

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 eggjastökkum kínerskra hamstra) með raðbrigða DNA tækni.

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 platinusamböndum hefur brugðist.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu lækniir 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 lækniáðstoð til að takast á við innrennslitengd 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 plasmásýni á að taka sýni úr æxlisvef, ef hægt er að ná nægilegu magni og gæðum, vegna möguleika á falskt neikvæðum niðurstöðum við notkun plasmásýna. 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 „Innrennslisraði“ og tafla 5).

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar af Rybrevant á 3 vikna fresti

Líkamsþyngd við upphaf ^a	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 „Innrennslisraði“ og tafla 6).

Tafla 2: Ráðlagðir skammtar af Rybrevant á 2 vikna fresti

Líkamsþyngd við upphaf ^a	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 sameindapunga. Notkun K-vítamínhemla er ekki ráðlögð.

Við bláæðasegarek sem tengist klínískum óstöðugleika (t.d. öndunarbílun 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 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 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. Ögleðistillandi lyf skal gefa eftir þörfum.

Tafla 4: Skammtaáætlun fyrir lyfjaforgjöf

Lyfjaforgjöf	Skammtur	Íkomuleið	Ráðlagður skammtagluggi áður en Rybrevant er gefið
Andhistamín*	Difenhydramín (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, dagar 1) eða við næsta skammt ef fram koma innrennslistengd viðbrögð.

+ Nauðsynlegt við skammt 2 (Vika 1, dagar 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 skammtaáðlögun 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 lifrastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á amivantamabi hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er ekki þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrastarfsemi 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 (innrennslis 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 innrennslitengd viðbrögð koma fram.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnum 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.

Innrennslitengd viðbrögð

Algengt var að innrennslitengd 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 innrennslitengdum viðbrögðum fyrir fyrsta innrennslid (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 lækni aðstoð vegna innrennslitengdra viðbragða er fyrir hendi. Gera á hlé á innrennslis við fyrstu teikn um innrennslitengd viðbrögð af hvaða alvarleika sem er og gefa skal lyf eftir innrennslis eins og við á klínískt. Þegar einkenni hafa gengið til baka skal hefja innrennslis á ný með 50% minni hraða. Gjöf Rybrevant skal alfarið hætt ef 3. eða 4. stigs innrennslitengd 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 súklingum sem fá Rybrevant ásamt lazertinibi var greint var frá bláæðasegareki m.a. djúpbláðarstorku 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 ávísar 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).

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 óbreytt amivantamabs verði með útskilnaði um nýru og ensímmeðluðum 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 brjóstgjöf

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 dýralíkönunum 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 hættu fyrir fóstrið. Verði sjúklingur barnshafandi meðan á meðferð með lyfinu stendur skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega hættu fyrir fóstrið (sjá kafla 5.3).

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort amivantamab skiljist út í brjóstamjólki. Þekkt er að manna IgG skilst út í brjóstamjólki fyrstu dagana eftir fæðingu en gildin lækka síðan og verða lág fljótlega eftir það. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkninga 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 brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagið eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með amivantamabi.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rybrelevant 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%), eiturrhif á neglur (47%), blóðalbúminlækkun (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 Rybrelevant vegna aukaverkana. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru innrennslistengd viðbrögð (1,1%), millivefslungnasjúkdómur (0,5%) og eiturrhif á neglur (0,5%).

Tafla með aukaverkunum

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

Gögnin endurspeglar útsetningu fyrir amivantamabi hjá 380 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumgerð 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 fyrirbyggjandi 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
Blóðmagnesiumlækkun		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 aminótransferasa	Mjög algengar	15	2
Aukning aspartat aminótransferasa		13	1
Aukning alkalísks fosfatas 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 aukaverkanir af hvaða stigi sem er útbrot (83%), dauðfyrningafæð (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 aminótransferasa (26%), aukning aspartat aminótransferasa (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 eiturrhif á neglur (1,0%).

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

Gögnin endurspeglar 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 fyrirbyggjandi 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
Blóðmagnesiumlækkun		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%), blóðalbúmin-lækkun (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 lazertinib.

Upplýsingarnar endurspeglar 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 fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 9: Aukaverkanir amivantamabs hjá sjúklingum sem fengu amivantamab ásamt lazertinibi

Líffæraflokkur	Tíðni	Öll stig (%)	3.-4. stig (%)
Aukaverkun			
Efnaskipti og næring			
Blóðalbúmínlækkun*	Mjög algengar	48	5
Minnkuð matarlyst		24	1,0
Blóðkalsíumlækkun		21	2,1
Blóðkalíumlækkun		14	3,1
Blóðmagnesiumlækkun	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 aukaverkunar

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. kuldaþrollur, 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 tilfelli 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 tilfelli 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 tilfelli 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 tilfelli 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.

4.9 Ofskömmtnun

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 ofskömmtnun amivantamabs. Ef ofskömmtnun 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 innskotsstökbreytingar 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 mótefnahád frumumiðlað dráp (antibody-dependent cellular cytotoxicity) og flutning yfirborðssameinda milli frumna (trogocytosis), í sömu röð.

Lyfhrif

Albúmin

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

Verkun og öryggi

Áður ómeðhöndlað langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með stökbreytingar 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-stökbreytt, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum, ekki móttækilegt fyrir lækningu meðferð. Nauðsynlegt var að sýni frá sjúklingum væri með aðra af tveimur algengum EGFR-stökbreytingum (stökbreytingarnar úrfelling í táknröð 19 eða útskipting í táknröð 21 L858R) samkvæmt svæðisbundinni greiningu. Æxlisvefur (94%) og/eða plasmásýni (6%) úr öllum sjúklingum voru prófuð svæðisbundið til að ákvarða stöðu EGFR-stökbreytinganna 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 eitruverkanir 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-stökbreytingar (stökbreytingarnar 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-færnis skor (Baseline Eastern Cooperative Oncology Group performance status) var 0 (34%) eða 1 (66%); 69% höfðu aldrei reykst; 41% höfðu verið með meinvörp í heila og 90% voru með 4. stigs krabbamein við greiningu. Með tilliti til stöðu EGFR-stökbreytingar

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-value ^b	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.

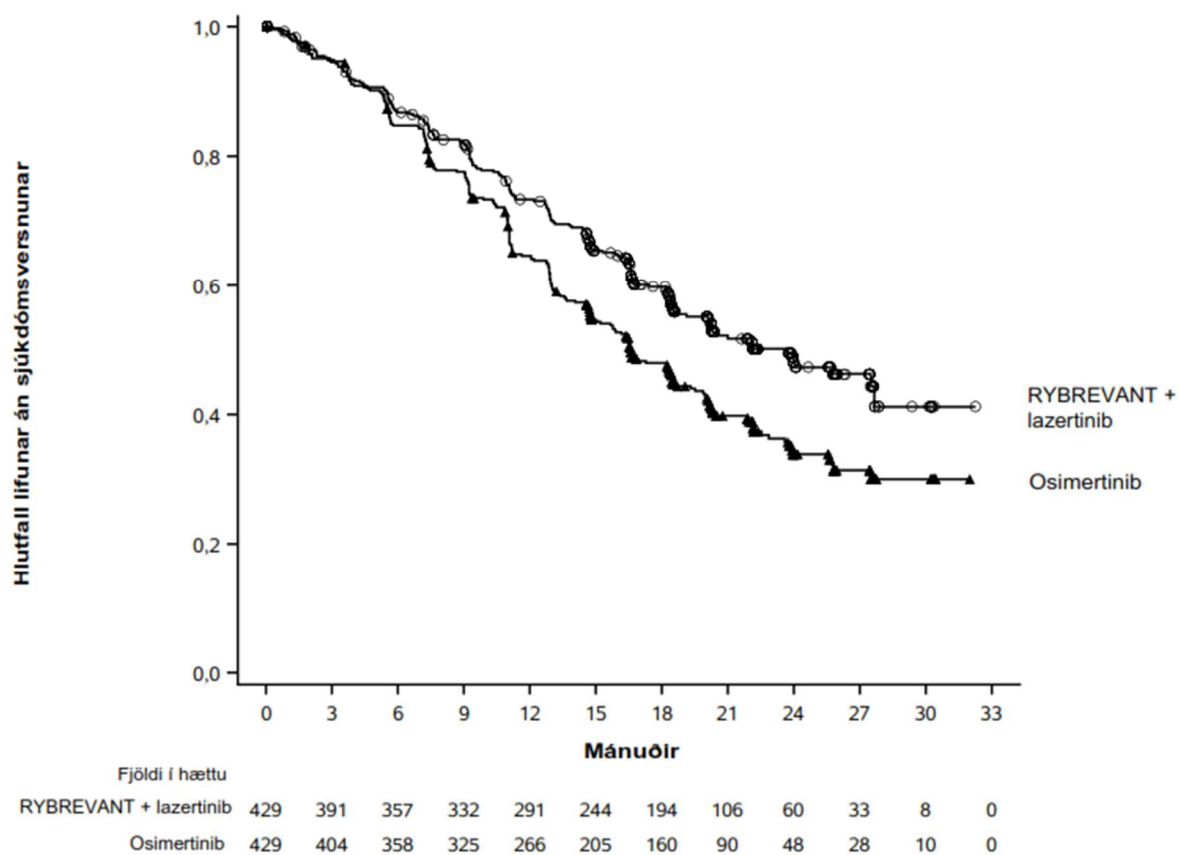
PFS niðurstöður eru frá lokadegi gagnaöflunar 11. ágúst 2023 og miðgildi eftirfylgni er 22,0 mánuðir. OS, ORR, DOR, niðurstöður eru frá lokadegi gagnaöflunar 13. maí 2024 með miðgildi eftirfylgni 31,3 mánuðir.

^a BICR samkvæmt RECIST v1.1.

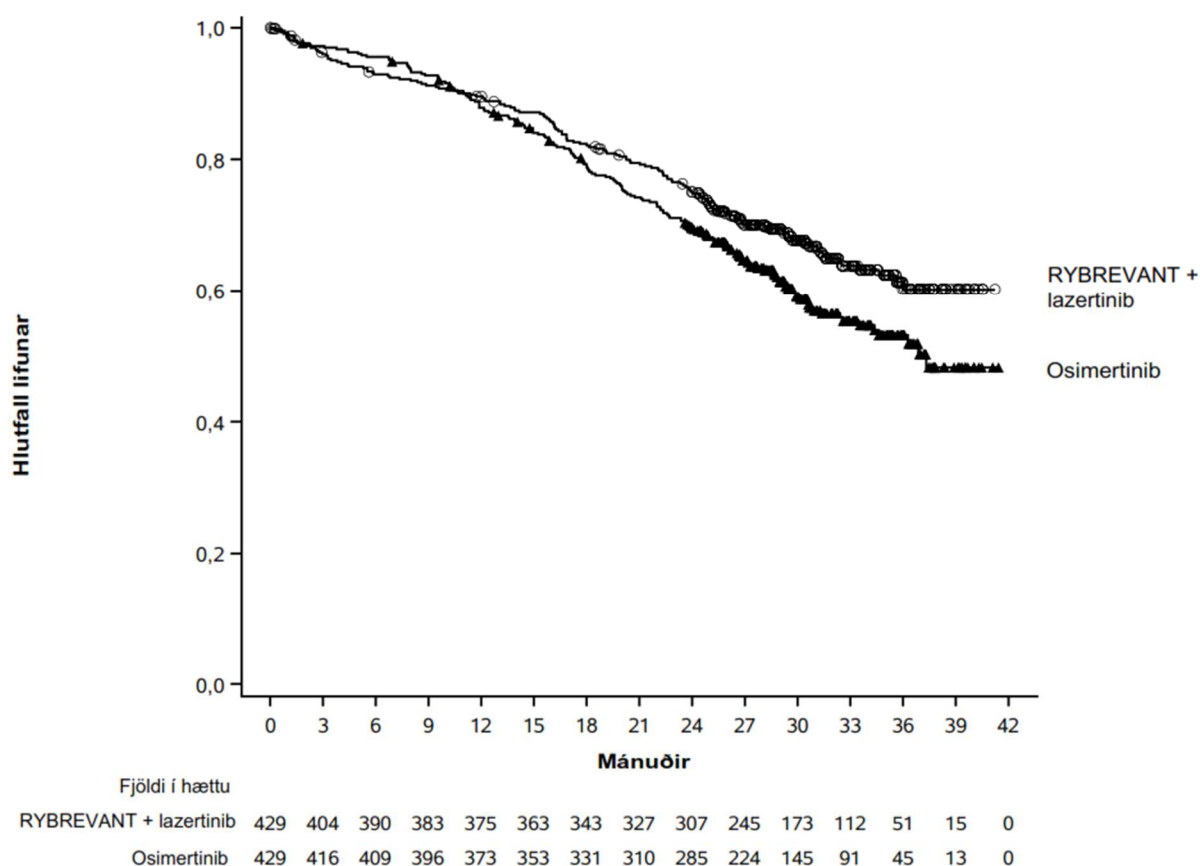
^b P-gildið er borið saman við 2-hliða marktökustig sem er 0,00001. Þannig að niðurstöður fyrir heildarlifun eru ekki tölfræðilega marktækar samkvæmt seinustu milligreiningu.

^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 metanlegt

Niðurstöður 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 meðferðarrest með fyrri meðferð, þ.m.t. með þriðju kynslóð EGFR-týrósináshemils. 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-hópinum eða CP-hópinum 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) færnikor 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 sjúkdómsversnunar ^a		
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-gildi ^b	0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386	
Hlutfall hlutlægrar svörunar ^a		
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 = öryggisbil

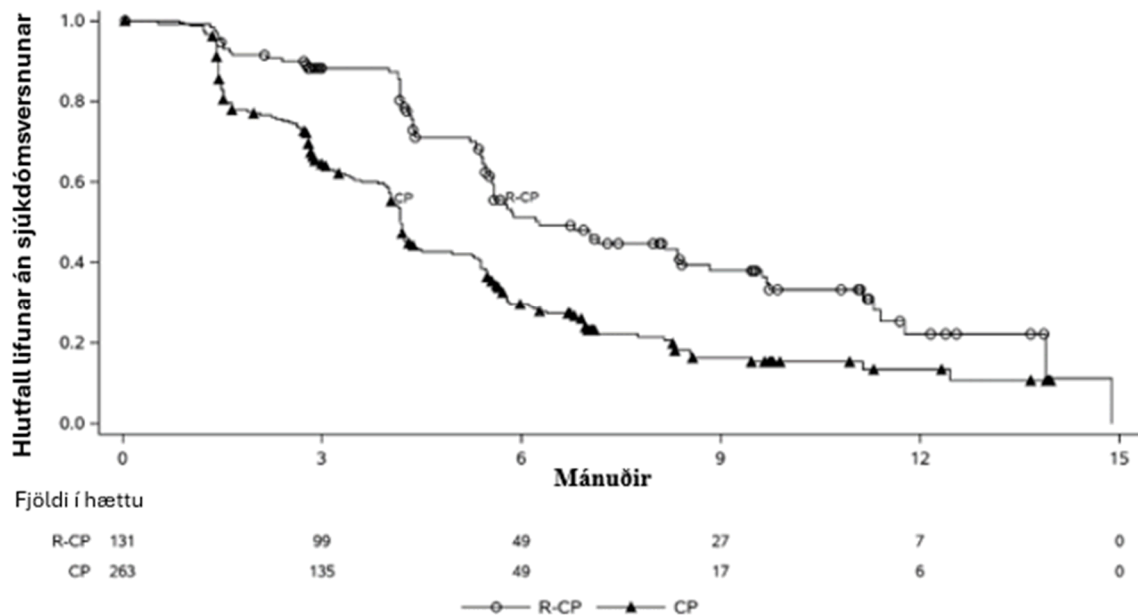
NE = ekki metanlegt

Niðurstöður 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 BICR

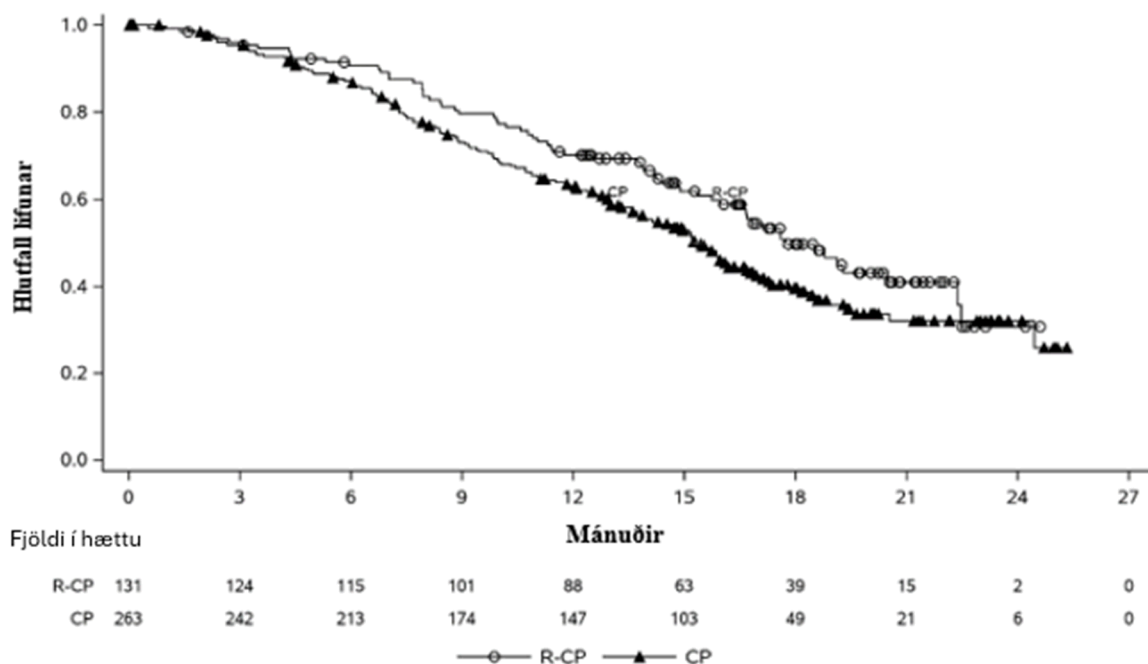
^b p-gildið er borið saman við 2-hliða marktökustig sem er 0,0142. Þannig að niðurstöður fyrir heildarlifun eru ekki marktækar úr seinni milligreiningunni.

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 heildarlífur 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 slembiræða 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 keðjuþjöllidun 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 eiturvekanir 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 eiturvekanir voru óviðunandi. Slembiröðun var lagskipt eftir ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnisvari (0 eða 1), og áður greindum meinvörpum í heila (já eða nei). Sjúklingum sem var slembiræddur 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

Tala 15: Hlutfallur verkalna í FALILEON		
	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 svörunar ^{a, 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%
Heildarlifun ^c		
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 = öryggisbil

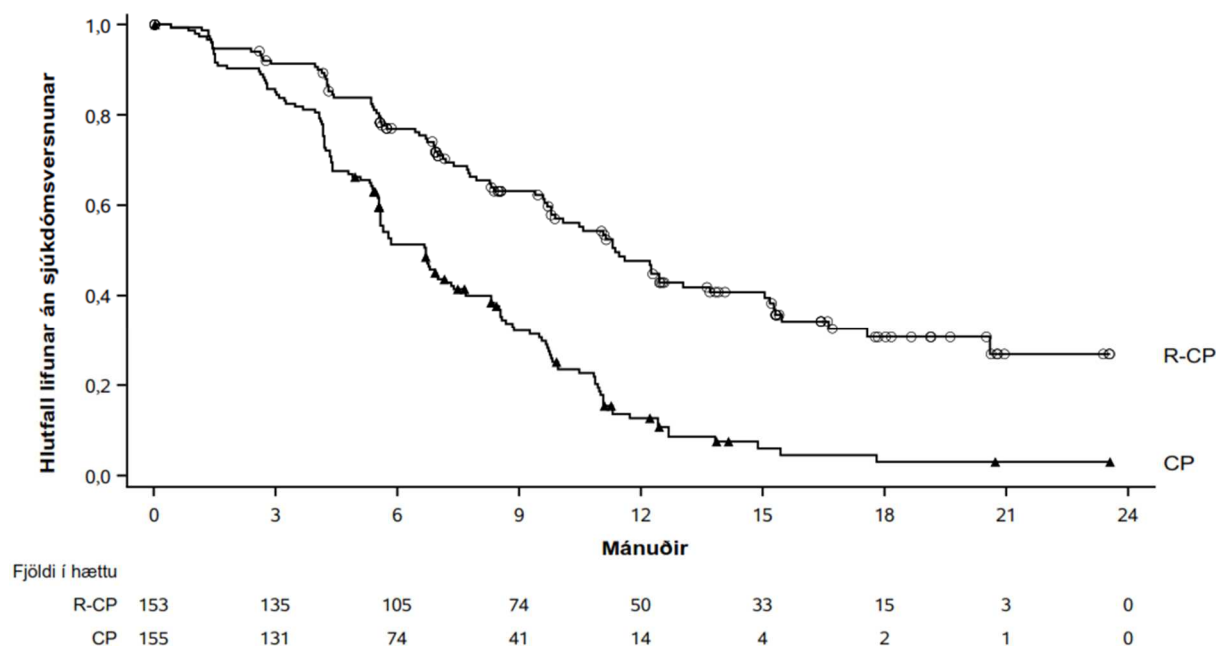
NE = ekki metanlegt

^a Blinded Independent Central Review samkvæmt RECIST útgáfu 1.1

^b Byggt á Kaplan-Meier mati.

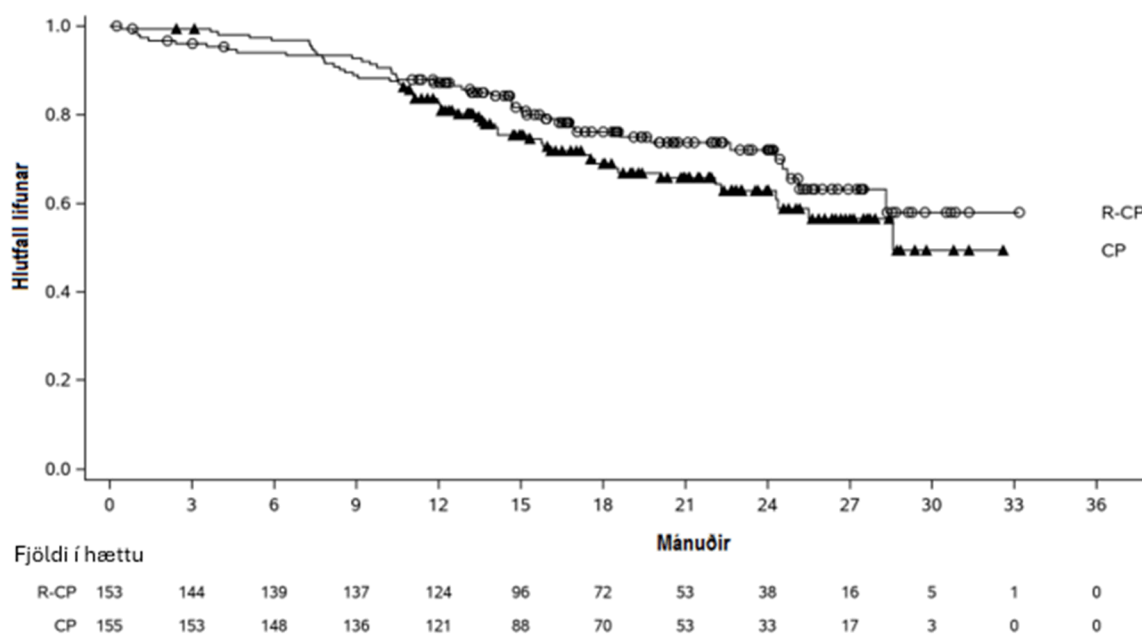
^c Byggt á niðurstöðum uppfærðra gagna fyrir heildarlifun með miðgildi eftirfylgni sem var 20,9 mánuðir. Greining heildarlifunar var ekki leiðrétt fyrir hugsanlegum truflandi áhrifum þeirra sem skiptu um meðferð (78 [50,3%] sjúklingar í carboplatin + pemetrexed hópnum sem fengu síðar Rybrevant sem einlyfjameðferð).

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 (CHRYSLIS)

CHRYSLIS er fjölsetra, opin, fjölgjöf 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 keðjujölliðun 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 eiturvekanir 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). Aukaendapunktur 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) færnis skor 0 og 70% höfðu ECOG færnis skor 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 CHRYSLIS

	Mat rannsakanda (N=114)
Heildarsvörunartíðni^{a, b} (95% CI)	37% (28%; 46%)
Full svörun	0%
Hlutasvörun	37%
Lengd svörunar	
Miðgildi ^c (95% CI), mánuðir	12,5 (6,5; 16,1)
Sjúklingar með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir	64%

CI = Öryggisbil

^a Staðfest svörun

^b 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.

Virgni 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 ($AUC_{1\text{ vika}}$) í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 350 til 1.750 mg.

Byggt á hermireikningum fyrir lyfjahvarfalíkan þýðis var $AUC_{\text{vika 1}}$ 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 ($60 \leq \text{kreatínínúthreinsun [CrCl]} < 90 \text{ ml/mín.}$), meðalskerta ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/mín.}$) eða verulega skerta ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/mín.}$) 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 ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/mín.}$) á lyfjahvörf amivantamabs eru ekki þekkt.

Skert lifrastarfsemi

Ólíklegt er að breytingar á lifrastarfsemi 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 [$(\text{heildarbilirúbín} \leq \text{ULN (efri mörk eðlilegra gilda) og ASAT} > \text{ULN})$ eða $(\text{ULN} < \text{heildarbilirúbín} \leq 1,5 \times \text{ULN})$] eða meðalskerta ($1,5 \times \text{ULN} < \text{heildarbilirúbín} \leq 3 \times \text{ULN}$ og hvaða ASAT sem er) lifrastarfsemi. Upplýsingar hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi eru takmarkaðar ($n=1$), en ekkert bendir til að nauðsynlegt sé að aðlaga skammta hjá þessum sjúklingum. Áhrif verulega skertrar ($\text{heildarbilirúbín} > 3 \times \text{ULN}$) lifrastarfsemi 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 erfðæfni 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/fósttri 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 fóstura. Jafnframt olli útrýming MET eða bindils þess, HGF (vaxtarþáttur lifrarfrumna), dauða fósturvísis vegna verulegra galla í fylgjuþroska og fram komu galla í vöðvaþroska fóstura 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

Etýlendíamíntetraedíksýra (EDTA) dínatríum salt díhýdrat

L-histidín

L-histidín hýdróklóríð einhýdrat

L-metiónín

Pólýsorbit 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 Geymslupól

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%) natriumklóríðlausn 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 pólýólefin blöndu (PP+PE).
- Dragið upp 7 ml af Rybrevant úr þeim hettuglösnum 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 míkrometrar), 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% natriumklóríðlausn 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/>.

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 lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

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: etýlendíamíntetraedíksýra (EDTA), L-histidín, L-histidín hýdróklóríð einhýdrat, L-metiónín, pólýsorbit 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 VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, 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. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Rybrevant 350 mg innrennslispykkni, 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 lækinn 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-týrósinínasahemli
- 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 lækinn 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 lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú færð lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

Láttu lækinn 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 lækinn 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 lækinn 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 lækinn 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 lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita áður en lyfið er notað.
- Lyfið getur hugsanlega skaðað ófætt barn. Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita. Þú og læknirinn ákveðið hvort ávinningur af því að nota lyfið sé meiri en áhætta fyrir ófædda barnið.

Brjóstagið

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 brjóstagið 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 lækinn ef þú ert á saltsnauðu fæði.

Rybrevant inniheldur pólýsorbát

Lyfið inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml sem jafngildir 4,2 mg í hverju 7 ml hettuglasi. Pólýsorbót gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum 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 bólgu (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 fái of stóran skammt (ofskömmtun) fylgist læknirinn með þér með tilliti til aukaverkana.

Ef þú gleymir að mæta í tíma til að fá Rygbrevant

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 Rygbrevant 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 Rygbrevant ásamt lazertinibi:

Aðrar aukaverkanir

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

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 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 (hand- 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 aminótransferasa í blóði, hugsanleg einkenni lifrarvandamála
- aukið magn ensímsins aspartat aminótransferasa 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 lækinn 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**. 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 innrennslisþykknri, lausn inniheldur 50 mg af amivantamabi. Eitt 7 ml hettuglas með innrennslisþykknri inniheldur 350 mg af amivantamabi.
- Önnur innihaldsefni eru etýlendíamíntetraedíksýra (EDTA), L-histidín, L-histidín hýdróklóríð einhýdrat, L-metiónín, pólýsorbit 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 NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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>.

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 pólýólefin blöndu (PP+PE).
- Dragið upp 7 ml af Rybrevant úr þeim hettuglösnum 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 míkrometrar), 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.