíónín, pólýsorbat 80, natríumasetat tríhýdrat, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

1.600 mg/10 ml

1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Eingöngu til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Má ekki hrista.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1594/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Rybrevant 1.600 mg stungulyf, lausn

amivantamab

Til notkunar undir húð

s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Eingöngu til notkunar undir húð.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1.600 mg/10 ml

**6. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Rybrevant 2.240 mg stungulyf, lausn

amivantamab

**2. VIRK(T) EFNI**

Eitt 14 ml hettuglas inniheldur 2.240 mg af amivantamabi (160 mg/ml).

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: raðbrigða manna hýalúroníðasi (rHuPH20), EDTA dínatríum salt díhýdrat, L‑metíónín, ísedik, pólýsorbat 80, natríumasetat tríhýdrat, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

2.240 mg/14 ml

1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Eingöngu til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Má ekki hrista.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1594/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Rybrevant 2.240 mg stungulyf, lausn

amivantamab

Til notkunar undir húð

s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Eingöngu til notkunar undir húð.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

2.240 mg/14 ml

**6. ANNAÐ**

B. FYLGISEÐILL

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**

**Rybrevant 350 mg innrennslisþykkni, lausn**

amivantamab

Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

* Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
* Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
* Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**

1. Upplýsingar um Rybrevant og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Rybrevant

3. Hvernig nota á Rybrevant

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Rybrevant

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Rybrevant og við hverju það er notað**

**Upplýsingar um Rybrevant**

Rybrevant er krabbameinslyf. Það inniheldur virka efnið amivantamab sem er mótefni (tegund próteins) sem hannað er til að þekkja og festast við ákveðnar markfrumur í líkamanum.

**Við hverju Rybrevant er notað**

Rybrevant er notað hjá fullorðnum með tegund lungnakrabbameins sem kallað er lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Það er notað þegar krabbameinið hefur dreift sér í aðra hluta líkamans og farið í gegnum ákveðnar breytingar í geni sem kallast EGFR.

Þú getur fengið Rybrevant ávísað:

* sem fyrsta meðferð við krabbameini ásamt lazertinibi.
* í samsettri meðferð með krabbameinslyfjameðferð eftir að fyrri meðferð hefur brugðist með EGFR-týrósínkínasahemli
* sem fyrsta meðferð við krabbameini í samsettri krabbameinslyfjameðferð, eða
* þegar krabbameinslyfjameðferð verkar ekki lengur gegn krabbameininu.

**Verkun Rybrevant**

Virka efnið í Rybrevant, amivantamab, miðar á tvö prótein sem finnast í krabbameinsfrumum:

* vaxtarþáttarviðtaka húðþekju (epidermal growth factor receptor, EGFR) og
* þátt þekjuvefsumbreytingar bandvefs (mesenchymal‑epithelial transition factor, MET)

Verkun lyfsins er með þeim hætti að það festist við þessi prótein. Þetta getur hjálpað til við að hægja á eða koma í veg fyrir að lungnakrabbameinið vaxi. Þetta getur einnig hjálpað til við að minnka æxlið.

Rybrevant má gefa í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum. Mikilvægt er að þú lesir einnig fylgiseðlana fyrir hin lyfin. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú hefur spurningar um þessi lyf.

**2. Áður en byrjað er að nota Rybrevant**

**Ekki má nota Rybrevant**

* ef um er að ræða ofnæmi fyrir amivantamabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki nota lyfið ef ofangreint á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú færð lyfið.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita áður en þú færð Rybrevant ef:

* þú hefur verið með bólgu í lungum (ástand sem kallast millivefslungnasjúkdómur eða lungnabólga).

**Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4 fyrir frekari upplýsingar):**

* Allar aukaverkanir á meðan lyfið er gefið í bláæð.
* Skyndilegir öndunarerfiðleikar, hósti eða hiti sem gætu bent til bólgu í lungum. Ástandið getur verið lífshættulegt, því munu heilbrigðisstarfsmenn fylgjast með þér með tilliti til hugsanlegra einkenna.
* Þegar lyfið er notað með öðru lyfi sem kallast lazertinib geta lífshættulegar aukaverkanir (vegna blóðtappa í bláæðum) komið fram. Læknirinn mun gefa þér viðbótarlyf til að koma í veg fyrir blóðtappa meðan á meðferð stendur og mun fylgjast með þér með tilliti til hugsanlegra einkenna.
* Húðvandamál. Til að draga úr hættu á húðvandamálum skaltu halda þig frá sólinni, klæðast fatnaði sem hylur húðina, bera á þig sólarvörn og bera rakakrem reglulega á húð og neglur meðan á meðferð stendur. Þú þarft að halda þessu áfram í 2 mánuði eftir að meðferð er lokið. Læknirinn gæti gefið þér viðbótarlyf til að koma í veg fyrir blóðtappa meðan á meðferð stendur og mun fylgjast með þér með tilliti til hugsanlegra einkenna.
* Augnvandamál. Hafðu strax samband við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú færð sjóntruflanir eða verki í augu. Ef þú notar snertilinsur og færð ný einkenni frá augum skaltu hætta að nota snertilinsurnar og láta lækninn strax vita.

**Börn og unglingar**

Ekki á að gefa börnum eða unglingum undir 18 ára aldri lyfið. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið sé öruggt og virkt hjá þessum aldurshópi.

**Notkun annarra lyfja samhliða Rybrevant**

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

**Getnaðarvörn**

* Ef þú getur orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rybrevant stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð er hætt.

**Meðganga**

* Ef þú ert þunguð, grunur er um þungun eða þungun er fyrirhuguð skaltu láta lækninn eða hjúkrunarfræðing vita áður en lyfið er notað.
* Lyfið getur hugsanlega skaðað ófætt barn. Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur skaltu láta lækninn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita. Þú og læknirinn ákveðið hvort ávinningur af því að nota lyfið sé meiri en áhætta fyrir ófædda barnið.

**Brjóstagjöf**

Ekki er þekkt hvort Rybrevant berist í brjóstamjólk. Leitið ráða hjá lækni áður en meðferð með þessu lyfi hefst. Þú og læknirinn ákveðið hvort ávinningur af brjóstagjöf sé meiri en áhætta fyrir barnið.

**Akstur og notkun véla**

Ef þú finnur fyrir þreytu, sundli, ertingu í augum eða sjóntruflunum eftir notkun Rybrevant, skaltu ekki aka eða nota vélar.

**Rybrevant inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Hins vegar getur verið að Rybrevant verði blandað saman við natríumlausn áður en þú færð skammtinn þinn. Ræddu við lækninn ef þú ert á saltsnauðu fæði.

**Rybrevant inniheldur pólýsorbat**

Lyfið inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml sem jafngildir 4,2 mg í hverju 7 ml hettuglasi. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið lækninum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

**3. Hvernig nota á Rybrevant**

**Hversu mikið er gefið**

Læknirinn ákveður réttan skammt af Rybrevant fyrir þig. Skammturinn fer eftir líkamsþyngd þinni við upphaf meðferðar. Þú getur fengið meðferð með Rybrevant einu sinni á 2 vikna eða 3 vikna fresti í samræmi við þá meðferð sem læknirinn ákveður fyrir þig.

Ráðlagður skammtur af Rybrevant á 2 vikna fresti er:

* 1.050 mg ef þú ert léttari en 80 kg.
* 1.400 mg ef þú ert 80 kg eða þyngri.

Ráðlagður skammtur af Rybrevant á 3 vikna fresti er:

* 1.400 mg fyrstu 4 skammtana og síðan 1.750 mg fyrir síðari skammta ef þú vegur minna en 80 kg.
* 1.750 mg fyrstu 4 skammtana og síðan 2.100 mg fyrir síðari skammta ef þú vegur 80 kg eða meira.

**Hvernig lyfið er gefið**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefa þér lyfið. Lyfið er gefið með dreypi í bláæð á nokkrum klukkustundum.

Rybrevant er gefið sem hér segir:

* einu sinni í viku fyrstu 4 vikurnar
* síðan einu sinni á 2 vikna fresti frá og með viku 5 eða á 3 vikna fresti frá og með viku 7, svo lengi sem meðferðin skilar árangri.

Fyrstu vikuna skiptir læknirinn Rybrevant skammtinum í tvennt og gefur á tveimur dögum.

**Lyf sem gefin eru meðan á meðferð með Rybrevant stendur**

Fyrir hvert innrennsli af Rybrevant færðu lyf sem hjálpa til við að minnka líkur á innrennslistengdum viðbrögðum. Þetta getur verið:

* lyf við ofnæmisviðbrögðum (andhistamín)
* lyf við bólgum (barksterar)
* lyf við hita (eins og parasetamól)

Þú gætir einnig fengið önnur lyf allt eftir þeim einkennum sem þú gætir fundið fyrir.

**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefa lyfið. Ef svo ólíklega vill til að þú fáir of stóran skammt (ofskömmtun) fylgist læknirinn með þér með tilliti til aukaverkana.

**Ef þú gleymir að mæta í tíma til að fá Rybrevant**

Það er mjög mikilvægt að þú mætir í alla tíma. Ef þú missir af tíma skaltu bóka annan eins fljótt og auðið er.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Alvarlegar aukaverkanir**

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* Einkenni um viðbrögð við innrennslinu **-** eins og kuldahrollur, mæði, ógleði, roði, óþægindi fyrir brjósti og uppköst meðan verið er að gefa lyfið. Þetta getur einkum gerst við fyrsta skammtinn. Læknirinn getur gefið þér önnur lyf eða hugsanlega hægt á innrennslinu eða stöðvað það.
* Þegar það er gefið ásamt öðru lyfi sem kallast lazertinib getur blóðtappi í æðum komið fram, einkum í lungum eða fótleggjum. Einkenni geta meðal annars verið ákafur brjóstverkur, mæði, hröð öndun, verkur í fótlegg og bólga í hand- eða fótleggjum.
* Húðvandamál - eins og útbrot (meðal annars þrymlabólur), sýkt húð í kringum neglur, þurr húð, kláði, verkir og roði. Láttu lækninn vita ef vandamál í húð eða nöglum versna.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* Augnvandamál – eins og þurr augu, bólgin augnlok, kláði í augum, sjónvandamál, vöxtur augnhára.
* Einkenni bólgu í lungum - eins og skyndilegir öndunarerfiðleikar, hósti eða hiti. Þetta gæti leitt til varanlegra skemmda (millivefslungnasjúkdómur). Læknirinn gæti viljað hætta meðferð með Rybrevant ef þú færð þessa aukaverkun.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

* bólga í glæru (fremsti hluti augans)
* bólga inni í auganu sem getur haft áhrif á sjón
* lífshættuleg útbrot með blöðrum og húðflögnun á stórum hluta líkamans (húðþekjudrepslos).

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram í klínískum rannsóknum með Rybrevant ásamt lazertinibi:

**Aðrar aukaverkanir**

Láttu lækninn vita ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* naglavandamál
* lágt gildi próteinsins „albúmíns“ í blóði
* þroti af völdum vökvasöfnunar í líkamanum
* sár í munni
* hækkuð gildi ensíma í blóði
* taugaskemmd sem getur valdið smástingjum, dofa, verk eða skorti á sársaukaskyni
* mikil þreytutilfinning
* hægðatregða
* niðurgangur
* minnkuð matarlyst
* lágt gildi kalsíums í blóði
* ógleði
* vöðvakrampi
* lágt gildi kalíums í blóði
* sundl
* vöðvaverkir
* uppköst
* hiti
* magaverkir

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* gyllinæð
* roði, bólga, flögnun eða eymsli, aðallega á höndum eða fótum (handa- og fótaheilkenni)
* lítið magn magnesíums í blóði
* kláðaútbrot (ofsakláði)

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum þar sem Rybrevant var gefið eingöngu:

**Aðrar aukaverkanir**

Látið lækninn vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* lítið magn próteinsins albúmíns í blóði
* þroti vegna vökvasöfnunar í líkamanum
* mikil þreyta
* sár í munni
* hægðatregða eða niðurgangur
* minnkuð matarlyst
* aukið magn lifrarensímsins alanín amínótransferasa í blóði, hugsanleg einkenni lifrarvandamála
* aukið magn ensímsins aspartat amínótransferasa í blóði, hugsanleg einkenni lifrarvandamála
* sundl
* aukið magn ensímsins alkalísks fosfatasa í blóði
* vöðvaverkir
* hiti
* lítið magn kalsíums í blóði.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* kviðverkur
* lítið magn kalíums í blóði
* lítið magn magnesíums í blóði
* gyllinæð

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum þar sem Rybrevant var gefið í samsettri meðferð með krabbameinslyfjameðferð:

**Aðrar aukaverkanir**

Látið lækninn vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* lítill fjöldi ákveðinna gerða af hvítum blóðkornum (daufkyrningafæð)
* lítill fjöldi blóðflagna (frumur sem hjálpa til við blóðstorknun)
* blóðtappi í bláæðum
* mikil þreyta
* ógleði
* sár í munni
* hægðatregða
* þroti vegna vökvasöfnunar í líkamanum
* minnkuð matarlyst
* lítið magn próteinsins albúmíns í blóði
* aukið magn lifrarensímsins alanín amínótransferasa í blóði, hugsanleg einkenni lifrarvandamála
* aukið magn ensímsins aspartat amínótransferasa í blóði, hugsanleg einkenni lifrarvandamála
* uppköst
* lítið magn kalíums í blóði
* niðurgangur
* hiti
* lítið magn magnesíums í blóði
* lítið magn kalsíums í blóði.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* aukið magn ensímsins alkalísks fosfatasa í blóði
* kviðverkur
* sundl
* gyllinæð
* vöðvaverkir

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Rybrevant**

Rybrevant verður geymt á sjúkrahúsi eða læknastofu.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 10 klukkustundir við 15°C til 25°C við herbergisbirtu. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax, nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

Geymið í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Heilbrigðisstarfsmaðurinn fargar þeim lyfjum sem eru ekki lengur notuð. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Rybrevant inniheldur**

* Virka innihaldsefnið er amivantamab. Einn ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 50 mg af amivantamabi. Eitt 7 ml hettuglas með innrennslisþykkni inniheldur 350 mg af amivantamabi.
* Önnur innihaldsefni eru etýlendíamíntetraediksýra (EDTA), L‑histidín, L‑histidín hýdróklóríð einhýdrat, L‑metíónín, pólýsorbat 80, súkrósi og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2).

**Lýsing á útliti Rybrevant og pakkningastærðir**

Rybrevant innrennslisþykkni, lausn er litlaus til fölgul. Lyfið er í öskju sem inniheldur 1 hettuglas með 7 ml af innrennslisþykkni.

**Markaðsleyfishafi**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

**Framleiðandi**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Janssen-Cilag NVTel/Tél: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**UAB “JOHNSON & JOHNSON”Tel: +370 5 278 68 88lt@its.jnj.com |
| **България**„Джонсън & Джонсън България” ЕООДТел.: +359 2 489 94 00jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**Janssen-Cilag NVTél/Tel: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**Janssen-Cilag s.r.o.Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**Janssen-Cilag Kft.Tel.:+36 1 884 2858janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**Janssen-Cilag A/STlf.: +45 4594 8282jacdk@its.jnj.com | **Malta**AM MANGION LTDTel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**Janssen-Cilag GmbHTel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955jancil@its.jnj.com | **Nederland**Janssen-Cilag B.V.Tel: +31 76 711 1111janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaalTel: +372 617 7410ee@its.jnj.com | **Norge**Janssen-Cilag ASTlf: +47 24 12 65 00jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**Janssen-Cilag Pharma GmbHTel: +43 1 610 300 |
| **España**Janssen-Cilag, S.A.Tel: +34 91 722 81 00contacto@its.jnj.com | **Polska**Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**Janssen-CilagTél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03medisource@its.jnj.com | **Portugal**Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**Johnson & Johnson S.E. d.o.o.Tel: +385 1 6610 700jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**Johnson & Johnson România SRLTel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**Janssen Sciences Ireland UCTel: 1 800 709 122medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**Johnson & Johnson d.o.o.Tel: +386 1 401 18 00Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com |
| **Ísland**Janssen-Cilag ABc/o Vistor hf.Sími: +354 535 7000janssen@vistor.is | **Slovenská republika**Johnson & Johnson, s.r.o.Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**Janssen-Cilag SpATel: 800.688.777 / +39 02 2510 1janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**Janssen-Cilag OyPuh/Tel: +358 207 531 300jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**Βαρνάβας Χατζηπαναγής ΛτδΤηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**Janssen-Cilag ABTfn: +46 8 626 50 00jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle LatvijāTel: +371 678 93561lv@its.jnj.com | **United Kingdom (Northern Ireland)**Janssen Sciences Ireland UCTel: +44 1 494 567 444 |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**.

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**Eftirfarandi** **upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf nema þau sem nefnd eru hér fyrir neðan.

Undirbúið lausnina fyrir innrennsli í bláæð með smitgát eins og hér segir:

Undirbúningur

* Ákvarðið réttan skammt og þann fjölda Rybrevant hettuglasa sem þörf er á miðað við þyngd sjúklings við upphaf meðferðar. Hvert Rybrevant hettuglas inniheldur 350 mg af amivantamabi.
* Fyrir skömmtun á 2 vikna fresti fá sjúklingar < 80 kg 1.050 mg og sjúklingar ≥ 80 kg 1.400 mg einu sinni í viku, samtals 4 skammta, síðan á 2 vikna fresti frá og með viku 5.
* Fyrir skömmtun á 3 vikna fresti fá sjúklingar < 80 kg 1.400 mg einu sinni í viku, samtals 4 skammta, síðan 1.750 mg á 3 vikna fresti frá og með viku 7, og sjúklingar ≥ 80 kg fá 1.750 mg einu sinni í viku, samtals 4 skammta, síðan 2.100 mg á 3 vikna fresti frá og með viku 7.
* Gangið úr skugga um að Rybrevant lausnin sé litlaus eða fölgul. Notið ekki ef litur er óeðlilegur eða sýnilegar agnir eru til staðar.
* Dragið upp og fargið rúmmáli, af annaðhvort 5% glúkósalausn eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf, úr 250 ml innrennslispokanum í sama magni og það rúmmál af Rybrevant lausn sem þarf að bæta við (fargið 7 ml af lausn úr innrennslispokanum fyrir hvert hettuglas). Innrennslispokar verða að vera úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýprópýleni (PP), pólýetýleni (PE) eða pólýólefín blöndu (PP+PE).
* Dragið upp 7 ml af Rybrevant úr þeim hettuglösum sem þörf er á og bætið í innrennslispokann. Hvert hettuglas inniheldur 0,5 ml yfirmagn til að tryggja nægjanlegt rúmmál til að draga upp. Lokarúmmál í innrennslispokanum á að vera 250 ml. Fargið því sem eftir er í hettuglasinu.
* Hvolfið pokanum varlega til að blanda lausnina. Hristið ekki.
* Skoðið lausnina með tilliti til agna og hvort litur sé eðlilegur fyrir lyfjagjöf. Notið ekki ef litur er óeðlilegur eða sýnilegar agnir eru til staðar.

Lyfjagjöf

* Gefið þynntu lausnina með innrennsli í bláæð með innrennslisbúnaði með flæðistilli og sæfðri pólýetersúlfóni (PES) síu (gatastærð 0,22 eða 0,2 míkrómetrar), án sótthitavalda (non‑pyrogenic) og með litla próteinbindingu. Innrennslisbúnaður verður að vera úr pólýúretani (PU), pólýbútadíeni (PBD), PVC, PP eða PE.
* Innrennslisbúnaðinn með síu **á að** fylla annaðhvort með 5% glúkósalausn eða 0,9% natríumklóríðlausn áður en innrennsli með Rybrevant er hafið.
* Ekki má gefa Rybrevant með innrennsli samhliða öðrum lyfjum um sömu bláæðarslöngu.
* Þynnta lausn á að gefa innan 10 klukkustunda (innrennslistími meðtalinn) við stofuhita (15°C til 25°C) og herbergisbirtu.
* Vegna tíðni innrennslistengdra viðbragða við fyrsta skammt á að gefa amivantamab með innrennsli í útlæga bláæð í viku 1 og viku 2. Gefa má innrennsli í gegnum miðlægan legg næstu vikur þegar hætta á innrennslistengdum viðbrögðum er minni.

Förgun

Lyfið er eingöngu einnota og farga á ónotuðu lyfi innan 10 klukkustunda í samræmi við gildandi reglur.

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**

**Rybrevant 1.600 mg stungulyf, lausn**

**Rybrevant 2.240 mg stungulyf, lausn**

amivantamab

Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

* Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
* Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
* Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**

1. Upplýsingar um Rybrevant og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Rybrevant

3. Hvernig nota á Rybrevant

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Rybrevant

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Rybrevant og við hverju það er notað**

**Upplýsingar um Rybrevant**

Rybrevant er krabbameinslyf. Það inniheldur virka efnið amivantamab sem er mótefni (tegund próteins) sem hannað er til að þekkja og festast við ákveðnar markfrumur í líkamanum.

**Við hverju Rybrevant er notað**

Rybrevant er notað hjá fullorðnum með tegund lungnakrabbameins sem kallað er lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Það er notað þegar krabbameinið hefur dreift sér í aðra hluta líkamans og farið í gegnum ákveðnar breytingar í geni sem kallast EGFR.

Rybrevant er ávísað sem hér segir:

* sem fyrsta meðferð við krabbameini ásamt lazertinibi, eða
* þegar krabbameinslyfjameðferð verkar ekki lengur gegn krabbameininu.

**Verkun Rybrevant**

Virka efnið í Rybrevant, amivantamab, miðar á tvö prótein sem finnast í krabbameinsfrumum:

* vaxtarþáttarviðtaka húðþekju (epidermal growth factor receptor, EGFR) og
* þátt þekjuvefsumbreytingar bandvefs (mesenchymal‑epithelial transition factor, MET).

Verkun lyfsins er með þeim hætti að það festist við þessi prótein. Þetta getur hjálpað til við að hægja á eða koma í veg fyrir að lungnakrabbameinið vaxi. Þetta getur einnig hjálpað til við að minnka æxlið.

Rybrevant má gefa í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum. Mikilvægt er að þú lesir einnig fylgiseðlana fyrir hin lyfin. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú hefur spurningar um þessi lyf.

**2. Áður en byrjað er að nota Rybrevant**

**Ekki má nota Rybrevant**

* ef um er að ræða ofnæmi fyrir amivantamabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki nota lyfið ef ofangreint á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú færð lyfið.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita áður en þú færð Rybrevant ef:

* þú hefur verið með bólgu í lungum (ástand sem kallast millivefslungnasjúkdómur eða lungnabólga).

**Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4 fyrir frekari upplýsingar):**

* Allar aukaverkanir meðan á inndælingu stendur.
* Skyndilegir öndunarerfiðleikar, hósti eða hiti sem gætu bent til bólgu í lungum. Ástandið getur verið lífshættulegt, því munu heilbrigðisstarfsmenn fylgjast með þér með tilliti til hugsanlegra einkenna.
* Þegar lyfið er notað með öðru lyfi sem kallast lazertinib geta lífshættulegar aukaverkanir (vegna blóðtappa í bláæðum) komið fram. Læknirinn mun gefa þér viðbótarlyf til að koma í veg fyrir blóðtappa meðan á meðferð stendur og mun fylgjast með þér með tilliti til hugsanlegra einkenna.
* Húðvandamál. Til að draga úr hættu á húðvandamálum skaltu halda þig frá sólinni, klæðast fatnaði sem hylur húðina, bera á þig sólarvörn og bera rakakrem reglulega á húð og neglur meðan á meðferð stendur. Þú þarft að halda þessu áfram í 2 mánuði eftir að meðferð er lokið. Læknirinn gæti gefið þér viðbótarlyf til að koma í veg fyrir blóðtappa meðan á meðferð stendur og mun fylgjast með þér með tilliti til hugsanlegra einkenna.
* Augnvandamál. Hafðu strax samband við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú færð sjóntruflanir eða verki í augu. Ef þú notar snertilinsur og færð ný einkenni frá augum skaltu hætta að nota snertilinsurnar og láta lækninn strax vita.

**Börn og unglingar**

Ekki á að gefa börnum eða unglingum undir 18 ára aldri lyfið. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið sé öruggt og virkt hjá þessum aldurshópi.

**Notkun annarra lyfja samhliða Rybrevant**

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

**Getnaðarvörn**

* Ef þú getur orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rybrevant stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð er hætt.

**Meðganga**

* Ef þú ert þunguð, grunur er um þungun eða þungun er fyrirhuguð skaltu láta lækninn eða hjúkrunarfræðing vita áður en lyfið er notað.
* Lyfið getur hugsanlega skaðað ófætt barn. Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur skaltu láta lækninn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita. Þú og læknirinn ákveðið hvort ávinningur af því að nota lyfið sé meiri en áhætta fyrir ófædda barnið.

**Brjóstagjöf**

Ekki er þekkt hvort Rybrevant berist í brjóstamjólk. Leitið ráða hjá lækni áður en meðferð með þessu lyfi hefst. Þú og læknirinn ákveðið hvort ávinningur af brjóstagjöf sé meiri en áhætta fyrir barnið.

**Akstur og notkun véla**

Ef þú finnur fyrir þreytu, sundli, ertingu í augum eða sjóntruflunum eftir notkun Rybrevant, skaltu ekki aka eða nota vélar.

**Rybrevant inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

**Rybrevant inniheldur pólýsorbat**

Lyfið inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml sem jafngildir 6 mg í hverju 10 ml hettuglasi eða 8,4 mg í hverju 14 ml hettuglasi. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið lækninum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

**3. Hvernig nota á Rybrevant**

**Hversu mikið er gefið**

Læknirinn ákveður réttan skammt af Rybrevant fyrir þig. Skammturinn fer eftir líkamsþyngd þinni við upphaf meðferðar.

Ráðlagður skammtur af Rybrevant er:

* 1.600 mg ef þú ert léttari en 80 kg.
* 2.240 mg ef þú ert 80 kg eða þyngri.

**Hvernig lyfið er gefið**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefa þér lyfið með inndælingu undir húð á u.þ.b. 5 mínútum. Það er gefið á kviðsvæði á annarri hlið líkamans ekki á svæði þar sem húðin er rauð, marin, viðkvæm, hörð eða með húðflúri eða örum.

Ef þú finnur fyrir sársauka meðan á inndælingunni stendur þarf læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn huganlega að gera hlé á inndælingu og gefa það sem eftir er á annað svæði á kviðnum.

Rybrevant er gefið sem hér segir:

* einu sinni í viku fyrstu 4 vikurnar
* síðan einu sinni á 2 vikna fresti frá og með viku 5, svo lengi sem meðferðin skilar árangri.

**Lyf sem gefin eru meðan á meðferð með Rybrevant stendur**

Fyrir hverja inndælingu af Rybrevant færðu lyf sem hjálpa til við að minnka líkur á viðbrögðum tengdum lyfjagjöf. Þetta geta verið:

* lyf við ofnæmisviðbrögðum (andhistamín)
* lyf við bólgum (barksterar)
* lyf við hita (eins og parasetamól)

Þú gætir einnig fengið önnur lyf allt eftir þeim einkennum sem þú gætir fundið fyrir.

**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefa lyfið. Ef svo ólíklega vill til að þú fáir of stóran skammt (ofskömmtun) fylgist læknirinn með þér með tilliti til aukaverkana.

**Ef þú gleymir að mæta í tíma til að fá Rybrevant**

Það er mjög mikilvægt að þú mætir í alla tíma. Ef þú missir af tíma skaltu bóka annan eins fljótt og auðið er.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Alvarlegar aukaverkanir**

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* einkenni um viðbrögð við inndælingunni **-** eins og kuldahrollur, mæði, ógleði, roði, óþægindi fyrir brjósti og hiti. Þetta getur einkum gerst við fyrsta skammtinn. Læknirinn getur gefið þér önnur lyf eða hugsanlega þarf að stöðva inndælinguna.
* húðvandamál - eins og útbrot (meðal annars þrymlabólur), sýkt húð í kringum neglur, þurr húð, kláði, verkir og roði. Láttu lækninn vita ef vandamál í húð eða nöglum versna.
* þegar það er gefið ásamt öðru lyfi sem kallast lazertinib getur blóðtappi í æðum komið fram, einkum í lungum eða fótleggjum. Einkenni geta meðal annars verið ákafur brjóstverkur, mæði, hröð öndun, verkur í fótlegg og bólga í hand- eða fótleggjum.
* augnvandamál – eins og þurr augu, bólgin augnlok, kláði í augum

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* einkenni bólgu í lungum - eins og skyndilegir öndunarerfiðleikar, hósti eða hiti. Þetta gæti leitt til varanlegra skemmda (millivefslungnasjúkdómur). Læknirinn gæti viljað hætta meðferð með Rybrevant ef þú færð þessa aukaverkun.
* augnvandamál –, sjónvandamál, vöxtur augnhára.
* bólga í glæru (fremsti hluti augans).

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum þar sem Rybrevant var gefið eingöngu með innrennsli í bláæð:

**Aðrar aukaverkanir**

Látið lækninn vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* lítið magn próteinsins albúmíns í blóði
* þroti vegna vökvasöfnunar í líkamanum
* mikil þreyta
* sár í munni
* ógleði
* uppköst
* hægðatregða eða niðurgangur
* minnkuð matarlyst
* aukið magn lifrarensímanna alanín amínótransferasa og aspartat amínótransferasa í blóði
* sundl
* aukið magn ensímsins alkalísks fosfatasa í blóði
* vöðvaverkir
* hiti
* lítið magn kalsíums í blóði.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* kviðverkur
* lítið magn kalíums í blóði
* lítið magn magnesíums í blóði
* gyllinæð

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum með Rybrevant (annaðhvort með innrennsli í bláæð eða inndælingu undir húð) ásamt lazertinibi:

**Aðrar aukaverkanir**

Látið lækninn vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* lítið magn próteinsins albúmíns í blóði
* sár í munni
* eiturverkun á lifur
* þroti vegna vökvasöfnunar í líkamanum
* mikil þreyta
* óvenjuleg tilfinning í húð (eins og smástingir eða fiðringur)
* hægðatregða
* niðurgangur
* minnkuð matarlyst
* ógleði
* lítið magn kalsíums í blóði
* uppköst
* vöðvaverkir
* lítið magn kalíums í blóði
* sinadráttur
* sundl
* hiti
* kviðverkur.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* gyllinæð
* erting eða verkur á stungustað
* lítið magn magnesíums í blóði
* roði, bólga, flögnun eða eymsli, aðallega á höndum eða fótum (handa- og fótaheilkenni)
* kláðaútbrot (ofsakláði).

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Rybrevant**

Rybrevant verður geymt á sjúkrahúsi eða læknastofu.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika tilbúnu sprautunnar meðan á notkun stendur í allt að 24 klst. við 2°C til 8°C og síðan í allt að 24 klst. við 15°C til 30°C. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax, nema aðferð við undirbúning skammta útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Heilbrigðisstarfsmaðurinn fargar þeim lyfjum sem eru ekki lengur notuð. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Rybrevant inniheldur**

* Virka innihaldsefnið er amivantamab. Einn ml af lausn inniheldur 160 mg af amivantamabi. Eitt 10 ml hettuglas með stungulyfi, lausn inniheldur 1.600 mg af amivantamabi. Eitt 14 ml hettuglas af stungulyfi, lausn inniheldur 2.240 mg af amivantamabi.
* Önnur innihaldsefni eru raðbrigða manna hýalúroníðasi (rHuPH20), EDTA dínatríum salt díhýdrat, ísedik, L‑ metíónín, pólýsorbat 80 (E433), natríumasetat tríhýdrat, súkrósi og vatn fyrir stungulyf (sjá „Rybrevant inniheldur natríum“ og „Rybrevant inniheldur pólýsorbat“ í kafla 2).

**Lýsing á útliti Rybrevant og pakkningastærðir**

Rybrevant stungulyf, lausn er litlaus til fölgulur vökvi. Lyfið er í öskju sem inniheldur 1 hettuglas úr gleri með 10 ml af lausn og 1 hettuglas úr gleri með 14 ml af lausn.

**Markaðsleyfishafi**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

**Framleiðandi**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Janssen-Cilag NVTel/Tél: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**UAB “JOHNSON & JOHNSON”Tel: +370 5 278 68 88lt@its.jnj.com |
| **България**„Джонсън & Джонсън България” ЕООДТел.: +359 2 489 94 00jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**Janssen-Cilag NVTél/Tel: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**Janssen-Cilag s.r.o.Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**Janssen-Cilag Kft.Tel.:+36 1 884 2858janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**Janssen-Cilag A/STlf.: +45 4594 8282jacdk@its.jnj.com | **Malta**AM MANGION LTDTel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**Janssen-Cilag GmbHTel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955jancil@its.jnj.com | **Nederland**Janssen-Cilag B.V.Tel: +31 76 711 1111janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaalTel: +372 617 7410ee@its.jnj.com | **Norge**Janssen-Cilag ASTlf: +47 24 12 65 00jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**Janssen-Cilag Pharma GmbHTel: +43 1 610 300 |
| **España**Janssen-Cilag, S.A.Tel: +34 91 722 81 00contacto@its.jnj.com | **Polska**Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**Janssen-CilagTél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03medisource@its.jnj.com | **Portugal**Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**Johnson & Johnson S.E. d.o.o.Tel: +385 1 6610 700jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**Johnson & Johnson România SRLTel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**Janssen Sciences Ireland UCTel: 1 800 709 122medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**Johnson & Johnson d.o.o.Tel: +386 1 401 18 00JNJ-SI-safety@its.jnj.com |
| **Ísland**Janssen-Cilag ABc/o Vistor ehf.Sími: +354 535 7000janssen@vistor.is | **Slovenská republika**Johnson & Johnson, s.r.o.Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**Janssen-Cilag SpATel: 800.688.777 / +39 02 2510 1janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**Janssen-Cilag OyPuh/Tel: +358 207 531 300jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**Βαρνάβας Χατζηπαναγής ΛτδΤηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**Janssen-Cilag ABTfn: +46 8 626 50 00jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle LatvijāTel: +371 678 93561lv@its.jnj.com |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

Gjöf Rybrevant undir húð á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns.

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að skoða miða hettuglassins til að tryggja að um rétt lyfjaform sé að ræða (til notkunar í bláæð eða undir húð) og að sjúklingur fái ávísaðan skammt. Rybrevant til notkunar undir húð á aðeins að gefa undir húð í tilgreindum skammti. Rybrevant til notkunar undir húð er ekki ætlað til gjafar í bláæð.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru hér á eftir.

Undirbúið lausnina til inndælingar undir húð með smitgát eins og hér segir:

Undirbúningur

* Ákvarðið réttan skammt og þann fjölda hettuglasa af Rybrevant til notkunar undir húð sem þörf er á miðað við þyngd sjúklings við upphaf meðferðar.
* Sjúklingar < 80 kg fá 1.600 mg og sjúklingar ≥ 80 kg fá 2.240 mg vikulega frá viku 1 til 4 og síðan á 2 vikna fresti frá og með viku 5.
* Takið hettuglas með Rybrevant til notkunar undir húð úr kæli (2°C til 8°C).
* Gangið úr skugga um að Rybrevant lausnin sé litlaus eða fölgul. Notið ekki ef ógagnsæjar agnir, óeðlilegur litur eða sýnilegar agnir eru til staðar.
* Látið Rybrevant til notkunar undir húð ná stofuhita (15°C til 30°C) í a.m.k. 15 mínútur. Ekki má hita Rybrevant til notkunar undir húð á neinn annan hátt. Má ekki hrista.
* Dragið upp nauðsynlegt magn af Rybrevant til inndælingar undir húð úr hettuglasinu með sprautu í hæfilegri stærð með flutningsnál. Minni kraft þarf þegar litlar sprautur eru notaðar við undirbúning og gjöf.
* Rybrevant til notkunar undir húð er samrýmanlegt við nálar úr ryðfríu stáli, sprautur úr pólýprópýleni, pólýkarbónati og innrennslissett fyrir notkun undir húð úr pólývínýlklóríði. Einnig má nota natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til að skola innrennslissettið ef þarf.
* Skiptið flutningsnálinni út fyrir viðeigandi fylgihlut fyrir flutning eða gjöf. Ráðlagt er að nota 21G til 23G nál eða innrennslissett til að tryggja auðvelda gjöf.

Geymsla tilbúinnar sprautu

Tilbúna sprautu á að gefa tafarlaust. Ef ekki er hægt að gefa lyfið tafarlaust má geyma tilbúna sprautu í kæli við 2°C til 8°C í allt að 24 klst., síðan við stofuhita sem nemur 15°C til 30°C í allt að 24 klst. Tilbúnu sprautunni á að farga ef hún hefur verið geymd lengur en í 24 klst. í kæli eða við stofuhita. Eftir geymslu í kæli á lausnin að ná stofuhita fyrir gjöf.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Förgun

Lyfið er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.