Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Rybrevant, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMA/H/C/5454/X/014) qed jiġu immarkati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

BT_1000X858pxDan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjonijiet avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rybrevant 350 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Millilitru wieħed ta’ konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 50 mg amivantamab.

Kunjett wieħed ta 7 mL fih 350 mg ta’ amivantamab.

Amivantamab huwa antikorp bispeċifiku abbażi ta’ immunoglobulina GI (IgG1) kompletament umana dirett kontra riseptri tal-fattur ta’ żvilupp epidermali (EGF, epidermal growth factor) u ta’ transizzjoni mesenkimali-epidermali (MET, mesenchymal-epidermal transition), magħmul minn linja ċellulari mammifera ta’ Ovarji tal-Ħemster Ċiniż, [CHO, Chinese Hamster Ovary] bl-użu ta’ teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjent b’effett magħruf:

mL wieħed ta’ soluzzjoni fih 0.6 mg ta’ polysorbate 80.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Is-soluzzjoni hija mingħajr kulur għal safranija ċara, b’pH ta’ 5.7 u b’osmolalità ta’ madwar 310 mOsm/kg.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Rybrevant huwa indikat:

* flimkien ma’ lazertinib għat‑trattament tal‑ewwel linja ta’ pazjenti adulti b’kanċer tal‑pulmun avvanzat mhux mikroċitoma (NSCLC, non-small cell lung cancer) b’mutazzjonijiet ta’ tħassir ta’ EGFR Exon 19 jew ta’ sostituzzjoni ta’ Exon 21 L858R.
* flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed għat‑trattament ta’ pazjenti adulti b’NSCLC b’mutazzjonijiet ta’ tħassir ta’ EGFR Exon 19 jew ta’ sostituzzjoni ta’ Exon 21 L858R wara falliment b’terapija preċedenti li tinkludi inibitur ta’ tyrosine kinase (TKI, tyrosine kinase inhibitor) EGFR.
* flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed għat‑trattament tal‑ewwel linja ta’ pazjenti adulti b’NSCLC avvanzat b’attivazzjoni tal‑mutazzjonijiet EGFR Exon 20 ta’ inseriment.
* bħala monoterapija għal trattament ta’ pazjenti adulti b’NSCLC avvanzat b’attivazzjoni tal-mutazzjonijiet Exon 20 ta’ inseriment EGFR, wara falliment bit-terapija abbażi tal-platinju.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-trattament b’Rybrevant għandu jinbeda u jkun taħt is-superviżjoni ta’ tabib b’esperjenza fl-użu ta’ prodotti mediċinali ta’ kontra l-kanċer.

Rybrevant għandu jkun amministrat minn professjonista tal-kura tas-saħħa b’aċċess għal sostenn mediku xieraq biex jimmaniġġja reazzjonijiet marbuta mal-infużjonijiet (IRRs, infusion related reactions) jekk iseħħu.

Qabel il-bidu ta’ terapija b’Rybrevant, l-istat tal-mutazzjoni ta’ EGFR fit‑tessut tat‑tumur jew kampjuni tal‑plażma għandu jiġi stabbilit bl-użu ta’ metodu ta’ test ivvalidat. Jekk ma tiġi osservata l‑ebda mutazzjoni f’kampjun tal‑plażma, it‑tessut tat‑tumur għandu jiġi ttestjat jekk ikun disponibbli f’ammont u kwalità suffiċjenti minħabba l‑potenzjal għal riżultati negattivi foloz bl‑użu ta’ test tal‑plażma. L‑ittestjar jista’ jitwettaq fi kwalunkwe ħin mid‑dijanjożi tal‑bidu sal‑bidu tat‑terapija; l‑ittestjar m’għandux bżonn jiġi ripetut ladarba l-istat tal-mutazzjoni ta’ EGFR jkun ġie stabbilit (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

Għandhom jingħataw medicini minn qabel biex jonqos ir-riskju ta’ IRRs b’Rybrevant (ara taħt “Modifikazzjonijiet dożali” u “Prodotti mediċinali rakkomandati li jistgħu jittieħdu fl-istess waqt”).

*Kull 3 ġimgħat*

Id‑dożaġġi rakkomandati ta’ Rybrevant, meta jintuża flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed, huma pprovduti f’Tabella 1 (ara hawn taħt “Rati tal‑infużjoni” u Tabella 5).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 1: Dożaġġ rakkomandat ta’ Rybrevant kull 3 ġimgħat** | | | |
| **Piż tal‑ġisem fil‑linja bażia** | **Doża ta’ Rybrevant** | **Skeda** | **Numru ta’ kunjetti** |
| Inqas minn 80 kg | 1 400 mg | Kull ġimgħa (total ta’ 4 dożi) minn Ġimgħat 1 sa 4   * Ġimgħa 1 – aqsam l‑infużjoni fuq Jum 1 u Jum 2 * Ġimgħat 2 sa 4 ‑ infużjoni f’Jum 1 | 4 |
| 1 750 mg | Kull 3 ġimgħat b’bidu f’Ġimgħa 7 ’il quddiem | 5 |
| Aktar minn jew ugwali għal 80 kg | 1 750 mg | Kull ġimgħa (total ta’ 4 dożi) minn Ġimgħat 1 sa 4   * Ġimgħa 1 – aqsam l‑infużjoni fuq Jum 1 u Jum 2 * Ġimgħat 2 sa 4 - infużjoni f’Jum 1 | 5 |
| 2 100 mg | Kull 3 ġimgħat b’bidu f’Ġimgħa 7 ’il quddiem | 6 |
| a Mhux meħtieġa aġġustamenti fid‑doża għal bidliet fil‑piż tal‑ġisem sussegwenti. | | | |

Meta jkun użat flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed, Rybrevant għandu jingħata wara carboplatin u pemetrexed fl‑ordni li ġej: pemetrexed, carboplatin u mbagħad Rybrevant. Ara sezzjoni 5.1 u l‑informazzjoni ta’ preskrizzjoni tal‑manufattur għal istruzzjonijiet dwar id‑dożaġġ għal carboplatin u pemetrexed.

*Kull ġimagħtejn*

Id-dożaġġi rakkomandati ta’ monoterapija b’Rybrevant jew flimkien ma’ lazertinib huma provduti f’Tabella 2(ara taħt “Rati tal-infużjoni” u Tabella 6).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 2: Dożaġġ rakkomandat ta’ Rybrevant kull ġimagħtejn** | | | |
| **Piż tal-ġisem fil-linja bażia** | **Doża ta’ Rybrevant** | **Skeda** | **Numru ta’ kunjetti ta’ 350 mg/7 mL Rybrevant** |
| Inqas minn 80 kg | 1 050 mg | Kull ġimgħa (total ta’ 4 dożi) minn Ġimgħat 1 sa 4   * Ġimgħa 1 – aqsam l‑infużjoni fuq Jum 1 u Jum 2 * Ġimgħat 2 sa 4 - infużjoni f’Jum 1 | 3 |
| Kull ġimagħtejn b’bidu f’Ġimgħa 5 ’il quddiem |
| Aktar minn jew ugwali għal 80 kg | 1 400 mg | Kull ġimgħa (total ta’ 4 dożi) minn Ġimgħat 1 sa 4   * Ġimgħa 1 – aqsam l‑infużjoni fuq Jum 1 u Jum 2 * Ġimgħat 2 sa 4 - infużjoni f’Jum 1 | 4 |
| Kull ġimagħtejn b’bidu f’Ġimgħa 5 ’il quddiem |
| a Mhux meħtieġa aġġustamenti fid‑doża għal bidliet fil‑piż tal‑ġisem sussegwenti. | | | |

Meta jingħata flimkien ma’ lazertinib, huwa rakkomandat li jingħata Rybrevant fi kwalunkwe ħin wara lazertinib meta jingħata fl‑istess jum. Irreferi għal sezzjoni 4.2 tas‑Sommarju tal‑Karatteristiċi tal‑Prodott ta’ lazertinib għal informazzjoni tad‑dożaġġ ta’ lazertinib rakkomandat.

*Tul ta’ trattament*

Huwa rakkomandat li pazjenti jibqgħu jiġu trattati b’Rybrevant sa dak iż-żmien li jkun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

*Doża li ma tteħditx*

Jekk tinqabeż doża ppjanata, id-doża għandha tiġi amministrata kemm jista’ jkun malajr u l-iskeda tad-dożaġġ għandha tiġi aġġustata skont din id-doża, billi jinżamm l-intervall tat-trattament.

*Modifikazzjonijiet dożali*

Id-dożaġġ għandu jiġi interrott minħabba reazzjonijiet avversi ta’ Grad 3 jew 4 sakemm jiġu riżolti r-reazzjonijiet avversi għal ≤ Grad 1 jew linja bażi. Jekk l-interruzzjoni hija għal 7 ijiem jew inqas, erġa’ ibda mill-ġdid bid-doża attwali. Jekk interruzzjoni hija itwal minn 7 ijiem, huwa rakkomandat li tibda mill-ġdid b’doża mnaqqsa kif preżentat f’Tabella 3. Ara wkoll modifikazzjonijiet dożali speċifiċi għal reazzjonijiet avversi speċifiċi taħt Tabella 3.

Jekk jintuża flimkien ma’ lazertinib, irreferi għal sezzjoni 4.2 tas‑Sommarju tal‑Karatteristiċi tal‑Prodott ta’ lazertinib għal informazzjoni dwar modifiki tad‑doża.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 3: Modifiki fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi** | | | |
| **Doża li fiha seħħet ir‑reazzjoni avversa** | **Doża wara l‑ewwel interruzzjoni għal reazzjoni avversa** | **Doża wara t‑tieni interruzzjoni għal reazzjoni avversa** | **Doża wara t‑tielet interruzzjoni għal reazzjoni avversa** |
| 1 050 mg | 700 mg | 350 mg | Waqqaf għalkollox 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 |

*Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni*

L-infużjoni għandha titwaqqaf mal-ewwel sinjal ta’ IRRs. Prodotti mediċinali ta’ sostenn addizzjonali (p.e. glukokortikojdi, antistamini, antipiretiċi u antiemetiċi addizzjonali) għandhom jiġu amministrati kif klinikament indikat (ara sezzjoni 4.4).

* Grad 1‑3 (ħafif‑sever): Mal-irkupru mis-sintomi, kompli l-infużjoni b’rata ta’ 50% mir-rata ta’ qabel. Jekk m’hemmx sintomi addizzjonali, ir-rata tista’ tiżdid għar-rata ta’ infużjoni rakkomandata (ara Tabelli 5 u 6). Prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess waqt għandhom jingħataw mad-doża li jmiss (inkluż dexamethasone (20 mg) jew ekwivalenti (ara Tabella 4).
* Grad 3 Rikorrenti jew Grad 4 (theddida għal ħajja): Waqqaf Rybrevant għalkollox.

*Avvenimenti venużi tromboemboliċi (VTE, venous thromboembolic) b’użu fl‑istess ħin ma’ lazertinib*

F’pazjenti li jirċievu Rybrevant flimkien ma’ lazertinib għandhom jingħataw antikoagulanti profilattiċi fil-bidu tat-trattament għall-prevenzjoni ta’ avvenimenti ta’ VTE. B’mod konsistenti ma’ linji gwida kliniċi, il‑pazjenti għandhom jirċievu dożaġġ profilattiku ta jew antikoagulanti orali li jaħdem b’mod dirett (DOAC, direct acting oral anticoagulant) jew eparina ta’ piż molekulari baxx (LMWH, low‑molecular weight heparin). L‑użu ta’ antagonisti tal‑Vitamina K mhux rakkomandat.

Għal avvenimenti ta’ VTE assoċjati ma’instabilità klinika (eż, falliment respiratorju jew disfunzjoni kardijaka), iż‑żewġ mediċini għandhom jinżammu sakemm il‑pazjent ikun klinikament stabbli. Wara dan, iż‑żewġ prodotti mediċinali jistgħu jerġgħu jinbdew bl‑istess doża. Fl‑avveniment ta’ rikorrenza minkejja antikoagulazzjoni xierqa, waqqaf għalkollox Rybrevant. It‑trattament jista’ jkompli b’lazertinib bl‑istess doża.

*Reazzjonijiet tal-ġilda u tad-dwiefer*

Il‑pazjenti għandhom jingħataw parir biex jillimitaw l‑esponiment għax‑xemx waqt u għal xahrejn wara terapija b’Rybrevant. Hija rakkomandata krema emolljenti ħielsa mill‑alkoħol għal partijiet xotti. Għal aktar informazzjoni dwar profilassi għal reazzjonijiet tal-ġilda u tad-dwiefer, ara sezzjoni 4.4. Jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjoni tal-ġilda ta’ Grad 1‑2 jew reazzjoni tad-dwiefer, għandha tinbeda kura ta’ sostenn, u jekk ma jkunx hemm titjib wara ġimagħtejn, tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata għal raxx ta’ Grad 2 persistenti (ara Tabella 3). Jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjoni tal-ġilda ta’ Grad 3 jew reazzjoni tad-dwiefer, għandha tinbeda kura ta’ sostenn, u għandu jiġi kkunsidrat li Rybrevant jitwaqqaf sakemm ir-reazzjoni avversa titjib. Mal-irkupru tal-ġilda jew reazzjoni tad-dwiefer għal ≤ Grad 2, Rybrevant għandu jitkompla b’doża mnaqqsa. Jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjonijiet tal-ġilda ta’ Grad 4, Rybrevant għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.4).

*Mard tal-pulmun interstizjali*

Rybrevant għandu jitwaqqaf jekk il‑mard tal-pulmun interstizjali(ILD, interstitial lung disease) jew ir‑reazzjonijiet avversi bħal ILD (pnewmonite) huma suspettati. Jekk ikun konfermat li l-pazjent għandu ILD jew reazzjonijiet avversi bħal ILD (pe. pnewmonite), waqqaf għalkollox Rybrevant (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali rakkomandati li jistgħu jittieħdu fl-istess waqt

Qabel l-infużjoni (Ġimgħa 1, Jiem 1 u 2), antistamini, antipiretiċi, u glukokortikojdi għandhom jiġu amministrati biex jitnaqqas ir-riskju ta’ IRRs (ara Tabella 4). Għal dożi sussegwenti, antistamini u antipiretiċi huma meħtieġa biex jibqgħu jiġu amministrati. Glukokortikojdi għandhom jerġgħu jinbdew mill‑ġdid ukoll wara interruzzjonijiet tad‑doża mtawla. Antiemetiċi għandhom jiġu amministrati jekk meħtieġa.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 4: Skeda tad-dożaġġ tal-mediċini li jingħataw qabel** | | | |
| **Medikazzjoni li tingħata qabel** | **Doża** | **Mnejn jingħata** | **Tieqa dożali rakkomandata qabel l-għoti ta’ Rybrevant** |
| **Antistamini\*** | Diphenhydramine (25 sa 50 mg) jew ekwivalenti | Ġol-vina | 15 sa 30 minuta |
| Orali | 30 sa 60 minuta |
| **Antipiretiku\*** | Paracetamol/Acetaminophen (650 sa 1 000 mg) | Ġol-vina | 15 sa 30 minuta |
| Orali: | 30 sa 60 minuta |
| **Glukokortikojdi‡** | Dexamethasone (20 mg) jew ekwivalenti | Ġol-vina | 60 sa 120 minuta |
| **Glukokortikojdi+** | Dexamethasone (10 mg) jew ekwivalenti | Ġol-vina | 45 sa 60 minuta |
| \* Meħtieġ għal kull doża.  ‡ Meħtieġ għad-doża tal-bidu (Ġimgħa 1, Jum 1), jew għad‑doża sussegwenti li jmiss fl‑avveniment ta’ IRR.  + Meħtieġ għat‑tieni doża (Ġimgħa 1, Jum 2); fakultattiv għal dożi sussegwenti. | | | |

Popolazzjonijiet speċjali

*Popolazzjoni pedjatrika*

M’hemm l-ebda użu rilevanti t’amivantamab fil-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta’ kanċer tal‑pulmun mhux mikroċitoma.

*Anzjani*

L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ (ara sezzjoni 4.8, sezzjoni 5.1 u sezzjoni 5.2).

*Indeboliment tal-kliewi*

Ma sarux studji formali b’amivantamab f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi. Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (PK), l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b’indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat. Attenzjoni hi meħtieġa f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied peress li amivantamab ma ġiex studjat f’din il-popolazzjoni ta’ pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Jekk it-trattament jinbeda, pazjenti għandhom jiġu monitorjati għal reazzjonijiet avversi b’modifikazzjonijiet fid-doża skont ir-rakkomandazzjonijiet ta’ fuq.

*Indeboliment tal-fwied*

Ma sarux studji formali b’amivantamab f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied. Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (PK), l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b’indeboliment ħafif tal-fwied. Kawtela hi meħtieġa f’pazjenti b’indeboliment moderat jew sever tal‑fwied peress li amivantamab ma ġiex studjat f’din il-popolazzjoni ta’ pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Jekk it-trattament jinbeda, pazjenti għandhom jiġu monitorjati għal reazzjonijiet avversi b’modifikazzjonijiet fid-doża skont ir-rakkomandazzjonijiet ta’ fuq.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Rybrevant hu għall-użu ġol-vina. Huwa jiġi amministrat bħala infużjoni ġol-vina wara dilwazzjoni b’soluzzjoni sterili ta’ 5% glukożju jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Rybrevant għandu jingħata b’filtrazzjoni fil-pajp.

Għal istruzzjonijiet fuq dilwazzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

*Rati tal-infużjoni*

Wara d-dilwazzjoni, l-infużjoni għandha tingħata ġol-vina bir-rati ta’ infużjoni preżentati f’Tabella 5 jew 6 hawn taħt. Minħabba l-frekwenzi ta’ IRRs fl-ewwel doża, amivantamab għandu jiġi infuż permezz ta’ vina periferali f’Ġimgħa 1 u Ġimgħa 2; infużjoni permezz ta’ pajp ċentrali tista’ tiġi mogħtija għal ġimgħat sussegwenti meta r-riskju ta’ IRRs ikun inqas (ara sezzjoni 6.6). Huwa rakkomandat li l-ewwel doża tiġi mħejjija kemm jista’ jkun qrib l-għoti biex tiġi massimizzata l-probabilità li tingħata l-infużjoni kollha f’każ ta’ IRR.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 5: Rati ta’ infużjoni għal Rybrevant kull 3 ġimgħat** | | | |
| **Piż tal‑ġisem inqas minn 80 kg** | | | |
| **Ġimgħa** | **Doża**  **(għal kull borża ta’ 250 mL)** | **Rata tal‑infużjoni tal‑bidu** | **Rata tal‑infużjoni sussegwenti†** |
| **Ġimgħa 1 (infużjoni b’doża maqsuma)** |  | | |
| Ġimgħa 1 *Jum 1* | 350 mg | 50 mL/hr | 75 mL/hr |
| Ġimgħa 1 *Jum 2* | 1 050 mg | 33 mL/hr | 50 mL/hr |
| **Ġimgħa 2** | 1 400 mg | 65 mL/hr | |
| **Ġimgħa 3** | 1 400 mg | 85 mL/hr | |
| **Ġimgħa 4** | 1 400 mg | 125 mL/hr | |
| **Ġimgħat sussegwenti**\* | 1 750 mg | 125 mL/hr | |
| **Piż tal‑ġisem aktar minn jew ugwali għal 80 kg** | | | |
| **Ġimgħa** | **Doża**  **(għal kull borża ta’ 250 mL)** | **Rata tal‑infużjoni tal‑bidu** | **Rata tal‑infużjoni sussegwenti†** |
| **Ġimgħa 1 (infużjoni b’doża maqsuma)** |  | | |
| Ġimgħa 1 *Jum 1* | 350 mg | 50 mL/hr | 75 mL/hr |
| Ġimgħa 1 *Jum 2* | 1 400 mg | 25 mL/hr | 50 mL/hr |
| **Ġimgħa 2** | 1 750 mg | 65 mL/hr | |
| **Ġimgħa 3** | 1 750 mg | 85 mL/hr | |
| **Ġimgħa 4** | 1 750 mg | 125 mL/hr | |
| **Ġimgħat sussegwenti\*** | 2 100 mg | 125 mL/hr | |
| \* Tibda f’Ġimgħa 7, il‑pazjenti jingħataw doża kull 3 ġimgħat.  † Fl‑assenza ta’ reazzjonijiet relatati mal‑infużjoni żid ir‑rata tal‑infużjoni tal‑bidu għar‑rata tal‑infużjoni sussegwenti wara sagħtejn. | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 6: Rati ta’ infużjoni għal Rybrevant kull ġimagħtejn** | | | | |
| **Piż tal‑ġisem inqas minn 80 kg** | | | |
| **Ġimgħa** | **Doża**  **(kull borża ta’ 250 mL)** | **Rata tal‑infużjoni fil‑bidu** | **Rata tal‑infużjoni sussegwenti‡** |
| **Ġimgħa 1 (doża tal-infużjoni maqsuma)** |  | | |
| Ġimgħa 1 *Jum 1* | 350 mg | 50 mL/hr | 75 mL/hr |
| Ġimgħa 1 *Jum 2* | 700 mg | 50 mL/hr | 75 mL/hr |
| **Ġimgħa** **2** | 1 050 mg | 85 mL/hr | |
| **Ġimgħat** **sussegwenti**\* | 1 050 mg | 125 mL/hr | |
| **Piż tal‑ġisem aktar minn jew ugwali għal 80 kg** | | | |
| **Ġimgħa** | **Doża**  **(kull borża ta’ 250 mL)** | **Rata tal‑infużjoni fil-bidu** | **Rata tal‑infużjoni sussegwenti**‡ |
| **Ġimgħa 1 (doża tal-infużjoni maqsuma)** |  | | |
| Ġimgħa 1 *Jum 1* | 350 mg | 50 mL/hr | 75 mL/hr |
| Ġimgħa 1 *Jum 2* | 1 050 mg | 35 mL/hr | 50 mL/hr |
| **Ġimgħa 2** | 1 400 mg | 65 mL/hr | |
| **Ġimgħa 3** | 1 400 mg | 85 mL/hr | |
| **Ġimgħat** **sussegwenti\*** | 1 400 mg | 125 mL/hr | |
| \* Wara Ġimgħa 5, il-pazjenti jiġu dożati kull ġimagħtejn.  ‡ Żid ir-rata t’infużjoni inizjali għar-rata t’infużjoni li jmiss wara sagħtejn fin-nuqqas ta’ IRRs. | | | |

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis‑sezzjoni 6.1.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet relatata mal-infużjoni

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni li jseħħu komunement f’pazjenti trattati b’amivantamab (ara sezzjoni 4.8)

Qabel l-infużjoni inizjali (Ġimgħa 1), antiistamini, antipiretiċi, u glukokortikojdi għandhom jiġu amministrati biex jitnaqqas ir-riskju ta’ IRRs. Għal dożi sussegwenti, antistamini u antipiretiċi għandhom jiġu amministrati. L-infużjoni inizjali għandha tingħata f’dożi maqsuma f’Ġimgħa 1, Jum 1 u 2.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati f’ambjent b’appoġġ mediku adattat biex jittratta IRRs. L-infużjonijiet għandhom jiġu interrotti mal-ewwel sinjal ta’ IRR ta’ kwalunkwe severità u prodotti mediċinali ta’ wara l-infużjoni għandhom jiġu amministrati kif klinikament indikat. Mal-irkupru mis-sintomi, l-infużjoni għandha titkompla b’rata ta’ 50% mir-rata ta’ qabel. Għal IRRs rikorrenti ta’ Grad 3 jew Grad 4, Rybrevant għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2)

Mard interstizzjali tal-pulmun

Mard interstizzjali tal-pulmun (ILD, interstitial lung disease) jew reazzjonijiet avversi bħal ILD (p.e., pnewmonite) ġew rapportati f’pazjenti ttrattati b’amivantamab, inkluż avvenimenti fatali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati għal sintomi indikattivi għal ILD/pnewmonite (eż. dispnea, sogħla, deni). Jekk jiżviluppaw sintomi, it-trattament b’Rybrevant għandu jitwaqqaf sakemm isir l-istħarriġ ta’ dawn is-sintomi. ILD suspettat jew reazzjonijiet avversi bħal ILD għandhom jiġu evalwati u trattament adattat għandu jiġi mibdi kif meħtieġ. Rybrevant għandu jitwaqqaf għalkollox f’pazjenti b’ILD ikkonfermata jew reazzjonijiet avversi bħal ILD (ara sezzjoni 4.2).

Avvenimenti tromboemboliċi venużi (VTE, venous thromboembolic) b’lazertinib

F’pazjenti li kienu qed jirċievu Rybrevant flimkien ma’ lazertinib, avvenimenti VTE, inkluż trombożi ġo vina fil‑fond (DVT, deep venous thrombosis) u emboliżmu pulmonari (PE, pulmonary embolism), inkluż avvenimenti fatali, ġew irrappurtati (ara sezzjoni 4.8). B’mod konsistenti ma’ linji gwida kliniċi, il‑pazjenti għandhom jirċievu dożaġġ profilattiku ta’ jew antikoagulant orali li jaħdem b’mod dirett (DOAC, direct acting oral anticoagulant) jew eparina ta’ piż molekulari baxx (LMWH, low‑molecular weight heparin). Mhux rakkomandat l‑użu ta’ antagonisti tal‑Vitamina K.

Għandhom jiġu mmonitorjati s-sinjali u s-sintomi ta’ avvenimenti ta’ VTE. Pazjenti b’avvenimenti VTE għandhom jiġu ttrattati b’antikoagulazzjoni kif indikat klinikament. Ghal avvenimenti VTE assoċjati ma’ instabilità klinika, it‑trattament għandu jitwaqqaf sakemm il‑pazjent ikun klinikament stabbli. Wara dan, iż‑żewġ mediċini jistgħu jerġgħu jinbdew bl‑istess doża.

Fl‑avveniment ta’ rikorrenza minkejja antikoagulazzjoni xierqa, Rybrevant għandu jitwaqqaf. It‑trattament jista’ jitkompla b’lazertinib bl‑istess doża (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet tal-ġilda u tad-dwiefer

Raxx (li jinkludi dermatite, akneiformi), ħakk u ġilda xotta seħħew f’pazjenti ttrattati b’amivantamab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jirristrinġu l-esponiment għax‑xemx għal xahrejn wara terapija b’Rybrevant. Ilbies protettivi u l-użu ta’ sunscreen bi spettru wiesa’ ta’ UVA/UVB huwa rakkomandat. Krema emolljenti ħielsa mill-alkoħol hija rakkomandata għall-partijiet xotti. Għandu jiġi kkunsidrat approwċ profilattiku għall‑prevenzjoni tar‑raxx. Dan jinkludi terapija profilattika b’antibijotiku orali (eż, doxycycline jew minocycline, 100 mg darbtejn kuljum) li tibda f’Jum 1 għall‑ewwel 12‑il ġimgħa ta’ trattament u wara t‑tlestija ta’ terapija b’antibijotiku orali, lowxin b’antibijotiku topiku għall‑ġilda tal‑qorriegħa tar‑ras (eż, clindamycin 1%) għad‑9 xhur ta’ trattament li jmiss. Għandhom jiġu kkunsidrati preparazzjoni kosmetika li tagħmel il‑ġilda inqas xotta mhux komedoġenika fuq il‑wiċċ u l‑ġisem kollu (ħlief il‑ġilda tal‑qorriegħa tar‑ras) u soluzzjoni ta’ chlorhexidine biex taħsel l‑idejn u s‑saqajn b’bidu f’Jum 1 u jitkomplew għall‑ewwel 12‑il xahar ta’ trattament.

Preskrizzjonijiet għal antibijotiċi topiċi u/jew orali u kortikosterojdi topiċi huma rakkomandati li jkunu disponibbli fil‑ħin tad‑dożaġġ tal‑bidu biex jimminimizzaw kwalunkwe dewmien fl‑immaniġġjar reattiv jew jiżviluppa raxx minkejja t‑trattament profilattiku. Jekk jiżviluppaw reazzjonijiet tal-ġilda, kortikosterojdi topikali u/jew antibijotiċi orali għandhom jiġu amministrati. Għal każijiet ta’ Grad 3 jew każijiet ta’ Grad 2 ittolerati b’mod debboli, antibijotiċi sistematiċi u sterojdi orali għandhom jingħataw ukoll. Pazjenti li jippreżentaw b’raxx sever li għandu dehra jew firxa atipika jew ma jurix titjib fi żmien ġimagħtejn għandhom jiġu riferuti minnufih għand dermatoloġista. Rybrevant għandu jingħata f’doża mnaqqsa, jiġi interrott, jew jitwaqqaf għalkollox skont is-severità (ara sezzjoni 4.2)*.*

Nekroliżi epidermali tossika (TEN, toxic epidermal necrolysis) ġiet rapportata. It‑trattament b’dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf jekk TEN tiġi konfermata.

Disturbi fl-għajnejn

Disturbi fl-għajnejn, li jinkludi l-keratite, seħħew f’pazjenti trattati b’amivantamab (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jippreżentaw b’sintomi fl-għajnejn li jmorru għall-agħar għandhom minnufih jiġu riferuti lil oftalmoloġista u għandhom iwaqqfu l-użu ta’ lentijiet tal-kuntatt sakemm is-sintomi jiġu evalwati. Għal modifikazzjonijiet fid-doża għal distrubi tal-għajn ta’ Grad 3 jew Grad 4, ara sezzjonijiet 4.2.

Kontenut tas-sodju

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol (23 mg) sodju għal kull doża, jiġifieri essenzjalment “ħieles mis-sodju”. Dan il-prodott mediċinali jista’ jiġi dilwit f’soluzzjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) ta’ sodium chloride għall-infużjoni. Dan għandu jiġi kkunsidrat f’pazjenti b’dieta ta’ sodju kkontrollat (ara sezzjoni 6.6).

Kontenut ta’ polysorbate

Din il-mediċina fiha 0.6 mg ta’ polysorbate 80 f’kull mL, li hija ekwivalenti għal 4.2 mg għal kull kunjett ta’ 7 mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni. Bħala antikorp monoklonali ta’ IgG1, mhux probabbli li l-eliminazzjoni mill‑kliewi u l-metaboliżmu permezz ta’ enzimi tal-fwied ta’ amivantamab intatt jkunu modi ewlenin ta’ eliminazzjoni. Għalhekk, varjazzjonijiet fl-enzimi li jimmetabolizzaw il‑mediċina mhux mistennija li jaffettwaw l-eliminazzjoni ta’ amivantamab. Minħabba l-affinità għolja ta’ epitop uniku fuq EGFR u MET, amivantamab mhux antiċipat li jibdel enzimi li jimetabolizzaw il‑mediċina.

Vaċċini

L-ebda data kliniku mhu disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta’ tilqim f’pazjenti li ħadu amivantamab. Evita l-użu ta’ vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati waqt li l-pazjenti jkunu qed jieħdu amivantamab.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li għad jista’ jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni

Nisa li jista’ jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u għal 3 xhur wara t‑tmiem ta’ trattament b’amivantamab.

Tqala

M’hemmx data umana biex jiġi assessjat ir-riskju ta’ amivantamab waqt it-tqala. Ma sarux studji ta’ riproduzzjoni fuq l‑annimali biex riskju assoċjat mal-mediċini jiġi stabbilit. L-għoti ta’ molekuli impedituri ta’ EGFR u MET f’annimali tqal irriżulta f’inċidenza ogħla ta’ indeboliment fl-iżvilupp embriju-fetali, f’mewt tal-embriju, u abort. Għalhekk, abbażi tal-mekkaniżmu t’azzjoni u riżultati f’mudelli t’annimali, amivantamab jista’ jikkaġuna ħsara fetali meta jingħata lil nisa tqal. Amivantamab m’għandux jingħata waqt it-tqala, għajr meta l-benefiċċju ta’ trattament għall-mara ikun jisboq ir-riskji potenzjali għall-fetu. Jekk il-pazjenta tinqabad tqila waqt li qed tieħu dan il-prodott mediċinali, il-pazjenta għandha tiġi informata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Treddigħ

Mhux magħruf jekk amivantamab jiġix eliminat fil-ħalib tal-bniedem. IgGs umani huma magħrufin li jiġu eliminati waqt l-ewwel jiem wara t-twelid, li jonqsu għal konċentrazzjonijiet iżgħar ftit wara. Riskju għat-tarbija mreddgħa ma jistax jiġi eskluż waqt il‑perjodu qasir wara t-twelid, għalkemm IgGs x’aktarx ser jiġu meqruda u mhux assorbiti fil-passaġġ gastrointestinali tat-tarbija mreddgħa. Trid tittieħed deċiżjoni jekk it-treddigħ għandux jieqaf jew tieqaf/tastjeni mit-terapija b’amivantamab b’konsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigħ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M’hemmx data fuq l-effett ta’ amivantamab fuq il-fertilità tal-bniedem. Effetti fuq il-fertilità tar-raġel u tal-mara ma ġewx evalwati fi studji fuq l-annimali.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Rybrevant jista’ jkollu effett moderat fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.8 (p.e., stordament, għeja, indeboliment viżwali). Jekk pazjenti jesperjenzaw sintomi marbuta mat-trattament, li jinkludu reazzjonijiet avversi marbuta mal-vista, effetti li jaffettwaw il-ħila ta’ konċentrazzjoni u biex jaġixxu, huwa rakkomandat li ma jsuqux jew jużaw inġenji sakemm l-effett ibatti.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fis‑sett ta’ data ta’ amivantamab bħala monoterapija (N=380), ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni f’kull grad kienu raxx (76%), reazzjonijiet marbuta mal‑infużjoni (67%), tossiċità tad-dwiefer (47%), ipoalbuminemija (31%), edema (26%), għeja (26%), stomatite (24%), dardir (23%), u stitikezza (23%). Reazzjonijiet avversi serji jinkludu ILD (1.3%), IRR (1.1%), u raxx (1.1%). Tlieta fil-mija tal-pazjenti waqfu Rybrevant minħabba reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li jwasslu għal waqfien mit-trattament kienu IRR (1.1%), ILD (0.5%) u tossiċità tad-dwiefer (0.5%).

Elenku tabellat ta’ reazzjonijiet avversi

Tabella 7 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina li seħħew f’pazjenti li rċevew amivantamab bħala monoterapija.

Id-*data* tirrifletti l-esponiment ta’ amivantamab fi 380 pazjent b’kanċer tal-pulmun li jkun avvanza lokalment jew metastatiku mhux mikroċitoma wara l-falliment ta’ kimoterapija abbażi tal-platinu. Il‑pazjenti rċevew jew amivantamab 1 050 mg (għal pazjenti < 80 kg) jew 1 400 mg (għal pazjenti ≥ 80 kg). L-esponiment medjan għal amivantamab kien ta’ 4.1 xhur (firxa: 0.0 sa 39.7 xahar)

Reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma elenkati taħt skont il-kategorija tal‑frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma mfissra kif ġej: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa <1/100); rari (≥ 1/10 000 sa 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000); mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-data disponibbli).

Fi ħdan kull ragruppament ta’ frekwenzi, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati skont l-ordni tal-aktar serji jiġu l-ewwel.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 7: Reazzjonijiet avversi f’pazjenti li qed jirċievu amivantamab bħala monoterapija** | | | |
| **Sistema tal-klassifika tal-organi**  Reazzjoni avversa | **Kategorija ta’ frekwenza** | **Kull Grad (%)** | **Grad 3-4 (%)** |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | | | |
| Ipoalbuminemija\* (ara sezzjoni 5.1) | Komuni ħafna | 31 | 2† |
| Tnaqqis fl-aptit | 16 | 0.5† |
| Ipokalċemija | 10 | 0.3† |
| Ipokalemija | Komuni | 9 | 2 |
| Ipomagneżemija | 8 | 0 |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | | | |
| Sturdament\* | Komuni ħafna | 13 | 0.3† |
| **Disturbi fl-għajnejn** | | | |
| Impediment viżwali\* | Komuni | 3 | 0 |
| Tkabbir fix-xagħar tal-ixfar tal-għajnejn\* | 1 | 0 |
| Disturbi oħra tal-għajnejn\* | 6 | 0 |
| Keratite | Mhux komuni | 0.5 | 0 |
| Uveite | 0.3 | 0 |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | | | |
| Mard interstizzjali tal-pulmun\* | Komuni | 3 | 0.5† |
| **Disturbi gastrointestinali** | | | |
| Dijarea | Komuni ħafna | 11 | 2† |
| Stomatite\* | 24 | 0.5† |
| Dardir | 23 | 0.5† |
| Stitikezza | 23 | 0 |
| Remettar | 12 | 0.5† |
| Uġigħ addominali\* | Komuni | 9 | 0.8† |
| Murliti | 3.7 | 0 |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | | |
| Żieda fl-alanine aminotransferase | Komuni ħafna | 15 | 2 |
| Żieda fl-aspartate aminotransferase | 13 | 1 |
| Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm | 12 | 0.5† |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta’ taħt il-ġilda** | | | |
| Raxx\* | Komuni ħafna | 76 | 3† |
| Tossiċità tad-dwiefer\* | 47 | 2† |
| Ġilda xotta\* | 19 | 0 |
| Ħakk | 18 | 0 |
| Nekroliżi epidermali tossika | Mhux komuni | 0.3 | 0.3† |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | | | |
| Mijalġja | Komuni ħafna | 11 | 0.3† |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | | | |
| Edema\* | Komuni ħafna | 26 | 0.8† |
| Għeja\* | 26 | 0.8† |
| Deni | 11 | 0 |
| **Ferriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura** | | | |
| Reazzjoni relatata mal-infużjoni | Komuni ħafna | 67 | 2 |
| \* Termini miġburin  † Avvenimenti ta’ grad 3 biss | | | |

Sommarju tal‑profil tas‑sigurtà

Fis‑sett ta’ *data* ta’ amivantamab flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed (N=301), l‑iktar reazzjonijiet avversi frekwenti fil‑gradi kollha kienu raxx (83%), newtropenija (57%), tossiċità tad‑dwiefer (53%), reazzjonijiet relatati mal‑infużjoni (51%), għeja (43%), stomatite (39%), dardir (43%), tromboċitopenija (40%), stitikezza (40%), edema (40%), tnaqqis fl‑aptit (33%), ipoalbuminemija (32%), żieda fl‑alanine aminotransferase (26%), żieda fl‑aspartate aminotransferase (23%), remettar (22%), u ipokalemija (20%). Reazzjonijiet avversi serji kienu jinkludu raxx (2.7%), tromboemboliżmu venuż (2.3%), tromboċitopenija (2.3%) u ILD (2.0%). Tmienja fil‑mija tal pazjenti waqqfu għalkollox Rybrevant minħabba r‑reazzjonijiet avversi. L‑iktar reazzjonijiet avversi li frekwentement wasslu għal waqfien għalkollox tat‑trattament kienu IRR (2.7%), raxx (2.3%), ILD (2.3%), u tossiċità tad‑dwiefer (1.0%).

Tabella 8 tagħti fil‑qosor ir‑reazzjonijiet avversi tal‑mediċina li seħħu f’pazjenti li kienu qed jirċievu amivantamab flimkien ma’ kimoterapija.

Id‑*data* tirrifletti l‑esponiment għal amivantamab flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed f’301 pazjent b’kanċer tal‑pulmun mhux mikroċitoma avvanzat lokalment jew metastatiku. Il‑pazjenti rċevew amivantamab 1 400 mg (għal pazjenti < 80 kg) jew 1 750 mg (għal pazjenti ≥ 80 kg) kull ġimgħa għal 4 ġimgħat. B’bidu f’Ġimgħa 7, il‑pazjenti rċevew amivantamab 1 750 mg (għal pazjenti < 80 kg) jew 2 100 mg (għal pazjenti ≥ 80 kg) kull 3 ġimgħat. L‑esponiment medjan għal amivantamab flimkien ma’carboplatin u pemetrexed kien ta’ 7.7 xhur (firxa: 0.0 sa 28.1 xhur).

Reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma elenkati taħt skont il-kategorija tal‑frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma mfissra kif ġej: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000); mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-data disponibbli).

Fi ħdan kull ragruppament ta’ frekwenzi, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati skont l-ordni tal-aktar serji jiġu l-ewwel.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 8: Reazzjonijiet avversi f’pazjenti li kienu qed jirċievu amivantamab flimkien ma’carboplatin u pemetrexed** | | | | |
| **Sistema tal‑klassifika tal‑organi**  Reazzjoni avversa | **Kategorija ta’ frekwenza** | **Kwalunkwe Grad (%)** | **Grad 3-4 (%)** | |
| **Disturbi fid‑demm u s‑sistema limfatika** | | | | |
| Newtropenija | Komuni ħafna | 57 | | 39 |
| Tromboċitopenija | 40 | | 12 |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | | | | |
| Tnaqqis fl‑aptit | Komuni ħafna | 33 | | 1.3 |
| Ipoalbuminemija\* | 32 | | 3.7 |
| Ipokalemija | 20 | | 6.6 |
| Ipomanjeżemija | 13 | | 1.3 |
| Ipokalċemija | 12 | | 1.0 |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | | | | |
| Sturdament\* | Komuni | 10 | | 0.3 |
| **Disturbi vaskulari** | | | | |
| Tromboemboliżmu venuż\* | Komuni ħafna | 14 | | 3.0 |
| **Disturbi fl-għajnejn** | | | | |
| Disturbi oħra tal‑għajnejn\* | Komuni | 7.3 | | 0 |
| Impediment viżwali\* | 3.0 | | 0 |
| Tkabbir tax-xagħar tal-ixfar tal-għajnejn | Mhux komuni | 0.3 | | 0 |
| Keratite | 0.3 | | 0 |
| Uveite | 0.3 | | 0 |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | | | | |
| Marda interstizjali tal‑pulmun\* | Komuni | 2.3 | | 1.7 |
| **Disturbi gastro-intestinali** | | | | |
| Dardir | Komuni ħafna | 43 | | 1.0 |
| Stitikezza | 40 | | 0.3 |
| Stomatite\* | 39 | | 3.0 |
| Remettar | 22 | | 2.0 |
| Dijarea | 19 | | 2.3 |
| Uġigħ addominali\* | Komuni | 11 | | 0.3 |
| Murliti | 9.3 | | 0.7 |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | | | |
| Żieda fl‑alanine aminotransferase | Komuni ħafna | 26 | | 4.3 |
| Żieda fl‑aspartate aminotransferase | 23 | | 0.7 |
| Żieda fl‑alkaline phosphatase fid‑demm | Komuni | 10 | | 0.3 |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | | | | |
| Raxx\* | Komuni ħafna | 83 | | 14 |
| Tossiċità tad‑dwiefer\* | 53 | | 4.3 |
| Ġilda xotta\* | 16 | | 0 |
| Ħakk | 10 | | 0 |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | | | | |
| Mijalġja | Komuni | 5.0 | | 0.7 |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata** | | | | |
| Għeja\* | Komuni ħafna | 43 | | 4.7 |
| Edema\* | 40 | | 1.3 |
| Deni | 14 | | 0 |
| **Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura** | | | | |
| Reazzjoni relatata mal‑infużjoni | Komuni ħafna | 51 | | 3.0 |
| \* Termini miġburin | | | | |

Sommarju tal‑profil tas‑sigurtà

Fis‑sett ta’ *data* ta’ amivantamab flimkien ma’ lazertinib (N=421), l‑iktar reazzjonijiet avversi frekwenti fil‑gradi kollha kienu raxx (89%), tossiċità tad‑dwiefer (71%), reazzjonijiet relatati mal‑infużjoni (63%), ipoalbuminaemija (48%), epatotossiċità (47%), edema (47%), stomatite (43%), tromboemboliżmu venuż (37%), paraestesja (lazertinib) (34%), għeja kbira (32%), dijarea (29%), stitikezza (29%), ġilda xotta (26%), ħakk (24%), tnaqqis fl‑aptit (24%), ipokalċemija (21%), nawsea (21%) u disturbi oħra tal‑għajnejn (21%). Ir‑reazzjonijiet avversi serji l‑aktar frekwenti kienu jinkludu tromboemboliżmu venuż (11%), pnewmonja (4.0%), raxx (3.1%), ILD/pnewmonite (2.9%), epatotossiċità (2.4%), COVID‑19 (2.4%), u IRR u effużjoni plewrali (2.1%). Tlieta u għoxrin fil‑mija tal‑pazjenti waqqfu għalkollox Rybrevant minħabba reazzjonijiet avversi. Ir‑reazzjonijiet avversi l‑aktar frekwenti li wasslu għal twaqqif għalkollox ta’ Rybrevant kienu raxx (5.5%), reazzjonijiet relatati mal‑infużjoni (4.5%), tossiċità tad‑dwiefer (3.6%), ILD (2.9%) u VTE (2.9%).

Tabella 9 tagħti fil‑qosor ir‑reazzjonijiet avversi tal‑mediċina li seħħu f’pazjenti li kienu qed jirċievu amivantamab flimkien ma’ lazertinib.

Id‑*data* tirrifletti l‑esponiment għal amivantamab flimkien ma’ lazertinib f’421 pazjent b’kanċer tal‑pulmun mhux mikroċitoma avvanzat lokalment jew metastatiku. Il‑pazjenti rċevew amivantamab 1 050 mg (għal pazjenti < 80 kg) jew 1 400 mg (għal pazjenti ≥ 80 kg) kull ġimgħa għal 4 ġimgħat, imbagħad kull ġimagħtejn wara dan. L‑esponiment medjan għat‑trattament tal‑istudju fil‑grupp ta’ amivantamab flimkien lazertinib kien ta’ 18.5 xhur (firxa: 0.2 sa 31.4 xhur).

Reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma elenkati taħt skont il-kategorija tal‑frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma mfissra kif ġej: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000); mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-data disponibbli).

Fi ħdan kull ragruppament ta’ frekwenzi, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati skont l-ordni tal-aktar serji jiġu l-ewwel.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Table 9: Reazzjonijiet avversi ta’ amivantamab f’pazjenti li kienu qed jirċievu amivantamab flimkien lazertinib** | | | |
| **Klassi tas‑sistema tal‑organi**  Reazzjoni avversa | **Kategorija ta’ frekwenza** | **Kwalunkwe grad (%)** | **Grad 3‑4 (%)** |
| **Disturbi tal‑metaboiżmu u n‑nutrizzjoni** | | | |
| Ipoalbuminemija\* | Komuni ħafna | 48 | 5 |
| Tnaqqis fl‑aptit | 24 | 1.0 |
| Ipokalċemija | 21 | 2.1 |
| Ipokalemija | 14 | 3.1 |
| Ipomanjeżemija | Komuni | 5.0 | 0 |
| **Disturbi tas‑sistema nervuża** | | | |
| Paraesteżja\*‡ | Komuni ħafna | 34 | 1.7 |
| Sturdament\* | 13 | 0 |
| **Disturbi vaskulari** | | | |
| Tromboemboliżmu venuż\* | Komuni ħafna | 37 | 11 |
| **Disturbi tal‑għajnejn** | | | |
| Disturbi oħra tal‑għajnejn\* | Komuni ħafna | 21 | 0.5 |
| Indeboliment tal‑vista\* | Komuni | 4.5 | 0 |
| Keratite | 2.6 | 0.5 |
| Tkabbir tax‑xagħar f’xifer tebqet il‑għajn \* | 1.9 | 0 |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | | | |
| Marda interstizjali tal‑pulmun/pnewmonite\* | Komuni | 3.1 | 1.2 |
| **Disturbi gastrointestinali** | | | |
| Stomatite\* | Komuni ħafna | 43 | 2.4 |
| Dijarea | 29 | 2.1 |
| Stitikezza | 29 | 0 |
| Nawsea | 21 | 1.2 |
| Rimettar | 12 | 0.5 |
| Uġigħ adominali\* | 11 | 0 |
| Murliti | Komuni | 10 | 0.2 |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | | |
| Epatotossiċità† | Komuni ħafna | 47 | 9 |
| **Disturbi tal‑ġilda u tat‑tessut ta’ taħt il‑ġilda** | | | |
| Raxx\* | Komuni ħafna | 89 | 27 |
| Tossiċità tad‑dwiefer\* | 71 | 11 |
| Ġilda xotta\* | 26 | 1.0 |
| Ħakk | 24 | 0.5 |
| Sindrome ta’ eritrodisesteżja palmari‑plantari | Komuni | 6 | 0.2 |
| Urtikarja | 1.2 | 0 |
| **Disturbi muskuloskeltriċi u tat‑tessuti konnettivi** | | | |
| Spażmi tal‑muskoli | Komuni ħafna | 17 | 0.5 |
| Mijalġja | 13 | 0.7 |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | | | |
| Edema\* | Komuni ħafna | 47 | 2.9 |
| Għeja kbira\* | 32 | 3.8 |
| Deni | 12 | 0 |
| **Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet tal‑proċedura** | | | |
| Reazzjoni relatata mal‑infużjoni | Komuni ħafna | 63 | 6 |
| \* Termini fi grupp  ‡ Assessjat bħala ADR għal lazertinib biss.  † L‑avvenimenti l‑aktar frekwenti kienu jinkludu żieda fl‑ALT (36%), żieda fl‑AST (29%) u żieda fl‑alkaline phosphatase fid‑demm (12%). | | | |

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Reazzjonijiet relatata mal-infużjoni*

F’pazjenti ttrattati b’monoterapija ta’ amivantamab, reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni seħħew f’67% tal-pazjenti. Tmienja u disgħin fil-mija tal-IRRs kienu ta’ Grad 1-2. Disgħa u disgħin fil-mija ta’ IRRs seħħew mal‑ewwel infużjoni b’ħin medjan sakemm tfaċċaw ta’ 60 minuta, u l-maġġoranza seħħew fi żmien sagħtejn minn mindu bdiet l-infużjoni. L-aktar sinjali u sintomi frekwenti jinkludu sirdat, dispnea, dardir, fwawar, skonfort fis-sider, u remettar (ara sezzjoni 4.4).

F’pazjenti ttrattati b’amivantamab flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed, reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni seħħew f’50% tal-pazjenti. Iktar minn 94% tal-IRRs kienu ta’ Grad 1-2. Maġġoranza ta’ IRRs seħħew mal‑ewwel infużjoni b’ħin medjan sakemm tfaċċaw ta’ 60 minuta (firxa 0‑7 sigħat), il‑maġġoranza seħħew fi żmien sagħtejn minn mindu bdiet l-infużjoni. B’mod okkażjonali IRR tista’ sseħħ wara li jerġa jinbeda amivantamab wara interruzjonijiet tad‑doża mtawla ta’ iktar minn 6 ġimgħat.

F’pazjenti ttrattati b’amivantamab flimkien ma’ lazertinib, reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni seħħew f’63% tal-pazjenti. Erbgħa u disgħin fil‑mija tal-IRRs kienu ta’ Grad 1-2. Maġġoranza ta’ IRRs seħħew mal‑ewwel infużjoni b’ħin medjan sakemm tfaċċaw ta’ siegħa, il‑maġġoranza seħħew fi żmien sagħtejn minn mindu bdiet l-infużjoni. Is‑sinjali u sintomi l‑aktar frekwenti kienu jinkludu sirdat, dispnea, nawsea, ħmura fil‑wiċċ, skumdità fis‑sider, u rimettar (ara sezzjoni 4.4).

B’mod okkażjonali IRR tista’ sseħħ wara li jerġa jinbeda amivantamab wara interruzjonijiet tad‑doża mtawla ta’ iktar minn 6 ġimgħat.

*Mard interstizzjali tal-pulmun*

Mard interstizjali tal-pulmun jew reazzjonijiet avversi bħal ILD ġew rapportati bl-użu ta’ amivantamabas kif ukoll impedituri oħra ta’ EGFR. Mard tal-pulmun interstizjali jew pnewmonitè ġew rapportati f’2.6% tal-pazjenti ttrattati b’monoterapija ta’ amivantamab, 2.3% tal‑pazjenti ttrattati b’amivantamab flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed u 3.1% tal‑pazjenti ttrattati b’amivantamab flimkien ma’ lazertinib, li jinkludu każ fatali 1 (0.2%). Pazjenti bi storja medika ta’ ILD, ILD imqanqal minn mediċini, pnewmonite minn radjazzjoni li kien jeħtieġ trattament bi sterojdi, jew kwanunkwe evidenza ta’ ILD klinikament attiva ġew esklużi mill-istudju kliniku (ara sezzjoni 4.4).

*Avvenimenti ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE, Venous thromboembolic) b’użu flimkien ma’ lazertinib*

Meta Rybrevant jintuża flimkien ma’ lazertinib, avvenimenti VTE, li jinkludu trombożi tal‑vini fonda (DVT, deep venous thrombosis) u emboliżmu pulmonari (PE, pulmonary embolism), ġew irrappurtati f’37% tal‑421 pazjenti li kienu qed jirċievu Rybrevant flimkien ma’ lazertinib. Il‑biċċa l‑kbira tal‑każijiet kienu ta’ Grad 1 jew 2, b’avvenimenti ta’ Grad 3‑4 jseħħu fi 11% tal‑pazjenti li kienu qed jirċievu Rybrevant flimkien ma’ lazertinib u mwiet li seħħu f’0.5% tal‑pazjenti li kienu qed jirċievu Rybrevant flimkien ma’ lazertinib. Għal informazzjoni dwar antikoagulanti profilattiċi u l‑immaniġġjar ta’ avvenimenti ta’ VTE, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

F’pazjenti li kienu qed jirċievu Rybrevant flimkien ma’ lazertinib, iż‑żmien medjan għall‑ewwel bidu ta’ avveniment ta’ VTE kien ta’ 84 jum. Avvenimenti ta’ VTE wasslu għal waqfien għalkollox tat‑trattament b’Rybrevant f’2.9% tal‑pazjenti.

*Reazzjonijiet tal-ġilda u tad-dwiefer*

Raxx (li jinkludi akneiformi dermatite), ħakk u ġilda xotta seħħew f’76% tal-pazjenti trattati b’amivantamab waħdu. Il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta’ Grad 1 jew 2, b’ każijiet ta’ raxx ta’ Grad 3 iseħħu fi 3% tal-pazjenti. It-twaqqaf ta’ amivantamab minħabba r-raxx seħħ f’0.3% tal-pazjenti. Ir‑raxx ġeneralment żviluppa fi żmien l-ewwel 4 ġimgħat ta’ terapija, b’ħin medjan sakemm jitfaċċa ta’ 14-il jum. Tossiċità fid‑dwiefer ġiet osservata f’pazjenti trattati b’amivantamab. Ħafna każijiet kienu ta’ Grad 1 jew 2, b’tossiċità fid‑dwiefer ta’ Grad 3 isseħħ f’1.8% tal-pazjenti.

Raxx (li jinkludi akneiformi dermatite), seħħ fi 83% tal-pazjenti trattati b’amivantamab flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed. Il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta’ Grad 1 jew 2, b’ każijiet ta’ raxx ta’ Grad 3 iseħħu fi 14% tal-pazjenti. It-twaqqaf ta’ amivantamab minħabba r-raxx seħħ fi 2.3% tal-pazjenti. Ir‑raxx ġeneralment żviluppa fi żmien l-ewwel 4 ġimgħat ta’ terapija, b’ħin medjan sakemm jitfaċċa ta’ 14‑il jum. Tossiċità fid‑dwiefer ġiet osservata f’pazjenti trattati b’amivantamab flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed. Ħafna każijiet kienu ta’ Grad 1 jew 2, b’tossiċità fid‑dwiefer ta’ Grad 3 isseħħ f’4.3% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Raxx (li jinkludi akneiformi dermatite), seħħ fi 89% tal-pazjenti trattati b’amivantamab flimkien ma’ lazertinib. Il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta’ Grad 1 jew 2, b’ każijiet ta’ raxx ta’ Grad 3 jseħħu f’27% tal-pazjenti. It-twaqqaf ta’ amivantamab minħabba r-raxx seħħ fi 5.5% tal-pazjenti. Ir‑raxx ġeneralment żviluppa fi żmien l-ewwel 4 ġimgħat ta’ terapija, b’ħin medjan sakemm jitfaċċa ta’ 14‑il jum. Tossiċità fid‑dwiefer ġiet osservata f’pazjenti trattati b’amivantamab flimkien ma’ lazertinib. Il‑biċċa l‑kbira tal‑avveniment kienu ta’ Grad 1 jew 2, b’tossiċità fid‑dwiefer ta’ Grad 3 sseħħ fi 11% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

*Disturbi fl-għajnejn*

Disturbi fl-għajnejn, li jinkludi l-keratite (0.5%), seħħew f’9% tal-pazjenti trattati b’amivantamab waħdu. Reazzjonijiet avversi oħra rapportati jinkludu tkabbir tax-xagħar tal-ixfar tal-għajnejn, indeboliment viżwali u disturbi oħra tal-għajnejn. Il-każijiet kollha kienu ta’ Grad 1-2.

Disturbi fl-għajnejn, li jinkludi l-keratite (0.3%), seħħew fi 11% tal-pazjenti trattati b’amivantamab flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed. Reazzjonijiet avversi oħra rapportati jinkludu tkabbir tax-xagħar tal-ixfar tal-għajnejn, indeboliment viżwali, uveite u disturbi oħra tal-għajnejn. Il-każijiet kollha kienu ta’ Grad 1-2 (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fl-għajnejn, li jinkludi l-keratite (2.6%), seħħew f’pazjenti trattati b’amivantamab flimkien ma’ lazertinib. Reazzjonijiet avversi oħra rapportati jinkludu tkabbir tax-xagħar tal-ixfar tal-għajnejn, indeboliment viżwali, u disturbi oħra tal-għajnejn. Il‑biċċa l‑kbira tal‑avvenimenti kienu ta’ Grad 1-2 (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

Hemm data klinika ristretta b’amivantamab f’pazjenti li għandhom 75 sena u aktar (ara sezzjoni 5.1). L-ebda differenza globali fis-sikurezza ma ġiet osservata bejn pazjenti ta’ ≥ 65 sena u pazjenti ta’ < 65 sena.

Immunoġeniċità

Bħal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm il-potenzjal għal immunoġeniċità. Fi studji kliniċi ta’ pazjenti b’kanċer lokalment avvanzat jew NSCLC fi stadju metastatiku trattat b’amivantamab, 4 mill‑1 862 (0.2%) parteċipanti li kienu ttrattati b’Rybrevant u kienu evalwabbli għall‑preżenza ta’ antikorpi kontra l‑mediċina (ADA, anti‑drug antibodies), ittestjaw pożittiv għal antikorpi emerġenti mat‑trattament kontra amivantamab. Ma kienx hemm evidenza ta’ bidla fil-profil farmakokinetiku, t’effikaċja jew ta’ sikurezza minħabba l-antikorpi t’antiamivantamab.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati.

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://protect.checkpoint.com/v2/r02/___https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx___.YzJlOmFtbWFuZ2lvbmx0ZDpjOm86OTM3Y2E4MDUwY2ZiMjE5OWRiZTJmYTMxYzAwYmFmZDg6Nzo2MmEzOmUwY2E1NWVkNWE5Mjk5NWI2YTk5MWIwMGQxNjMwMWU0N2IwOWUyNjM0ZGZkYThmZjNmMzMzOTAyNjgzNzQyOGU6cDpGOkY)

**4.9 Doża eċċessiva**

L-ebda doża massima ttolerata ma ġiet stabbilita fi studju kliniku li fih pazjenti rċevew sa 2 100 mg ġol-vina. M’hemmx antidot speċifiku magħruf għal doża eċċessiva ta’ amivantamab. F’każ ta’ doża eċċessiva, it-trattament b’Rybrevant għandu jitwaqqaf, il-pazjent għandu jiġi monitorjat għal kull sinjal jew sintomu ta’ każ avvers u miżuri ġenerali xierqa t’appoġġ għandhom jinbdew minnufih sakemm it-tossiċità tkun tnaqqset jew irriżolviet.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antikorpi monoklonali u konjugati ta’ antikorpi tal-mediċina, Kodiċi ATC: L01FX18.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Amivantamab huwa antikorp bispeċifiku ta’ IgG1 abbażi ta’ EGFR-MET kompletamnet uman b’fucose baxx b’attività immuni diretta għaċ-ċelloli li fil-mira tagħha hemm tumuri li jattivaw mutazzjonijiet ta’ EGFR bħal mutazzjonijiet ta’ tħassir ta’ Exon 19, sostituzzjoni ta’ Exon 21 L858R, u inseriment ta’ Exon 20. Amivantamab jintrabat ma’ dominji ekstraċellulari ta’ EGFR u MET.

Amivantamab jisfratta l-funzjonijiet senjalitiċi ta’ EGFR u MET billi jimblokka l-irbit ta’ ligands u jħarrax it-tmermir ta’ EGFR u MET, b’hekk jevita l-iżvilupp ta’ tumuri u progressjoni. Il-preżenza ta’ EGFR u MET fuq il-wiċċ taċ-ċelloli tumorili jippermetti wkoll għall-ibbersalljar ta’ dawn iċ-ċelloli għal qerda b’ċelloli effetturi immuni, bħal ċelloli naturali qattiela u makrofaġi, permezz ta’ ċitotossiċità ċellulari dipendenti mill-antikorp (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) u mekkaniżmi trogoċitożi, rispettivament.

Effetti farmakodinamiċi

*Albumina*

Amivantamab naqqas il-konċentrazzjoni t’albumina fis-serum, effett farmakodinamiku ta’ impediment ta’ MET waqt l-ewwel 8 ġimgħat (ara sezzjoni 4.8); minn hemm ’il quddiem il-konċentrazzjoni t’albumina stabilizzat għall-kumplament tat-trattament b’amivantamab.

Effikaċja klinika u sigurtà

*NSCLC* *mhux trattat minn qabel b’mutazzjonijiet ta’ tħassir ta’ EGFR Exon 19 jew sostituzzjonijiet ta’ Exon 21 L858R* *(MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) huwa studju ta’ fażi 3 randomizzat, open‑label, ikkontrollat b’mod attiv, multiċentriku li evalwa l‑effikaċja u s‑sigurtà ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib meta mqabbel ma’ monoterapija b’osimertinib bħala trattament tal‑ewwel linja ta’ pazjenti b’NSCLC b’mutazzjoni EGFR avvanzat lokalment jew metastatiku li ma rrispondiex għal terapija kurattiva. Il‑kampjuni tal‑pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom waħda miż‑żewġ mutazzjonijiet EGFR komuni (mutazzjoni ta’ tħassir ta’ Exon 19 u sostituzzjoni ta’ Exon 21 L858R), kif identifikat b’ittestjar lokali. Kampjuni tat‑tessut tat‑tumur (94%) u/jew plażma (6%) għall‑pazjenti kollha kienu ttestjati lokalment biex jiġi determinat l‑istat ta’ mutazzjoni ta’ tħassir ta’ Exon 19 EGFR u/ew sostituzzjoni ta’ Exon 21 L858R bl‑użu tar‑reazzjoni tal‑katina polymerase (PCR, polymerase chain reaction) f’65% u sekwenzjar tal‑ġenerazzjoni li jmiss (NGS, next generation sequencing) f’35% tal‑pazjenti.

Total ta’ 1 074 pazjent kienu randomizzati (2:2:1) biex jirċievu Rybrevant flimkien ma’ lazertinib, monoterapija b’ osimertinib, jew monoterapija b’lazertinib sal‑progressjoni tal‑marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Rybrevant kien mogħti ġol‑vini 1 050 mg (għal pazjenti < 80 kg) jew 1 400 mg (għal pazjenti ≥ 80 kg) darba fil‑ġimgħa għal 4 ġimgħat, imbagħad kull ġimagħtejn wara dan b’bidu f’ġimgħa 5. Lazertinib kien mogħti f’doża ta’ 240 mg oralment darba kuljum. Osimetrinib kien mogħti f’doża ta’ 80 mg oralment darba kuljum. Ir‑randomizzazzjoni kienet stratifikata skont it‑tip ta’ mutazzjoni EGFR (mutazzjoni ta’ tħassir ta’ Exon 19 jew sostituzzjoni ta’ Exon 21 L858R), razza (Asjatika jew mhux Asjatika), u storja ta’ metastasi tal‑moħħ (iva jew le).

Id‑demografija fil‑linja bażi u l‑karatteristiċi tal‑marda kienu bbilanċjati min‑naħa għall‑oħra tal‑fergħat tat‑trattament. L‑età medjana kienet ta’ 63 (firxa: 25‑88) sena b’45% tal‑pazjenti ≥ 65 sena; 62% kienu nisa; u 59% kienu Asjatiċi, u 38% kienu Bojod. L‑istat ta’ eżekuzzjoni tal‑Grupp tal‑Onkoloġija Kooperattiv tal‑Lvant (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) fil‑linja bażi kien ta’ 0 (34%) jew 1 (66%); 69% qatt ma pejpu; 41% kellhom metastasi fil‑moħħ qabel; u 90% kellhom kanċer ta’ Stadju IV fid‑dijanjożi tal‑bidu. Fir‑rigward tal‑istat ta’ mutazzjoni EGFR, 60% kienu mutazzjonijiet ta’ tħassir ta’ Exon 19 u 40% kienu mutazzjonijiet ta’ sostituzzjonijiet ta’ Exon 21 L858R.

Rybrevant flimkien ma’ lazertinib wera titjib statistikament sinifikanti fis‑sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression‑free survival) b’assessjar BICR.

B’segwitu medjan ta’ bejn wieħed u ieħor 31 xhur, l‑OS aġġornata HR kien ta’ 0.77; (95% CI: 0.61, 0.96; p=0.0185). Dan ma kienx statistikament sinifikanti meta mqabbel ma’ livell ta’ sinifikat ta’ 2 naħat ta’ 0.00001.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 10: Riżultati tal‑effikaċja f’MARIPOSA** | | |
|  | **Rybrevant + lazertinib**  **(N=429)** | **Osimertinib**  **(N=429)** | |
| **Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression‑free survival)a** | | | |
| Numru ta’ avvenimenti | 192 (45%) | 252 (59%) | |
| Medjan, xhur (95% CI) | 23.7 (19.1, 27.7) | 16.6 (14.8, 18.5) | |
| Proporzjon ta’ Periklu (95% CI); valur p | 0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002 | | |
| **Sopravvenza globali (OS, overall survival)** | | | |
| Numru ta’ avvenimenti | 142 (33%) | 177 (41%) | |
| Medjan, xhur (95% CI) | NE (NE, NE) | 37.3 (32.5, NE) | |
| Proporzjon ta’ Periklu (95% CI); valur pb | 0.77 (0.61, 0.96); p=0.0185 | | |
| **Rata ta’ rispons oġġettiv (ORR, objective response rate)a, c** | | | |
| ORR % (95% CI) | 80% (76%, 84%) | 77% (72%, 81%) | |
| **Dewmien tar‑rispons (DOR, Duration of response)a, c** | | | |
| Medjan, xhur (95% CI) | 25.8 (20.3, 33.9) | 18.1 (14.8, 20.1) | |
| BICR = blinded independent central review, reviżjoni ċentrali indipendenti fil‑għama; CI = confidence interval, intervall ta’ kunfidenza; NE = not estimable, mhux stimabbli.  Ir‑riżultati ta’ PFS huma minn data ta’ meta waqfet tinġaba id‑data ta’ 11 ta’ Awwissu 2023 b’segwitu medjan ta’ 22.0 xhur. Ir‑riżultati ta’ OS, DOR, u ORR, huma minn data ta’ meta waqfet tinġaba id‑data ta’ 13 ta’ Mejju 2024 b’segwitu medjan ta’31.3 xhur.  a BICR b’RECIST v1.1.  b Il‑valur p huwa kkumparat ma’ livell ta’ sinifikat ta’ 2 naħat ta’ 0.00001. Għalhekk ir‑riżultati OS mhumiex statistikament sinifikanti minn l‑aħħar analiżi interim.  c Ibbażat fuq dawk li rrispondew u li kienu kkonfermati. | | | |

**Figura 1: Kurva Kaplan‑Meier ta’ PFS f’pazjenti NSCLC li ma kinux ittrattati qabel b’assessjar BICR**

A graph of a number of numbers and a line

Description automatically generated with medium confidence

**Figura 2: Kurva Kaplan‑Meier ta’ OS f’pazjenti NSCLC li ma kinux ittrattati qabel**

*A graph with numbers and lines

Description automatically generated*

L‑ORR intrakranjali u DOR b’BICR kienu punti finali speċifikati minn qabel f’MARIPOSA. Fil‑parti minn sett ikbar ta’ pazjenti b’leżjonijiet intrakranjali fil‑linja bażi,il‑kombinazzjoni ta’ Rybrevant u lazertinib urew ORR intrakranjali simili għall‑kontroll. Skont il‑protokoll, il‑pazjenti kollha f’MARIPOSA kellhom MRIs serjali tal‑moħħ biex jiġi assessjat ir‑rispons u d‑dewmien intrakranjali. Ir‑riżutati huma murija fil‑qosor f’Tabella 11.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Table 11: ORR u DOR intrakranjali b’assessjar BICR f’ndividwi b’leżjonijiet intrakranjali fil‑linja bażi - MARIPOSA** | | |
|  | **Rybrevant + lazertinib**  **(N=180)** | **Osimertinib**  **(N=186)** |
| **Assessjar tar‑Rispons tat‑Tumur Intrakranjali** | | |
| ORR intrakranjali (CR+PR), % (95% CI) | 77%  (70%, 83%) | 77%  (70%, 82%) |
| Rispons komplut | 63% | 59% |
| **DOR Intrakranjali** | | |
| Numru ta’ dawk li rrispondew | 139 | 144 |
| Medjan, xhur (95% CI) | NE (21.4, NE) | 24.4 (22.1, 31.2) |
| CI = intervall tal‑kunfidenza  NE = mhux stimabbli  Ir‑riżultati ta’ ORR u DOR intrakranjali huma minn data ta’ meta waqfet tinġaba id‑data ta’ 13 ta’ Mejju 2024 b’segwitu medjan ta’31.3 xhur. | | |

*NSCLC* *trattat minn qabel b’mutazzjonijiet ta’ tħassir ta’ EGFR Exon 19 jew sostituzzjonijiet ta’ Exon 21 L858R* *(MARIPOSA‑2)*

MARIPOSA‑2 huwa studju ta’ Fażi 3 randomizzat (2:2:1) open‑label, multiċentriku f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku b’mutazzjonijiet ta’ tħassir ta’ EGFR Exon 19 jew sostituzzjonijiet ta’ Exon 21 L858R (l‑ittestjar għall‑mutazzjonijiet seta’ jsir fiż‑żmien tad‑dijanjożi tal‑marda lokalment avvanzata jew metastatika jew wara dan iż‑żmien. L‑ittestjar m’għandux bżonn jiġi ripetut fiż‑żmien tad‑dħul fl‑istudju ladarba l‑istat ta’ mutazzjoni EGFR kien stabbilit minn qabel) wara falliment ta’ terapija preċedenti li tinkludi inibitur ta’ tyrosine kinase (TKI, tyrosine kinase inhibitor) EGFR tat‑tielet ġenerazzjoni. Total ta’ 657 pazjent kienu randomizzati fl‑istudju, li minnhom 263 rċevew carboplatin u pemetrexed (CP); u 131 li rċevew Rybrevant flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed (Rybrevant‑CP). Barra minn hekk, 263 pazjent kienu randomizzati sabiex jirċievu Rybrevant flimkien ma’ lazertinib, carboplatin, u pemetrexed f’fergħa separata tal‑istudju. Rybrevant ingħata ġol vini b’1 400 mg (għal pazjenti < 80 kg) jew 1 750 mg (għal pazjenti ≥ 80 kg) darba fil‑ġimgħa għal 4 ġimgħat, imbagħad kull 3 ġimgħat b’doża ta’ 1 750 mg (għal pazjenti < 80 kg) jew 2 100 mg (għal pazjenti ≥ 80 kg) b’bidu f’Ġimgħa 7 sal‑progressjoni tal‑marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Carboplatin ingħata ġol‑vini f’erja taħt il‑kurva tal‑konċentrazzjoni‑ħin 5 mg/mL (AUC 5) darba kull 3 ġimgħat, għal sa 12‑il ġimgħa. Pemetrexed ingħata ġol‑vini b’500 mg/m2 darba kull 3 ġimgħat sal‑progressjoni tal‑marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Il‑pazjenti kienu stratifikati skont il‑linja ta’ terapija osimertinib (l‑ewwel linja jew it‑tieni linja), metastasi tal‑moħħ minn qabel (iva jew le), u razza Asjatika (iva jew le).

Mit‑394 pazjent randomizzat għall‑fergħa Rybrevant‑CP jew il‑fergħa CP, l‑età medjana kienet ta’ 62 (firxa: 31‑85) sena, b’38% tal‑pazjenti b’età ta’ ≥ 65 sena; 60% kienu nisa; u 48% kienu Asjatiċi u 46% kienu Bojod. L‑istat ta’ prestazzjoni fil‑linja bażi tal‑ Grupp ta’ Onkoloġija tal‑Kooperattiva tal‑Lvant (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) kien ta’0 (40%) jew 1 (60%); 66% qatt ma pejpu; 45% kellhom passat ta’ metastasi fil‑moħħ, u 92% kellhom kanċer fi Stadju IV fid‑dijanjożi tal‑bidu.

Rybrevant flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed wera titjib startistikament sinifikanti fis‑sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression‑free survival) meta mqabbel ma’ carboplatin u pemetrexed, b’HR ta’ 0.48 (95% CI: 0.36, 0.64; p<0.0001). Fil‑ħin tal‑analiżi interim sekondarja għal OS, b’segwitu interim ta’ bejn wieħed u ieħor 18.6 xhur għal Rybrevant‑CP u bejn wieħed u ieħor 17.8 xhur għal CP, l‑OS HR kien 0.73 (95%CI: 0.54, 0.99; p=0.0386). Dan ma kienx statistikament sinifikanti (ittestjat f’livell sinifikattiv speċifikat minn qabel ta’ 0.0142).

Ir‑riżultati tal‑effikaċja huma murija fil‑qosor f’Tabella 12.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 12: Riżultati tal‑effikaċja f’MARIPOSA-2** | | |
|  | **Rybrevant+**  **carboplatin+**  **pemetrexed**  **(N=131)** | **carboplatin+**  **pemetrexed**  **(N=263)** |
| **Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, Progression-free survival)a** | | |
| Numru ta’ avvenimenti (%) | 74 (57) | 171 (65) |
| Medjan, xhur (95% CI) | 6.3 (5.6, 8.4) | 4.2 (4.0, 4.4) |
| HR (95% CI); valur p | 0.48 (0.36, 0.64); p<0.0001 | |
| **Sopravivenza globali (OS, Overall survival)** | | |
| Numru ta’ avvenimenti (%) | 65 (50) | 143 (54) |
| Medjan, xhur (95% CI) | 17.7 (16.0, 22.4) | 15.3 (13.7, 16.8) |
| HR (95% CI); valur pb | 0.73 (0.54, 0.99); p=0.0386 | |
| **Rata ta’ rispons oġġettiva** | | |
| ORR, % (95% CI) | 64% (55%, 72%) | 36% (30%, 42%) |
| Proporzjon ta’ probabilità (95% CI); valur p | 3.10 (2.00, 4.80); p<0.0001 | |
| **Dewmien tar‑rispons (DOR, Duration of response)a** | | |
| Medjan (95% CI), xhur | 6.90 (5.52, NE) | 5.55 (4.17, 9.56) |
| Pazjenti b’DOR ≥ 6 xhur | 31.9% | 20.0% |
| CI = Intervall ta’ kunfidenza  NE = mhux stimabbli  Ir‑riżultati ta’ PFS, DOR u ORR huma minn data cut-off ta’ 10 ta’ Lulju 2023 meta twettqu l‑ittestjar tal‑ipoteżi u l‑analiżi finali għal dawn il‑punti finali. Ir‑riżultati ta’ OS huma minn data cut-off ta’ 26 ta’ April 2024 mill‑analiżi ta’ OS interim sekondarja.  a Assessjat bil‑BICR  b Il‑valur p huwa kkumparat ma livell ta’ sinifikanza b’żewġ naħat ta’ 0.0142. Għalhekk ir‑riżultati ta’ OS mill‑analiżi interim sekondarja mhumiex sinifikanti. | | |

**Figura 3: Kurva Kaplan-Meier ta’ PFS f’pazjenti NSCLC trattati minn qabel b’assessjar BICR**

A graph of a graph showing the growth of a number of people

Description automatically generated with medium confidence

Il‑benefiċċju PFS ta’ Rybrevant‑CP meta mqabbel ma’ CP kien konsistenti min‑naħa għall‑oħra tas‑sottogruppi analizzati definiti minn qabel kollha, inkluż l‑etniċità, età, sess, passat ta’ tipjip, u l‑istat ta’ metastasi fis‑CNS fid‑dħul fl‑istudju.

**Figura 4: Kurva Kaplan-Meier curve ta’ OS f’pazjenti NSCLC trattati minn qabel**

*A graph of a graph

Description automatically generated with medium confidence*

Data *tal‑effikaċja tal‑metastasi intrakranjali*

Pazjenti b’metastasi intrakranjali asintomatiċi jew trattati minn qabel u stabbli kienu eliġibbli li jkunu randomizzati f’MARIPOSA‑2. It‑trattament b’Rybrevant‑CP kien assoċjat ma’ żieda numerika fl‑ORR intrakranjali (23.3% għal Rybrevant‑CP kontra 16.7% għal CP, proporzjon ta’ probabilità ta’ 1.52; 95% CI (0.51, 4.50), u DOR intrakranjali (13.3 xhur; 95% CI (1.4, NE) fil‑fergħa Rybrevant‑CP meta mqabbla ma’ 2.2 xhur; 95% CI (1.4, NE) fil‑fergħa CP). Is‑segwitu medjan għal Rybrevant‑CP kien bejn wieħed u ieħor ta’ 18.6 xhur.

*Kanċer tal‑pulmun avvanzat mhux mikroċitoma (NSCLC, non-small cell lung cancer) li ma kienx ittrattat minn qabel b’mutazzjonijiet ta’ inseriment ta’ Exon 20* *(PAPILLON)*

PAPILLON huwa studju ta’ Fażi 3 randomizzat, open‑label, multiċentriku li jikkumpara t‑trattament b’Rybrevant flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed ma’ kimoterapija waħedha (carboplatin u pemetrexed) f’pazjenti b’NSCLC b’attivazzjoni tal-mutazzjonijiet Exon 20 ta’ inseriment EGFR avvanzat lokalment jew metastatiku, li qatt ma rċevew trattament qabel. Kampjuni tat‑tessut tat‑tumur (92.2%) u/jew tal‑plażma (7.8%) għat‑308 pazjenti kollha kienu ttestjati lokalment biex jiġi determinat l‑istat tal-mutazzjoni Exon 20 ta’ inseriment EGFR bl‑użu ta’ sekwenzjar tal‑ġenerazzjoni li jmiss (NGS, next generation sequencing) f’55.5% tal‑pazjenti u/jew reazzjoni tal‑katina tal‑polymerase (PCR, polymerase chain reaction) f’44.5% tal‑pazjenti. Ittestjar ċentrali twettaq ukoll bl‑użu tat‑test tat‑tessut AmoyDx® LC10, Test ta’ Thermo Fisher Oncomine Dx Target, u t‑test tal‑plażma Guardant 360® CDx.

Il‑pazjenti b’metastasi fil‑moħħ waqt l‑iskrining kienu eliġibbi għall‑parteċipazzjoni ladarba kienu ttrattati b’mod definittiv, klinikament stabbli, asintomatiċi, u waqqfu t‑trattament b’kortikosterojdi għal mill‑inqas ġimagħtejn qabel ir‑randomizzazzjoni.

Rybrevant ingħata ġol‑vini b’1 400 mg (għal pazjenti < 80 kg) jew 1 750 mg (għal pazjenti ≥ 80 kg) darba fil‑ġimgħa għal 4 ġimgħat, imbagħad kull 3 ġimgħat b’doża ta’ 1 750 mg (għal pazjenti < 80 kg) jew 2 100 mg (għal pazjenti ≥ 80 kg) b’bidu f’Ġimgħa 7 sal‑progressjoni tal‑marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Carboplatin ingħata ġol‑vini b’erja taħt il‑kurva ta’ konċentrazzjoni u ħin ta’ 5 mg.mL kull minuta (AUC 5) darba kull 3 ġimgħat, għal sa 12‑il ġimgħa. Pemetrexed ingħata ġol‑vini darba b’500 mg/m2 darba kull 3 ġimgħat sal‑progressjoni tal‑marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Ir‑randomizzazzjoni kienet stratifikata bl‑istat ta’ prestazzjoni ta’ ECOG (0 jew 1), u metastasi fil‑moħħ minn qabel (iva jew le). Il‑pazjenti li kienu randomizzati għall‑fergħat ta’ carboplatin u pemetrexed li kellhom progressjoni tal‑marda kkonfermata kienu permessi li jaqsmu biex jirċievu monoterapija ta’ Rybrevant.

Total ta’ 308 individwu ġew randomizzati (1:1) għal Rybrevant flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed (N=153) jew carboplatin u pemetrexed (N=155). L‑età medjana kienet ta’ 62 (firxa: 27 sa 92) sena, bi 39% tal‑individwi b’età ta’ ≥ 65 sena; 58% kienu nisa; u 61% kienu Asjatiċi u 36% kienu Bojod. L‑istat ta’ prestazzjoni fil‑linja bażi tal‑ Grupp ta’ Onkoloġija tal‑Kooperattiva tal‑Lvant (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) kien ta’ 0 (35%) jew 1 (64%); 58% qatt ma pejpu; 23% kellhom storja medika ta’ metastasi tal‑moħħ u 84% kellhom kanċer ta’ Stadju IV fid‑dijanjożi tal‑bidu.

Il‑punt finali primarju għal PAPILLON kien PFS, kif assessjat minn BICR. Is‑segwitu medjan kien ta’ 14.9 xhur (firxa: 0.3 sa 27.0).

Ir‑riżultati tal‑effikaċja huma murija fil‑qosor f’Tabella 13.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 13: Riżultati tal‑effikaċja f’PAPILLON** | | | |
|  | **Rybrevant +**  **carboplatin+**  **pemetrexed**  **(N=153)** | **carboplatin+**  **pemetrexed**  **(N=155)** | |
| **Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, Progression-free survival) a** | | | |
| Numru ta’ avvenimenti | 84 (55%) | 132 (85%) | |
| Medjan, xhur (95% CI) | 11.4 (9.8, 13.7) | 6.7 (5.6, 7.3) | |
| HR (95% CI); valur p | 0.395 (0.29, 0.52); p<0.0001 | | |
| **Rata ta’ rispons oġġettiva, b** | | | |
| ORR, % (95% CI) | 73% (65%, 80%) | 47% (39%, 56%) | |
| Proporzjon ta’ ċans (95% CI); valur p | 3.0 (1.8, 4.8); p<0.0001 | |
| Rispons komplut | 3.9% | 0.7% | |
| Rispons parzjali | 69% | 47% | |
| **Sopravivenza globali (OS, Overall survival)c** | | | |
| Numru ta’ avvenimenti | 40 | 52 | |
| Medjan OS, xhur (95% CI) | NE (28.3, NE) | 28.6 (24.4, NE) | |
| HR (95% CI); valur p | 0.756 (0.50, 1.14); p=0.1825 | | |
| CI = intervall ta’ kunfidenza  NE = mhux stimabbli  a Reviżjoni Ċentrali Indipendenti Blinded b’RECIST v1.1  b Fuq bażi ta’ stima Kaplan‑Meier.  c Fuq bażi tar‑riżultati ta’ OS aġġornat b’segwitu medjan ta’ 20.9 xhur. L‑analiżi ta’ OS ma kinitx aġġustata għall‑effetti potenzjalment imħawda tal‑qsim min‑naħa għall‑oħra (78 [50.3%] pazjenti fuq il‑fergħa ta’ carboplatin + pemetrexed li rċevew trattament b’monoterapija ta’ Rybrevant sussegwenti). | | | |

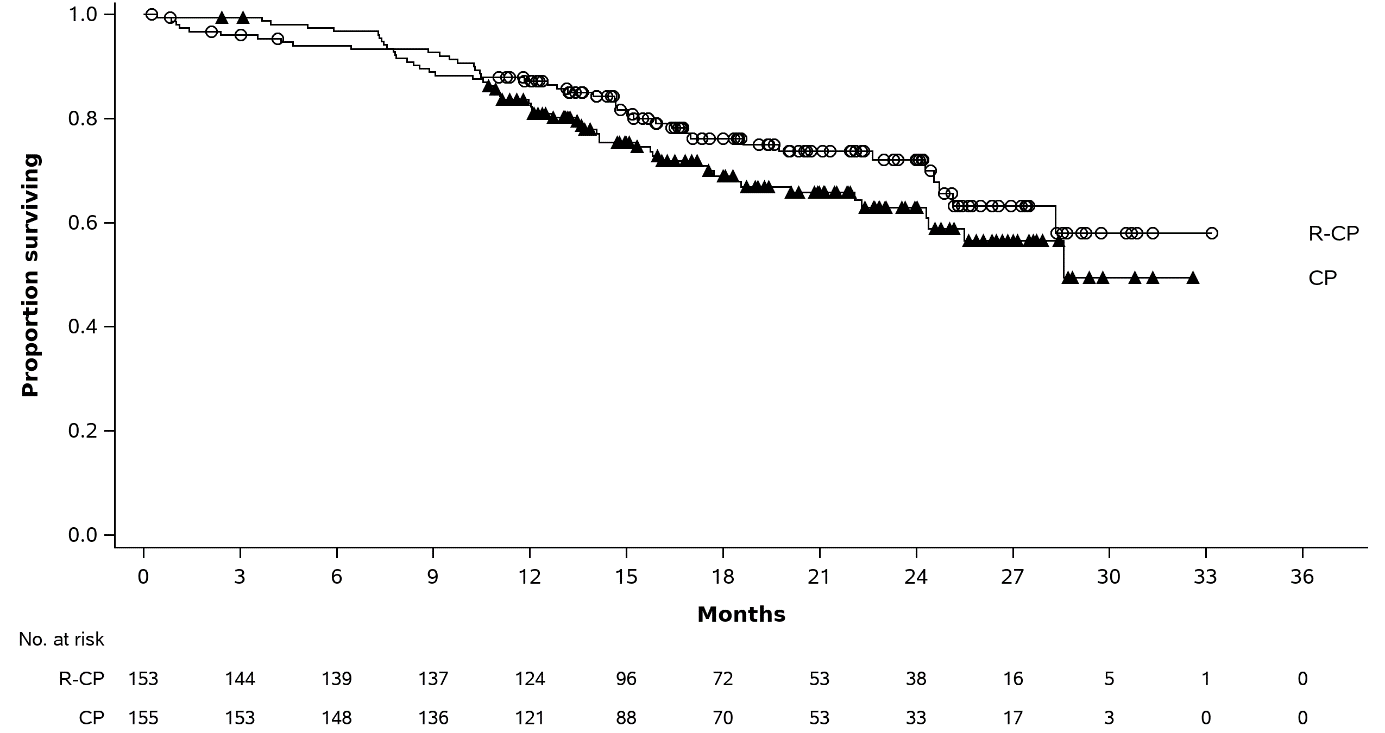
**Figura 5: Il‑kurva Kaplan-Meier ta’ PFS f’pazjenti NSCLC li qabel ma kinux ittrattati b’assessjar BICR**

A graph of a graph showing the growth of a number

Description automatically generated with medium confidence

Il‑benefiċċju ta’ PFS ta’ Rybrevant flimkien ma’ carboplatin u pemetrexed meta mqabbel ma’ carboplatin u pemetrexed kien konsistenti min‑naħa għall‑oħra tas‑sottogruppi definiti minn qabel tal‑metastasi tal‑moħħ fid‑dħul tal‑istudju (iva jew le), età (< 65 jew ≥ 65), sess (maskil jew femminil), razza (Asjatiku jew mhux Asjatiku), piż (< 80 kg jew ≥ 80 kg), stat ta’ prestazzjoni ta’ ECOG (0 jew 1), u storja ta’ tipjip (iva jew le).

**Figura 6: Il‑kurva Kaplan-Meier ta’ OS f’pazjenti NSCLC li qabel ma kinux ittrattati b’assessjar BICR**



**Nru. f’riskju**

**Proporzjon sopraviventi**

**Xhur**

*Kanċer tal‑pulmun mhux mikroċitoma (NSCLC, non-small cell lung cancer) li kien ittrattat minn qabel b’mutazzjonijiet ta’ inseriment ta’ Exon 20* *(CHRYSALIS)*

CHRYSALIS huwa studju multiċentriku, multikoorti, b’tikketta tingħaraf magħmul biex jassessja s‑sikurezza u l-effikaċja ta’ Rybrevant f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment jew fi stadju metastatiku. L-effikaċja ġiet evalwata f’114-il pazjent b’NSCLC lokalment avvanzat jew fi stadju metastatiku li kellhom mutazzjonijiet ta’ inseriment ta’ EGFR 20, li l-mard tagħhom kien ipprogressa fuq jew wara kimoterapija abbażi ta’ platinju, u li kellhom sussegwirsi medjan ta’ 12.5 xahar. Tessut tat-tumur (93%) u/jew kampjuni ta’ plażma (10%) għal pazjenti kollha kienu ttestjati lokalment biex tiġi stabilita l-istat tal-mutazzjoni ta’ inseriment ta’ EGFR Exon 20 bl-użu ta’ next generation sequencing (NGS) f’46% tal-pazjenti u/jew polymerase chain reaction (PCR) f’41% tal-pazjenti; għal 4% tal-pazjenti, il-metodi ta’ ttesjar ma kinux speċifikati. Pazjenti bi metastasi tal-moħħ mhix ittrattata jew bi storja ta’ ILD li teħtieġ it-trattament bi sterojdi fit-tul jew sustanzi immuno soppressivi oħrajn fi ħdan l-aħħar sentejn ma kinux eleġibbli għall-istudju/Rybrevant kien amministrat ġol-vina f’1 050 mg għal pazjenti b’< 80 kg jew 1 400 mg għal pazjenti ≥ 80 kg darba kuljum għal 4 ġimgħat, imbagħad kull ġimagħtejn b’bidu fil‑Ġimgħa 5 sakemm ikun hemm telf tal-benefiċċju kliniku jew tossiċità inaċċettabbli. Il-punt aħħari ta’ effikaċja primarju kien ir-rata ta’ rispons globali assessjat mill-investigatur (ORR, overall response rate), imfisser bħala rispons komplut ikkonfermat (CR, confirmed response) jew rispons parzjali (PR, partial respons) abbażi ta’ RECIST v1.1. Barra minn hekk, il-punt aħħari primarju kien assessjat b’reviżjoni ċentrali indipendenti b’għamad (BICR, blinded independent central review). Punti aħħarin ta’ effikaċja sekondarji kienu jinkludu tul ta’ rispons (DOR, duration of response).

L-eta medjana kienet ta’ 62 (firxa bejn 36-84) sena, b’41% tal-pazjenti ≥ 65 sena; 61% kienu nisa, u 52% kienu Ażjatiċi u 37% kienu Bojod. L-għadd medjan ta’ terapiji li ngħataw qabel kien ta’ 2 (firxa: 1 sa 7 terapiji). Fil-linja bażi, 29% kellhom stat ta’ prestazzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ta’ 0 u 70% kellhom stat ta’ prestazzjoni ta’ ECOG ta’ 1; 57% qatt ma pejpu, 100% kellhom kanċer ta’ Stadju IV; u 25% kellhom trattament minn qabel għal metastażi tal-moħħ. Inserimenti f’Exon 20 kienu osservati fi 8 residwi differenti; l-aktar residwi komuni kienu A767 (22%), S758 (16%), D770 (12%), u N771 (11%).

Ir-riżultati t’effikaċja huma miġbura fil-qosor f’Tabella 14.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabella 14: Riżultati t’Effikaċja fi CHRYSALIS** | |
|  | **Stima tal-Investigatur**  **(N=114)** |
| **Rata ta’ rispons globalia,b** (95% CI) | 37% (28%, 46%) |
| Rispons komplut | 0% |
| Rispons parzjali | 37% |
| **Tul tar-rispons** | |
| Medjanc (95% CI), xhur | 12.5 (6.5, 16.1) |
| Pazjenti b’tul ta’ rispons ≥ 6 months | 64% |
| CI, Confidence Interval = Intervall ta' Kunfidenza  a Rispons konfermat  b Ir-riżultati tar-rata ta’ rispons globali u t-tul tar-rispons bi stima tal-investigatur kienu konsistenti ma’ dawk rapportati fl-istima ta’ BICR:Ir-rata ta’ rispons globali bi stima ta’ BICR kienet 43% (34%, 53%), b’rata ta’ 3% ta’ CR u rata ta’ PR ta’ 40%, DOR medjan bi stima ta’ BICR kienet ta’ 10.8 xhur (95% CI: 6.9, 15.0), u pazjenti b’tul ta’ rispons ta’ ≥ 6 months by BICR assessment was 55%.  c Abbażi ta’ stima ta’ Kaplan‑Meier. | |

Attività antitumorili ġiet osservata fis-sottotipi tal-mutazzjonijiet studjati.

Anzjani

L-ebda differenza globali fl-effettività ma ġiet osservata bejn pazjenti ≥ 65 sena u pazjenti < 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b’Rybrevant f’kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta’ kanċer tal-pulmun mhux mikroċitoma (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Fuq bażi ta’ *data* ta’ monoterapija b’Rybrevant, iż-żona ta’ amivantamab taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin (AUC1 ġimgħa) tiżdid proporzjonalment fuq firxa dożali minn 350 sa 1 750 mg.

Fuq bażi ta’ simulazzjonijiet mill‑mudell farmakokinetiku tal‑popolazzjoni, AUC1 week kien bejn wieħed u ieħor 2.8 drabi ogħla wara l‑ħames doża għall‑iskeda ta’ dożi ta’ ġimagħtejn u 2.6 drabi ogħla wara r‑raba’ doża għall‑iskeda ta’ dożi ta’ 3 ġimgħat. Il‑konċentrazzjonijiet fl‑istat fiss ta’ amivantamab intlaħqu sa Ġimgħa 13 kemm għall‑iskeda ta’ dożi ta’ 3 ġimgħat u ta’ ġimagħtejn u l‑akkumulazzjoni sistemika kienet ta’ 1.9 drabi.

Distribuzzjoni

Fuq bażi tal‑istimi individwali tal‑parametru PK ta’ amivantamab fl‑analiżi tal‑PK tal‑popolazzjoni, il‑volum ta’ distribuzzjon total medju ġeometriku (CV%) huwa 5.12 (27.8%) L, wara l‑għoti tad‑doża rakkomandata ta’ Rybrevant.

Eliminazzjoni

Fuq bażi tal‑istimi individwali tal‑parametru PK ta’ amivantamab fl‑analiżi tal‑PK tal‑popolazzjoni, it‑tneħħija lineari (CL, linear clearance) ġeometrika medja (CV%) u l‑half-life terminali assoċjata mat‑tneħħija lineari huma 0.266 (30.4%) L/jum u 13.7 (31.9%) jiem rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

Ma ġewx osservati differenzi klinikament notevoli fil-farmakokinetiċi ta’ amivantamab abbażi tal-età (21-88 sena).

*Indeboliment tal-kliewi*

Ma kien osservat l-ebda effett klinikament notevoli fuq il-farmakokinetiċi ta’ amivantamab f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi ħafif (60 ≤ tneħħija ta’ kreatinina ([CrCl] Creatinine Clearence < 90 mL/min), moderat (29 ≤ CrCl < 60 mL/min), jew sever (15 ≤ CrCl < 29 mL/min). Id‑*data* f’pazjenti b’indeboliment sever tal‑kliewi hija limitata (n=1), iżda m’hemmx evidenza li tissuġġerixxi li aġġustament tad‑doża huwa meħtieġ f’dawn il‑pazjenti. L-effett ta’ marda tal‑kliewi fl‑aħħar stadju (CrCl < 15 mL/min) fuq il-farmakokinetiċi ta’ amivantamab mhuwiex magħruf.

*Indeboliment tal-fwied*

Bidliet fuq il-funzjoni tal-fwied mhux probabbli li jkollhom effett fuq l-eliminazzjoni ta’ amivantamab peress li molekuli abbażi ta’ IgG1 bħal amivantamab mhumiex metabolizzati permezz ta’ rotot tal‑fwied.

L-ebda effett klinikament notevoli fil-farmakokinetiċi ta’ amivantamab ma ġie osservat abbażi ta’ indeboliment tal-fwied ħafif [(bilirubina totali ≤ ULN u AST > ULN) jew (ULN < bilirubina totali ≤ 1.5 x ULN)] jew moderat (1.5×ULN < bilirubina totali ≤ 3×ULN u kwalunkwe AST). Id‑*data* f’pazjenti b’indeboliment moderat tal‑fwied hija limitata (n=1), iżda m’hemmx evidenza li tissuġġerixxi li aġġustament tad‑doża huwa meħtieġ f’dawn il‑pazjenti. L-effett ta’ indeboliment tal-fwied sever (bilirubina totali > 3 darbiet il-livell normali ta’ fuq) fuq il-farmakokinetiċi ta’ amivantamab mhuwiex magħruf.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetiċi ta’ Rybrevant f’pazjenti pedjatriċi ma ġewx mistħarrġa.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta’ effett tossiku minn dożi ripetuti ma juri l‑ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Karċinoġeniċità u mutaġeniċità

Ma sarux studji fuq l-annimali biex jiġi stabbilit il-potenzjal karċinoġeniku ta’ amivantamab. Studji ta’ rutina dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni u r-riskju ta’ kanċer ġeneralment mhumiex applikabbli għal farmaċewtiċi bijoloġiċi peress li proteini kbar ma jistgħux jiddifjużjaw ġoċ-ċelloli u ma jistgħux jinteraġixxu ma’ DNA jew materjal kromosomali.

Tossikoloġija riproduttiva

Ma sarux studji fuq annimali biex jivvalutaw l-effetti fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp fetali; madanakollu, abbażi tal-mekkaniżmu t’azzjoni, amivantamab jista’ jikkaġuna ħsara fetali jew anomaliji tal-iżvilupp. Kif rapportat fil-letteratura, tnaqqis, eliminazzjoni jew tfixkil tas-sinjalar tal-EGFR embriju-fetali jew maternali jista’ jipprevjeni l-impjantazzjoni, jikkaġuna telf embriju-fetali waqt stadji diversi ta’ ġestazzjoni (permezz ta’ effetti fuq l-iżvilupp tas-sekonda), jikkaġuna anomaliji tal‑iżvilupp f’organi multipli jew mewt bikrija f’feti sovraviventi. Hekk ukoll, l-inattivazzjoni ta’ MET jew il-ligand fattur tal-iżvilupp epatoċita (HGF, hematopoietic growth factor) tiegħu kien ta’ dannu li jista’ jikkaġuna l-mewt għall-embrijun minħabba d-difetti severi fl-iżvilupp tas-sekonda, u feti wrew difetti fl-iżvilupp muskolari f’organi multipli. Huwa magħruf li l-IgG1 umana taqsam l-barriera tas-sekonda u amivantamab għandu l-potenzjal li jiġi trasmess mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) disodium salt dihydrate

L‑Histidine

L‑Histidine hydrochloride monohydrate

L‑Methionine

Polysorbate 80 (E433)

Sukrozju

Ilma għall-injezzjonijiet

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f’sezzjoni 6.6

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Wara d-dilwazzjoni:

L-istabilità kimika u fiżika waqt użu ġiet murija għal 10 sigħat f’temperatura ta’ 15°C sa 25 C fid‑dawl tal-kamra. Mil-lat mikrobijoloġiku, għajr meta l-metodu ta’ dilwazzjoni jipprekludi r-riskju ta’ tniġġiż mikrobijali, il-prodott għandu jiġi użat minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien ta’ ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta’ qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-friġġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tipproteġi mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta’ ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u dak li hemm ġo fih**

7 mL konċentrat f’kunjett tal-ħġieġ ta’ Tip 1 b’għeluq elastomeriku u b’siġill tal-aluminju b’għatu li jinqala’ b’suba’ li fih 350 mg amivantamab. Daqs tal-pakkett ta’ kunjett 1.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Ipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni fil-vina billi tuża teknika asettika kif ġej:

Preparazzjoni

* Stabilixxi d-doża meħtieġa u l-għadd ta’ kunjetti ta’ Rybrevant meħtieġa abbażi tal-linja bażi tal-piż tal-pazjent. (ara sezzjoni 4.2). Kull kunjett fih 350 mg ta’ amivantamab.
* Għal kull ġimagħtejn ta’ dożi, pazjenti < 80 kg jirċievu 1 050 mg u għal pazjenti ≥ 80 kg, 1 400 mg darba fil‑ġimgħa għal total ta’ 4 dożi, imbagħad kull ġimagħtejn b’bidu f’Ġimgħa 5.
* Għal kull 3 ġimgħat ta’ dożi, pazjenti < 80 kg jirċievu 1 400 mg darba fil‑ġimgħa għal total ta’ 4 dożi, imbagħad 1 750 mg kull 3 ġimgħat b’bidu f’Ġimgħa 7, u għal pazjenti ≥ 80 kg, 1 750 mg darba fil‑ġimgħa għal total ta’ 4 dożi, imbagħad 2 100 mg kull 3 ġimgħat b’bidu f’Ġimgħa 7.
* Iċċekkja li s-soluzzjoni ta’ Rybrevant hija mingħajr kulur għal safranija ċara. M’għandekx tuża jekk ikun hemm tibdil fil-kulur jew partiċelli viżibbli preżenti.
* Iġbed u mbagħad armi volum jew ta’ 5% soluzzjoni ta’ glukożju jew 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ta’ sodium chloride għall-injezzjoni mill-borża tal-infużjoni ta’ 250 mL li hi ugwali għall-volum meħtieġ ta’ soluzzjoni ta’ Rybrevant li trid tiġi magħduda (armi 7 mL diluwent mill-borża tal-infużjoni għal kull kunjett). Boroż tal-infużjoni għandhom ikunu magħmulin minn polyvinylchloride (PVC), polypropylene (PP), polyethylene (PE), jew taħlita ta’ polyolefini (PP+PE).
* Iġbed 7 mL ta’ Rybrevant minn kull kunjett meħtieġ u mbagħad żidu mal-borża tal-infużjoni. Kull kunjett fih 0.5 mL għal mili żejjed biex jiġi żgurat volum suffiċjenti li jista’ jiġi estratt. Il‑volum finali fil-borża tal-infużjoni irid ikun ta’ 250 mL. Armi kull porzjon mhux użat li tħalla fil-kunjett.
* Bil-mod aqleb il-borża biex tħallat is-soluzzjoni. M’għandekx tħawwad.
* Spezzjoni viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-għoti. M’għandekx tuża jekk ikun hemm tibdil fil-kulur jew frak osservat.

Għoti

* Agħti s-soluzzjoni dilwita b’infużjoni intravenuża billi tuża sett tal-infużjoni b’regolatur tal‑fluss u b’filtru (daqs tat-toqob 0.22 jew 0.2 micrometri) tal-polyethersulfone (PES) li jaqbad ftit ma proteini, li hu sterili, mhux piroġeniku fil-pajp. Is-settijiet tal-għoti jridu jkunu magħmulin jew minn polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP, jew PE.
* Is‑sett tal‑għoti bil‑filtru jeħtieġ li jiġi pprajmjat jew b’soluzzjoni ta’ 5% ta’ glucose jew b’soluzzjoni ta’ 0.9% ta’ sodium chloride qabel il‑bidu ta’ kull infużjoni ta’ Rybrevant.
* M’għandekx tinfuża Rybrevant fl-istess pajp intravenuż ma aġenti oħrajn.
* Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata fi żmien 10 sigħat (li jinkludi l-ħin tal-infużjoni) f’temperatura ambjentali tal-kamra (15°C sa 25°C) u fid-dawl tal-kamra.
* Minħabba l-frekwenza ta’ IRRsfl-ewwel doża, amivantamab għandu jingħata bħala infużjoni permezz ta’ vina periferali f’Ġimgħa 1 u Ġimgħa 2; l-infużjoni permezz ta’ pajp ċentrali tista’ tingħata f’ġimgħat sussegwenti meta r-riskju ta’ IRRs tkun inqas. Ara r-rati tal-infużoni f’sezzjoni 4.2.

Rimi

Dan il-prodott mediċinali huwa biex jintuża darba biss u kull prodott mediċinali mhux użat li ma jiġix amministrat fi żmien 10 sigħat, għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Il-Belġju

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/21/1594/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal‑ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta’ Diċembru 2021

Data tal-aħħar tiġdid: 11 ta’ Settembru 2023

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini [https://www.ema.europa.eu](https://protect.checkpoint.com/v2/r02/___https://www.ema.europa.eu___.YzJlOmFtbWFuZ2lvbmx0ZDpjOm86OTM3Y2E4MDUwY2ZiMjE5OWRiZTJmYTMxYzAwYmFmZDg6NzplNjkyOjU2Y2Y0YTcxZGRhNWU4YmRmZmU1Y2VhNWY4NTE4NGQwNDRhZmQ2OWVhZTFlYTUyMjEyMTBhODM0ZWQxNTRkMTE6cDpGOkY)

BT_1000X858pxDan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjonijiet avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rybrevant 1600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Rybrevant 2240 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Rybrevant 1600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

mL wieħed ta’ soluzzjoni għall-injezzjoni fih 160 mg amivantamab.

Kunjett wieħed ta’ 10 mL ta’ soluzzjoni għall-injezzjoni fih 1600 mg amivantamab.

Rybrevant 2240 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

mL wieħed ta’ soluzzjoni għall-injezzjoni fih 160 mg amivantamab.

Kunjett wieħed ta’ 14 mL ta’ soluzzjoni għall-injezzjoni fih 2240 mg amivantamab.

Amivantamab huwa antikorp bispeċifiku abbażi ta’ immunoglobulina GI (IgG1) kompletament umana dirett kontra riseptri tal-fattur ta’ żvilupp epidermali (EGF, epidermal growth factor) u ta’ transizzjoni mesenkimali-epidermali (MET, mesenchymal-epidermal transition), magħmul minn linja ċellulari mammifera ta’ Ovarji tal-Ħemster Ċiniż, [CHO, Chinese Hamster Ovary] bl-użu ta’ teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjent b’effett magħruf:

mL wieħed ta’ soluzzjoni fih 0.6 mg ta’ polysorbate 80.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Is-soluzzjoni hija mingħajr kulur għal safranija ċara.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant hija indikata:

* flimkien ma’ lazertinib għat‑trattament tal‑ewwel linja ta’ pazjenti adulti b’kanċer tal‑pulmun avvanzat mhux mikroċitoma (NSCLC, non-small cell lung cancer) b’mutazzjonijiet ta’ tħassir ta’ EGFR Exon 19 jew ta’ sostituzzjoni ta’ Exon 21 L858R.
* bħala monoterapija għal trattament ta’ pazjenti adulti b’NSCLC avvanzat b’attivazzjoni tal-mutazzjonijiet Exon 20 ta’ inseriment EGFR, wara falliment bit-terapija abbażi tal-platinju.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-trattament bil‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant għandu jinbeda u jkun taħt is-superviżjoni ta’ tabib b’esperjenza fl-użu ta’ prodotti mediċinali ta’ kontra l-kanċer.

Qabel il-bidu tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant, l-istat tal-mutazzjoni ta’ EGFR fit‑tessut tat‑tumur jew kampjuni tal‑plażma għandu jiġi stabbilit bl-użu ta’ metodu ta’ test ivvalidat. Jekk ma tiġi osservata l‑ebda mutazzjoni f’kampjun tal‑plażma, it‑tessut tat‑tumur għandu jiġi ttestjat jekk ikun disponibbli f’ammont u kwalità suffiċjenti minħabba l‑potenzjal għal riżultati negattivi foloz bl‑użu ta’ test tal‑plażma. Ladarba l-istat tal-mutazzjoni ta’ EGFR ikun stabbilit, l‑ittestjar m’għandux bżonn jiġi ripetut (ara sezzjoni 5.1).

Il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant għandha tkun amministrata minn professjonista tal-kura tas-saħħa b’aċċess għal sostenn mediku xieraq biex jimmaniġġja reazzjonijiet marbuta mal-amministrazzjoni jekk iseħħu.

Pożoloġija

Għandhom jingħataw medicini minn qabel biex jonqos ir-riskju ta’ reazzjonijiet relatata mal‑amministrazzjoni bil‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant (ara taħt “Modifikazzjonijiet dożali” u “Prodotti mediċinali rakkomandati li jistgħu jittieħdu fl-istess waqt”).

Id‑dożaġġi rakkomandati tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib jew bħala monoterapija fuq bażi tal‑piż tal‑ġisem fil‑linja bażi, huma pprovduti f’Tabella 1.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 1: Dożaġġ rakkomandat tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant** | | |
| **Piż tal‑ġisem fil‑linja bażi\*** | **Doża rakkomandata** | **Skeda ta’ dożaġġ** |
| Inqas minn 80 kg | 1 600 mg | * Kull ġimgħa (total ta’ 4 dożi) minn Ġimgħat 1 sa 4 * Kull ġimagħtejn b’bidu f’Ġimgħa 5 ’l quddiem |
| Aktar minn jew ugwali għal 80 kg | 2 240 mg | * Kull ġimgħa (total ta’ 4 dożi) minn Ġimgħat 1 sa 4 * Kull ġimagħtejn b’bidu f’Ġimgħa 5 ’l quddiem |
| \* Mhux meħtieġa aġġustamenti fid‑doża għal bidliet fil‑piż tal‑ġisem sussegwenti. | | |

Meta jingħata flimkien ma’ lazertinib, huwa rakkomandat li tingħata l‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant fi kwalunkwe ħin wara lazertinib meta jingħata fl‑istess jum. Irreferi għal sezzjoni 4.2 tas‑Sommarju tal‑Karatteristiċi tal‑Prodott ta’ lazertinib għal informazzjoni tad‑dożaġġ ta’ lazertinib rakkomandat.

*Tul ta’ trattament*

Huwa rakkomandat li pazjenti jibqgħu jiġu trattati bil‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant sa dak iż-żmien li jkun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

*Doża li ma tteħditx*

Jekk tinqabeż doża tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant bejn Ġimgħat 1 sa 4, għandha tiġi amministrata fi żmien 24 siegħa. Jekk tinqabeż doża tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant minn Ġimgħa 5 ’il quddiem, għandha tiġi amministrata fi żmien 7 ijiem. Inkella, id‑doża maqbuża m’għandhiex tiġi amministrata u d‑doża li jmiss għandha tittieħed skont l‑iskeda tad-dożaġġ tas‑soltu.

*Modifikazzjonijiet dożali*

Id-dożaġġ għandu jiġi interrott minħabba reazzjonijiet avversi ta’ Grad 3 jew 4 sakemm jiġu riżolti r-reazzjonijiet avversi għal ≤ Grad 1 jew linja bażi. Jekk l-interruzzjoni hija għal 7 ijiem jew inqas, erġa’ ibda mill-ġdid bid-doża attwali. Jekk interruzzjoni hija itwal minn 7 ijiem, huwa rakkomandat li tibda mill-ġdid b’doża mnaqqsa kif preżentat f’Tabella 2. Ara wkoll modifikazzjonijiet dożali speċifiċi għal reazzjonijiet avversi speċifiċi taħt Tabella 2.

Jekk jintuża flimkien ma’ lazertinib, irreferi għal sezzjoni 4.2 tas‑Sommarju tal‑Karatteristiċi tal‑Prodott ta’ lazertinib għal informazzjoni dwar modifiki tad‑doża.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 2: Modifiki fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi** | | | |
| **Doża\*** | **Doża wara l‑ewwel interruzzjoni għal reazzjoni avversa** | **Doża wara t‑tieni interruzzjoni għal reazzjoni avversa** | **Doża wara t‑tielet interruzzjoni għal reazzjoni avversa** |
| 1 600 mg | 1 050 mg | 700 mg | Waqqaf għalkollox il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant |
| 2 240 mg | 1 600 mg | 1050 mg |
| \* Doża li fiha seħħet ir‑reazzjoni avversa | | | |

*Reazzjonijiet marbuta mal-amministrazzjoni*

Għandhom jingħataw medikazzjonijiet minn qabel biex inaqqsu r‑riskju ta’ reazzjonijiet relatati mal‑amministrazzjoni bil‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant (ara “Prodotti mediċinali fl‑istess ħin rakkomandati”). L‑injezzjonijiet għandhom jitwaqqfu mal-ewwel sinjal ta’ reazzjonijiet relatati mal‑amministrazzjoni. Prodotti mediċinali ta’ sostenn addizzjonali (p.e. glukokortikojdi, antistamini, antipiretiċi u antiemetiċi addizzjonali) għandhom jiġu amministrati kif klinikament indikat (ara sezzjoni 4.4).

* Grad 1‑3 (ħafif‑sever): Mal-irkupru mis-sintomi, kompli l-injezzjonijiet tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant. Prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess waqt għandhom jingħataw mad-doża li jmiss (inkluż dexamethasone (20 mg) jew ekwivalenti (ara Tabella 3).
* Grad 3 Rikorrenti jew Grad 4 (theddida għal ħajja): Waqqaf Rybrevant għalkollox.

*Avvenimenti venużi tromboemboliċi (VTE, venous thromboembolic) b’użu fl‑istess ħin ma’ lazertinib*

F’pazjenti li jirċievu l‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib għandhom jingħataw antikoagulanti profilattiċi fil-bidu tat-trattament għall-prevenzjoni ta’ avvenimenti ta’ VTE. B’mod konsistenti ma’ linji gwida kliniċi, il‑pazjenti għandhom jirċievu dożaġġ profilattiku ta jew antikoagulanti orali li jaħdem b’mod dirett (DOAC, direct acting oral anticoagulant) jew eparina ta’ piż molekulari baxx (LMWH, low‑molecular weight heparin). L‑użu ta’ antagonisti tal‑Vitamina K mhux rakkomandat.

Għal avvenimenti ta’ VTE assoċjati ma’instabilità klinika (eż, falliment respiratorju jew disfunzjoni kardijaka), iż‑żewġ mediċini għandhom jinżammu sakemm il‑pazjent ikun klinikament stabbli. Wara dan, iż‑żewġ prodotti mediċinali jistgħu jerġgħu jinbdew bl‑istess doża. Fl‑avveniment ta’ rikorrenza minkejja antikoagulazzjoni xierqa, waqqaf għalkollox Rybrevant. It‑trattament jista’ jkompli b’lazertinib bl‑istess doża (ara sezzjoni 4.4).

*Reazzjonijiet tal-ġilda u tad-dwiefer*

Il‑pazjenti għandhom jingħataw parir biex jillimitaw l‑esponiment għax‑xemx waqt u għal xahrejn wara terapija b’Rybrevant. Hija rakkomandata krema emolljenti ħielsa mill‑alkoħol għal partijiet xotti. Għal aktar informazzjoni dwar profilassi għal reazzjonijiet tal-ġilda u tad-dwiefer, ara sezzjoni 4.4. Jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjoni tal-ġilda ta’ Grad 1‑2 jew reazzjoni tad-dwiefer, għandha tinbeda kura ta’ sostenn, u jekk ma jkunx hemm titjib wara ġimagħtejn, tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata għal raxx ta’ Grad 2 persistenti (ara Tabella 2). Jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjoni tal-ġilda ta’ Grad 3 jew reazzjoni tad-dwiefer, għandha tinbeda kura ta’ sostenn, u għandu jiġi kkunsidrat li l‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant titwaqqaf sakemm ir-reazzjoni avversa titjib. Mal-irkupru tal-ġilda jew reazzjoni tad-dwiefer għal ≤ Grad 2, il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant għandha titkompla b’doża mnaqqsa. Jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjonijiet tal-ġilda ta’ Grad 4, Rybrevant għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.4).

*Mard tal-pulmun interstizjali*

Il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant għandha titwaqqaf jekk il‑mard tal-pulmun interstizjali(ILD, interstitial lung disease) jew ir‑reazzjonijiet avversi bħal ILD (pnewmonite) huma suspettati. Jekk ikun konfermat li l-pazjent għandu ILD jew reazzjonijiet avversi bħal ILD (pe. pnewmonite), waqqaf għalkollox Rybrevant (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali rakkomandati li jistgħu jittieħdu fl-istess waqt

Qabel id‑doża tal‑bidu (Ġimgħa 1, Jum 1), antistamini, antipiretiċi, u glukokortikojdi għandhom jiġu amministrati biex jitnaqqas ir-riskju ta’ reazzjonijiet relatati mal‑amministrazzjoni (ara Tabella 3). Għal dożi sussegwenti, antistamini u antipiretiċi huma meħtieġa biex jibqgħu jiġu amministrati. Glukokortikojdi għandhom jerġgħu jinbdew mill‑ġdid ukoll wara interruzzjonijiet tad‑doża mtawla. Antiemetiċi għandhom jiġu amministrati jekk meħtieġa.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 3: Skeda tad-dożaġġ tal-mediċini li jingħataw qabel** | | | |
| **Medikazzjoni li tingħata qabel** | **Doża** | **Mnejn jingħata** | **Perjodu rakkomandat tad-doża qabel l-għoti tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant** |
| **Antistamini \*** | Diphenhydramine (25 sa 50 mg) jew ekwivalenti | Ġol-vina | 15 sa 30 minuta |
| Orali | 30 sa 60 minuta |
| **Antipiretiku \*** | Paracetamol/Acetaminophen (650 sa 1 000 mg) jew ekwivalenti | Ġol-vina | 15 sa 30 minuta |
| Orali | 30 sa 60 minuta |
| **Glukokortikojdi** † | Dexamethasone (20 mg) jew ekwivalenti | Ġol-vina | 45 sa 60 minuta |
| Orali | Tal‑inqas 60 minuta |
| **Glukokortikojdi** ‡ | Diphenhydramine (25 sa 50 mg) jew ekwivalenti | Ġol-vina | 45 sa 60 minuta |
| Orali | 60 sa 90 minuta |
| \* Meħtieġ għal kull doża.  † Meħtieġ għad-doża tal-bidu (Ġimgħa 1, Jum 1), jew għad‑doża sussegwenti li jmiss fl‑avveniment ta’ reazzjoni relatata mal‑amministrazzjoni.  ‡ Mhux ta’ bilfors għal dożi sussegwenti. | | | |

Popolazzjonijiet speċjali

*Popolazzjoni pedjatrika*

M’hemm l-ebda użu rilevanti t’amivantamab fil-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta’ NSCLC.

*Anzjani*

L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ (ara sezzjoni 4.8, sezzjoni 5.1 u sezzjoni 5.2).

*Indeboliment tal-kliewi*

Ma sarux studji formali b’amivantamab f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi. Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (PK), l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b’indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat. Attenzjoni hi meħtieġa f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied peress li amivantamab ma ġiex studjat f’din il-popolazzjoni ta’ pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Jekk it-trattament jinbeda, pazjenti għandhom jiġu monitorjati għal reazzjonijiet avversi b’modifikazzjonijiet fid-doża skont ir-rakkomandazzjonijiet ta’ fuq.

*Indeboliment tal-fwied*

Ma sarux studji formali b’amivantamab f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied. Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (PK), l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b’indeboliment ħafif tal-fwied. Kawtela hi meħtieġa f’pazjenti b’indeboliment moderat jew sever tal‑fwied peress li amivantamab ma ġiex studjat f’din il-popolazzjoni ta’ pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Jekk it-trattament jinbeda, pazjenti għandhom jiġu monitorjati għal reazzjonijiet avversi b’modifikazzjonijiet fid-doża skont ir-rakkomandazzjonijiet ta’ fuq.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Rybrevant soluzzjoni għall-injezzjoni hija għall-użu taħt il-ġilda biss.

Il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant mhix intenzjonata għal għoti fil‑vini u għandha tingħata b’injezzjoni taħt il‑ġilda biss, bl‑użu tad‑dożi speċifikati. Ara sezzjoni 6.6, għal istruzzjonijiet fuq immaniġġjar tal-prodott mediċinali qabel jingħata.

Injetta l‑volum meħtieġ tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant fit‑tessut taħt il‑ġilda tal‑addome f’madwar 5 minuti. Tamministrax f’partijiet oħra tal‑ġisem peress li m’hemmx *data* disponibbli.

Ir‑rata tal‑għoti għandha titwaqqaf temporanjament jew tingħata iktar bil‑mod jekk il‑pazjent jesperjenza wġigħ. Fl‑avveniment li l‑uġigħ ma jitnaqqasx meta r‑rata tal‑għoti titwaqqaf temporanjament jew tingħata iktar bil‑mod, jista’ jiġi magħżul it‑tieni sit tal‑injezzjoni fin‑naħa l‑opposta tal‑addome biex tiġi mogħtija l‑bqija tad‑doża.

Jekk tkun qed tamministra b’sett tal‑infużjoni taħt il‑ġilda, żgura li d‑doża sħiħa tkun ġiet mogħtija minn ġos‑sett tal‑infużjoni. Soluzzjoni ta’ sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) tista’ tingħata biex tifflaxxja l‑prodott mediċinali li jkun baqa’ minn ġol‑linja.

Tinjettax ġo tatù jew ċikatriċi jew erjas fejn il‑ġilda tkun ħamra, mbenġla, sensittiva, iebsa, mhux intatta jew f’distanza ta’ mhux iktar minn 5 cm madwar l‑erja periumbilikali.

Is‑siti tal‑injezzjoni għandhom jiġu mdawra għal injezzjonijiet suċċessivi.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis‑sezzjoni 6.1.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet relatata mal-amministrazzjoni

Reazzjonijiet marbuta mal-amministrazzjoni seħħu f’pazjenti trattati bil‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant (ara sezzjoni 4.8)

Qabel l-injezzjoni inizjali (Ġimgħa 1 Jum 1), antiistamini, antipiretiċi, u glukokortikojdi għandhom jiġu amministrati biex jitnaqqas ir-riskju ta’ reazzjonijiet marbuta mal-amministrazzjoni. Għal dożi sussegwenti, antistamini u antipiretiċi għandhom jiġu amministrati.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati f’ambjent b’appoġġ mediku adattat biex jittratta reazzjonijiet marbuta mal-amministrazzjoni. L-injezzjonijiet għandhom jiġu interrotti mal-ewwel sinjal ta’ reazzjonijiet marbuta mal-amministrazzjoni ta’ kwalunkwe severità, jekk ikun għadhom għaddejjin, u prodotti mediċinali ta’ wara l-injezzjoni għandhom jiġu amministrati kif klinikament indikat. Mal-irkupru mis-sintomi, l-injezzjoni għandha titkompla. Għal reazzjonijiet marbuta mal-amministrazzjoni ta’ Grad 4 jew rikorrenti ta’ Grad 3, Rybrevant għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2)

Mard interstizzjali tal-pulmun

Mard interstizzjali tal-pulmun (ILD, interstitial lung disease) jew reazzjonijiet avversi bħal ILD (p.e., pnewmonite) ġew rapportati f’pazjenti ttrattati b’amivantamab, inkluż avvenimenti fatali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati għal sintomi indikattivi għal ILD/pnewmonite (eż. dispnea, sogħla, deni). Jekk jiżviluppaw sintomi, it-trattament b’Rybrevant għandu jitwaqqaf sakemm isir l-istħarriġ ta’ dawn is-sintomi. ILD suspettat jew reazzjonijiet avversi bħal ILD għandhom jiġu evalwati u trattament adattat għandu jiġi mibdi kif meħtieġ. Rybrevant għandu jitwaqqaf għalkollox f’pazjenti b’ILD ikkonfermata jew reazzjonijiet avversi bħal ILD (ara sezzjoni 4.2).

Avvenimenti tromboemboliċi venużi (VTE, venous thromboembolic) bl‑użu fl‑istess ħin ma’ lazertinib

F’pazjenti li kienu qed jirċievu amivantamab flimkien ma’ lazertinib, avvenimenti VTE, inkluż trombożi ġo vina fil‑fond (DVT, deep venous thrombosis) u emboliżmu pulmonari (PE, pulmonary embolism), ġew irrappurtati (ara sezzjoni 4.8). Ġew osservati avvenimenti fatali b’formulazzjoni ġol-vini ta’ amivantamab.

B’mod konsistenti ma’ linji gwida kliniċi, il‑pazjenti għandhom jirċievu dożaġġ profilattiku ta’ jew antikoagulant orali li jaħdem b’mod dirett (DOAC, direct acting oral anticoagulant) jew eparina ta’ piż molekulari baxx (LMWH, low‑molecular weight heparin). Mhux rakkomandat l‑użu ta’ antagonisti tal‑Vitamina K.

Għandhom jiġu mmonitorjati s-sinjali u s-sintomi ta’ avvenimenti ta’ VTE. Pazjenti b’avvenimenti VTE għandhom jiġu ttrattati b’antikoagulazzjoni kif indikat klinikament. Ghal avvenimenti VTE assoċjati ma’ instabilità klinika, it‑trattament għandu jitwaqqaf sakemm il‑pazjent ikun klinikament stabbli. Wara dan, iż‑żewġ mediċini jistgħu jerġgħu jinbdew bl‑istess doża.

Fl‑avveniment ta’ rikorrenza minkejja antikoagulazzjoni xierqa, Rybrevant għandu jitwaqqaf. It‑trattament jista’ jitkompla b’lazertinib bl‑istess doża (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet tal-ġilda u tad-dwiefer

Raxx (li jinkludi dermatite, akneiformi), ħakk u ġilda xotta seħħew f’pazjenti ttrattati b’amivantamab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jirristrinġu l-esponiment għax‑xemx għal xahrejn wara terapija b’Rybrevant. Ilbies protettivi u l-użu ta’ sunscreen bi spettru wiesa’ ta’ UVA/UVB huwa rakkomandat. Krema emolljenti ħielsa mill-alkoħol hija rakkomandata għall-partijiet xotti. Għandu jiġi kkunsidrat approwċ profilattiku għall‑prevenzjoni tar‑raxx. Dan jinkludi terapija profilattika b’antibijotiku orali (eż, doxycycline jew minocycline, 100 mg darbtejn kuljum) li tibda f’Jum 1 għall‑ewwel 12‑il ġimgħa ta’ trattament u wara t‑tlestija ta’ terapija b’antibijotiku orali, lowxin b’antibijotiku topiku għall‑ġilda tal‑qorriegħa tar‑ras (eż, clindamycin 1%) għad‑9 xhur ta’ trattament li jmiss. Għandhom jiġu kkunsidrati preparazzjoni kosmetika li tagħmel il‑ġilda inqas xotta mhux komedoġenika fuq il‑wiċċ u l‑ġisem kollu (ħlief il‑ġilda tal‑qorriegħa tar‑ras) u soluzzjoni ta’ chlorhexidine biex taħsel l‑idejn u s‑saqajn b’bidu f’Jum 1 u jitkomplew għall‑ewwel 12‑il xahar ta’ trattament.

Preskrizzjonijiet għal antibijotiċi topiċi u/jew orali u kortikosterojdi topiċi huma rakkomandati li jkunu disponibbli fil‑ħin tad‑dożaġġ tal‑bidu biex jimminimizzaw kwalunkwe dewmien fl‑immaniġġjar reattiv jew jiżviluppa raxx minkejja t‑trattament profilattiku. Jekk jiżviluppaw reazzjonijiet tal-ġilda, kortikosterojdi topikali u/jew antibijotiċi orali għandhom jiġu amministrati. Għal każijiet ta’ Grad 3 jew każijiet ta’ Grad 2 ittolerati b’mod debboli, antibijotiċi sistematiċi u sterojdi orali għandhom jingħataw ukoll. Pazjenti li jippreżentaw b’raxx sever li għandu dehra jew firxa atipika jew ma jurix titjib fi żmien ġimagħtejn għandhom jiġu riferuti minnufih għand dermatoloġista. Rybrevant għandu jingħata f’doża mnaqqsa, jiġi interrott, jew jitwaqqaf għalkollox skont is-severità (ara sezzjoni 4.2)*.*

Ġiet irrapportata nekroliżi epidermali tossika (TEN, toxic epidermal necrolysis). It‑trattament b’dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf jekk TEN tiġi konfermata.

Disturbi fl-għajnejn

Disturbi fl-għajnejn, li jinkludi l-keratite, seħħew f’pazjenti trattati b’amivantamab (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jippreżentaw b’sintomi fl-għajnejn li jmorru għall-agħar għandhom minnufih jiġu riferuti lil oftalmoloġista u għandhom iwaqqfu l-użu ta’ lentijiet tal-kuntatt sakemm is-sintomi jiġu evalwati. Għal modifikazzjonijiet fid-doża għal distrubi tal-għajn ta’ Grad 3 jew Grad 4, ara sezzjonijiet 4.2.

Kontenut tas-sodju

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol (23 mg) sodju għal kull doża, jiġifieri essenzjalment “ħieles mis-sodju” (ara sezzjoni 6.6).

Kontenut ta’ polysorbate

Din il-mediċina fiha 0.6 mg ta’ polysorbate 80 f’kull mL, li hija ekwivalenti għal 6 mg għal kull kunjett ta’ 10 mL, jew 8.4 mg għal kull kunjett ta’ 14 mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni. Bħala antikorp monoklonali ta’ IgG1, mhux probabbli li l-eliminazzjoni mill‑kliewi u l-metaboliżmu permezz ta’ enzimi tal-fwied ta’ amivantamab intatt jkunu modi ewlenin ta’ eliminazzjoni. Għalhekk, varjazzjonijiet fl-enzimi li jimmetabolizzaw il‑mediċina mhux mistennija li jaffettwaw l-eliminazzjoni ta’ amivantamab. Minħabba l-affinità għolja ta’ epitop uniku fuq EGFR u MET, amivantamab mhux antiċipat li jibdel enzimi li jimetabolizzaw il‑mediċina.

Vaċċini

L-ebda data kliniku mhu disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta’ tilqim f’pazjenti li ħadu amivantamab. Evita l-użu ta’ vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati waqt li l-pazjenti jkunu qed jieħdu amivantamab.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li għad jista’ jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni

Nisa li jista’ jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u għal 3 xhur wara t‑tmiem ta’ trattament b’amivantamab.

Tqala

M’hemmx data umana biex jiġi assessjat ir-riskju ta’ amivantamab waqt it-tqala. Ma sarux studji ta’ riproduzzjoni fuq l‑annimali biex riskju assoċjat mal-mediċini jiġi stabbilit. L-għoti ta’ molekuli impedituri ta’ EGFR u MET f’annimali tqal irriżulta f’inċidenza ogħla ta’ indeboliment fl-iżvilupp embriju-fetali, f’mewt tal-embriju, u abort. Għalhekk, abbażi tal-mekkaniżmu t’azzjoni u riżultati f’mudelli t’annimali, amivantamab jista’ jikkaġuna ħsara fetali meta jingħata lil nisa tqal. Amivantamab m’għandux jingħata waqt it-tqala, għajr meta l-benefiċċju ta’ trattament għall-mara ikun jisboq ir-riskji potenzjali għall-fetu. Jekk il-pazjenta tinqabad tqila waqt li qed tieħu dan il-prodott mediċinali, il-pazjenta għandha tiġi informata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Treddigħ

Mhux magħruf jekk amivantamab jiġix eliminat fil-ħalib tal-bniedem. IgGs umani huma magħrufin li jiġu eliminati waqt l-ewwel jiem wara t-twelid, li jonqsu għal konċentrazzjonijiet iżgħar ftit wara. Riskju għat-tarbija mreddgħa ma jistax jiġi eskluż waqt il‑perjodu qasir wara t-twelid, għalkemm IgGs x’aktarx ser jiġu meqruda u mhux assorbiti fil-passaġġ gastrointestinali tat-tarbija mreddgħa. Trid tittieħed deċiżjoni jekk it-treddigħ għandux jieqaf jew tieqaf/tastjeni mit-terapija b’amivantamab b’konsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigħ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M’hemmx data fuq l-effett ta’ amivantamab fuq il-fertilità tal-bniedem. Effetti fuq il-fertilità tar-raġel u tal-mara ma ġewx evalwati fi studji fuq l-annimali.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Rybrevant jista’ jkollu effett moderat fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.8 (p.e., stordament, għeja, indeboliment viżwali). Jekk pazjenti jesperjenzaw sintomi marbuta mat-trattament, li jinkludu reazzjonijiet avversi marbuta mal-vista, effetti li jaffettwaw il-ħila ta’ konċentrazzjoni u biex jaġixxu, huwa rakkomandat li ma jsuqux jew jużaw inġenji sakemm l-effett ibatti.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

*Rybrevant bħala monoterapija*

Fis‑sett ta’ data tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant bħala monoterapija (N=380), ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni f’kull grad kienu raxx (76%), reazzjonijiet marbuta mal‑infużjoni (67%), tossiċità tad-dwiefer (47%), ipoalbuminemija (31%), edema (26%), għeja (26%), stomatite (24%), dardir (23%), u stitikezza (23%). Reazzjonijiet avversi serji jinkludu ILD (1.3%), IRR (1.1%), u raxx (1.1%). Tlieta fil-mija tal-pazjenti waqfu Rybrevant minħabba reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li jwasslu għal waqfien mit-trattament kienu IRR (1.1%), ILD (0.5%) u tossiċità tad-dwiefer (0.5%).

Elenku tabellat ta’ reazzjonijiet avversi

Tabella 4 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina li seħħew f’pazjenti li rċevew Rybrevant bħala monoterapija.

Id-*data* tirrifletti l-esponiment għall‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant fi 380 pazjent b’kanċer tal-pulmun li jkun avvanza lokalment jew metastatiku mhux mikroċitoma wara l-falliment ta’ kimoterapija abbażi tal-platinu. Il‑pazjenti rċevew jew amivantamab 1 050 mg (għal pazjenti < 80 kg) jew 1 400 mg (għal pazjenti ≥ 80 kg). L-esponiment medjan għal amivantamab kien ta’ 4.1 xhur (firxa: 0.0 sa 39.7 xahar)

Reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma elenkati taħt skont il-kategorija tal‑frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma mfissra kif ġej: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa <1/100); rari (≥ 1/10 000 sa 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000); mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-data disponibbli).

Fi ħdan kull ragruppament ta’ frekwenzi, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati skont l-ordni tal-aktar serji jiġu l-ewwel.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 4: Reazzjonijiet avversi f’pazjenti li qed jirċievu Rybrevant bħala monoterapija (N=380)** | | | |
| **Sistema tal-klassifika tal-organi**  Reazzjoni avversa | **Kategorija ta’ frekwenza** | **Kull Grad (%)** | **Grad 3-4 (%)** |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | | | |
| Ipoalbuminemija\* (ara sezzjoni 5.1) | Komuni ħafna | 31 | 2† |
| Tnaqqis fl-aptit | 16 | 0.5† |
| Ipokalċemija | 10 | 0.3† |
| Ipokalemija | Komuni | 9 | 2 |
| Ipomagneżemija | 8 | 0 |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | | | |
| Sturdament\* | Komuni ħafna | 13 | 0.3† |
| **Disturbi fl-għajnejn** | | | |
| Impediment viżwali\* | Komuni | 3 | 0 |
| Tkabbir fix-xagħar tal-ixfar tal-għajnejn\* | 1 | 0 |
| Disturbi oħra tal-għajnejn\* | 6 | 0 |
| Keratite | Mhux komuni | 0.5 | 0 |
| Uveite | 0.3 | 0 |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | | | |
| Mard interstizzjali tal-pulmun\* | Komuni | 3 | 0.5† |
| **Disturbi gastrointestinali** | | | |
| Dijarea | Komuni ħafna | 11 | 2† |
| Stomatite\* | 24 | 0.5† |
| Dardir | 23 | 0.5† |
| Stitikezza | 23 | 0 |
| Remettar | 12 | 0.5† |
| Uġigħ addominali\* | Komuni | 9 | 0.8† |
| Murliti | 3.7 | 0 |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | | |
| Żieda fl-alanine aminotransferase | Komuni ħafna | 15 | 2 |
| Żieda fl-aspartate aminotransferase | 13 | 1 |
| Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm | 12 | 0.5† |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta’ taħt il-ġilda** | | | |
| Raxx\* | Komuni ħafna | 76 | 3† |
| Tossiċità tad-dwiefer\* | 47 | 2† |
| Ġilda xotta\* | 19 | 0 |
| Ħakk | 18 | 0 |
| Nekroliżi epidermali tossika | Mhux komuni | 0.3 | 0.3† |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | | | |
| Mijalġja | Komuni ħafna | 11 | 0.3† |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | | | |
| Edema\* | Komuni ħafna | 26 | 0.8† |
| Għeja\* | 26 | 0.8† |
| Deni | 11 | 0 |
| **Ferriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura** | | | |
| Reazzjoni relatata mal-infużjoni | Komuni ħafna | 67 | 2 |
| \* Termini miġburin  † Avvenimenti ta’ grad 3 biss | | | |

*Rybrevant flimkien ma’ lazertinib*

Kollox ma’ kollox, il‑profil ta’ sigurtà tal‑formulazzjoni taħt‑il ġilda ta’ Rybrevant kien konsistenti mal‑profil ta’ sigurtà stabbilit tal‑formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant, b’inċidenza iktar baxxa ta’ reazzjonijiet relatati mal‑amministrazzjoni u VTEs osservati bil‑formulazzjoni taħt il‑ġilda meta mqabbla mal‑formulazzjoni ġol‑vini.

Fis‑sett ta’ *data* ta’ Rybrevant (il‑formulazzjonijiet ġol‑vini jew taħt il‑ġilda) flimkien ma’ lazertinib (N=752), l‑iktar reazzjonijiet avversi frekwenti ta’ kwalunkwe grad (≥ 20% tal‑pazjenti) kienu raxx (87%), tossiċitatad‑dwiefer (67%), ipoalbuminaemija (48%), epatotossiċità (43%), stomatite (43%), edema (42%), għeja kbira (35%), paraestesija (29%), stitikezza (26%), dijarea (26%), ġilda xotta (25%), nuqqas t’aptit (24%), nawsea (24%), u ħakk (23%).

Differenza klinikament relevanti bejn il‑formulazzjonijiet ġol‑vini u taħt il‑ġilda, meta mogħtija flimkien ma’ lazertinib, kienu osservati għal reazzjonijiet relatati mal‑amministrazzjoni (63% għal ġol‑vini vs. 14% għal taħt il‑ġilda) u VTE (37% għal ġol‑vini vs. 11% għal taħt il‑ġilda).

Reazzjonijiet avversi serji ġew irrappurtati f’14% tal‑pazjenti li rċivew il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib, inkluż ILD (4.2%), VTE (2.7%), epatotossiċità (2.1%), u għeja kbira (1.5%). Sebgħa fil‑mija tal‑pazjenti waqqfu għalkollox il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant minħabba reazzjonijiet avversi. F’pazjenti ttrattati bil‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib, ir‑reazzjonijiet avversi l‑akar frekwenti ta’ kwalunkew grad (≥ 1% tal‑pazjenti) li wasslu għal twaqqif għalkollox tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant kienu ILD (3.6%) u raxx (1.5%).

Lista ta’ reazzjonijiet avversi f’tabella

Ir‑reazzjonijiet avversi għal Rybrevant (il‑formulazzjonijiet ġol‑vini jew taħt il‑ġilda) meta ngħata flimkien ma’ lazertinib huma mogħtija fil‑qosor f’Tabella 5.

Id‑*data* dwar is‑sigurtà ta’ hawn taħt tirrifletti esponiment għal Rybrevant (il‑formulazzjoni ġol‑vini jew taħt il‑ġilda) flimkien ma’ lazertinib f’752 pazjent b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku, inkluż 421 pazjent f’MARIPOSA, 125 pazjent f’PALOMA‑2 koorti 1 u 6, u 206 pazjenti fil‑fergħa ta’ taħt il‑ġilda ta’ PALOMA‑3. Il‑pazjenti rċivew Rybrevant (il‑formulazzjoni ġol‑vini jew taħt il‑ġilda) sal‑progressjoni tal‑marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Id‑dewmien ta’ trattament medjan b’amivantamab kollox ma’ kollox għaż‑żewġ formulazzjonijiet ġol‑vini u taħt il‑ġilda kien ta’ 9.9 xhur (firxa: 0.1 sa 31.4 xhur). Id‑dewmien medjan tat‑trattament għall‑formulazzjoni taħt il‑ġilda kien ta’ 5.7 xhur (firxa: 0.1 sa 13.2 xhur) filwaqt li d‑dewmien medjan tat‑trattament għall‑formulazzjoni ġol‑vini kien ta’ 18.5 xhur (firxa: 0.2 sa 31.4 xhur).

Reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma elenkati taħt skont il-kategorija tal‑frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma mfissra kif ġej: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000); u mhux magħruf (il‑frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 5: Reazzjonijiet avversi għal Rybrevant (il‑formulazzjoni ġol‑vini jew taħt il‑ġilda) meta jingħata flimkien ma’ lazertinib (N=752)** | | | |
| **Sistema tal‑klassifika tal‑organi**  Reazzjoni avversa | **Kategorija ta’ frekwenza** | **Kwalunkwe Grad (%)** | **Grad 3-4 (%)** |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | | | |
| Ipoalbuminemija\* | Komuni ħafna | 48 | 4.5 |
| Nuqqas t’aptit | 24 | 0.8 |
| Ipokalċemija | 19 | 1.2 |
| Ipokalemija | 13 | 2.7 |
| Ipomanjeżemija | Komuni | 6 | 0 |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | | | |
| Paraestesja\*, a | Komuni ħafna | 29 | 1.3 |
| Sturdament\* | 12 | 0 |
| **Disturbi fl-għajnejn** | | | |
| Disturbi oħra tal‑għajn\* | Komuni ħafna | 19 | 0.5 |
| Indeboliment viżwali\* | Komuni | 3.6 | 0 |
| Keratite | 1.7 | 0.3 |
| Tkabbir tax-xagħar tal-ixfar tal-għajnejn\* | 1.7 | 0 |
| **Disturbi vaskulari** | | | |
| Tromboemboliżmu venuż | | | |
| Amivantamab ġol‑vini\*, b | Komuni ħafna | 37 | 11 |
| Amivantamab taħt il‑ġilda\*, c | Komuni ħafna | 11 | 0.9 |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | | | |
| Marda interstizjali tal‑pulmun\* | Komuni | 3.6 | 1.7 |
| **Disturbi gastro‑intestinali** | | | |
| Stomatite\* | Komuni ħafna | 43 | 2.0 |
| Stitikezza | 26 | 0 |
| Dijarea | 26 | 1.7 |
| Nawsea | 24 | 0.8 |
| Rimettar | 15 | 0.5 |
| Uġigħ addominali\* | 10 | 0.1 |
| Murliti | Komuni | 8 | 0.1 |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | | |
| Epatotossiċità\* | Komuni ħafna | 43 | 7 |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | | | |
| Raxx\* | Komuni ħafna | 87 | 23 |
| Tossiċità tad‑dwiefer\* | 67 | 8 |
| Ġilda xotta\* | 25 | 0.7 |
| Ħakk | 23 | 0.3 |
| Sindrome ta’ eritrodisesteżja palmari‑plantari | Komuni | 3.9 | 0.1 |
| Urtikarja | 1.6 | 0 |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | | | |
| Mijalġja | Komuni ħafna | 15 | 0.5 |
| Spażmi fil‑muskoli | 13 | 0.4 |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | | | |
| Edema\* | Komuni ħafna | 42 | 2.7 |
| Għeja kbira\* | 35 | 3.5 |
| Deni | 11 | 0 |
| Reazzjonijiet fis‑sit tal‑injezzjoni\*, c, d | Komuni | 8 | 0 |
| **Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura** | | | |
| Reazzjonijiet relatati mal‑infużjoni/amministrazzjoni | | | |
| Amivantamab ġol‑vinib, e | Komuni ħafna | 63 | 6 |
| Amivantamab taħt il‑ġildac, f | Komuni ħafna | 14 | 0.3 |
| \* Termini miġburin.  a Applikabbli biss għal lazertinib.  b Il‑frekwenza hija bbażata biss fuq l‑istudju ta’ amivantamab ġol‑vini (MARIPOSA [N=421]).  c Il‑frekwenza hija bbażata biss fuq l‑istudju ta’ amivantamab taħt il‑ġilda (PALOMA‑2 koorti 1 u 6 [N=125] u PALOMA‑3 fergħa taħt il‑ġilda [N=206]).  d Reazzjonijiet fis‑sit tal‑injezzjoni huma sinjali u sintomi lokali assoċjati mal‑mod ta’ amministrazzjoni taħt il‑ġilda.  e Reazzjonijiet relatati mal‑infużjoni huma sinjali u sintomi sistemiċi assoċjati mal‑infużjoni ta’ amivantamab ġol‑vini.  f Reazzjonijiet relatati mal‑amministrazzjoni huma sinjali u sintomi sistemiċi assoċjati mal‑amministrazzjoni ta’ amivantamab taħt il‑ġilda. | | | |

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Reazzjonijiet relatata mal-amministrazzjoni*

Kollox ma’ kollox, reazzjonijiet relatati mal‑amministrazzjoni seħħu f’14% tal‑pazjenti ttrattati bil‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib. F’PALOMA‑3, reazzjonijiet relatati mal‑amministrazzjoni ġew irrappurtati fi 13% tal‑pazjenti ttrattati bil‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib meta mqabbla ma’ 66% meta ttrattati bil‑formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant flimkien ma lazertinib. L‑iktar sinjali u sintomi frekwenti ta’ reazzjonijiet relatati mal‑amministrazzjoni jinkludu qtugħ ta’ nifs, ħmura tal‑wiċċ, deni, tkexkix ta’ bard, nawsea u skumdità fis‑sider. Il‑ħin medjan għall‑bidu tal‑ewwel reazzjonijiet relatati mal‑amministrazzjoni kien ta’ 2.1 sigħat (firxa: 0.0 sa 176.5 sigħat). Il‑biċċa l‑kbira tar‑reazzjonijiet relatati mal‑amministrazzjoni (98%) kienu ta’ Gradi 1 jew 2 fis‑severità.

*Reazzjonijiet fis‑sit tal‑injezzjoni*

Kollox ma’ kollox, reazzjonijiet fis‑sit tal‑injezzjoni seħħu fi 8% tal‑pazjenti ttrattati bil‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib. Ir‑reazzjonijiet fis‑sit tal‑injezzjoni kollha kienu ta’ Gradi 1 jew 2 fis‑severità. Is‑sintomu l‑iktar frekwenti ta’ reazzjonijiet fis‑sit tal‑injezzjoni kien eritema.

*Mard interstizzjali tal-pulmun*

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD, Interstitial lung disease), jew reazzjonijiet avversi bħal ILD ġew rapportati bl-użu ta’ amivantamab kif ukoll impedituri oħra ta’ EGFR. ILD ġie rapportat fi 3.6% tal-pazjenti ttrattati b’Rybrevant (il‑formulazzjoni ġol‑vini jew taħt il‑ġilda), flimkien ma’ lazertinib inkluż 2 (0.3%) pazjenti b’reazzjoni fatali. Pazjenti bi storja medika ta’ ILD, inkluż ILD imqanqal minn mediċini jew pnewmonite minn radjazzjoni, ġew esklużi minn PALOMA‑2 u PALOMA‑3.

*Avvenimenti ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE, Venous thromboembolic) b’użu flimkien ma’ lazertinib*

Avvenimenti VTE, li jinkludu trombożi tal‑vini fonda (DVT, deep venous thrombosis) u emboliżmu pulmonari (PE, pulmonary embolism), ġew irrappurtati fi 11% tal‑pazjenti li kienu qed jirċievu l‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib f’PALOMA‑2 u PALOMA‑3. Il‑biċċa l‑kbira tal‑każijiet kienu ta’ Grad 1 jew 2, b’avvenimenti ta’ Grad 3 jseħħu fi 3 (0.9%) tal‑pazjenti. Barra minn hekk, 269 (81%) minn dawn l‑331 pazjent li kienu qed jirċievu l‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant ħadu antikoagulanti profilattiċi b’antikoagulant orali dirett jew eparina ta’ piż molekulari baxx fi żmien l‑ewwel erba’ xhur tat‑trattament fl‑istudju. F’PALOMA‑3, l‑inċidenza ta’ reazzjonijiet VTE kienet ta’ 9% għal pazjenti ttrattati bil‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib, meta mqabbla ma’ 13% meta ttrattati bil‑formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib, b’rati simili ta’ użu ta’ antikoagulanti fiż‑żewġ fergħat ta’ trattament (80% fil‑fergħa ta’ taħt il‑ġilda vs. 81% fil‑fergħa ta’ ġol‑vini). Għal pazjenti li ma rċivewx antikoagulati profilattiċi, l‑inċidenza globali ta’ VTE kienet ta’ 17% għal pazjenti ttrattati ttrattati bil‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib bir‑reazzjonijiet VTE kollha rrappurtati bħala ta’ Grad 1‑2 u reazzjonijiet VTE serji rrappurtati f’4.8 ta’ dawn il‑pazjenti, meta mqabbla ma’ inċidenza globali ta’ 23% għal pazjenti ttrattati bil‑formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib b’reazzjonijietVTE ta’ Grad 3 rrappurtati f’10% u reazzjonijiet VTE serji rrappurtati fi 8% ta’ dawn il‑pazjenti.

*Reazzjonijiet tal-ġilda u tad-dwiefer*

Raxx (li jinkludi dermatite akneiformi), ħakk u ġilda xotta seħħew f’pazjenti trattati b’Rybrevant (il‑formulazzjoni ġol‑vini jew taħt il‑ġilda) flimkien ma’ lazertinib. Raxx seħħ f’87% tal‑pazjenti, u dan wassal għal twaqqif għalkollox ta’ Rybrevant f’0.7% tal‑pazjenti. Il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta’ Grad 1 jew 2, b’reazzjonijiet ta’ Grad 3 u Grad 4 jseħħu fi 23% u 0.1% tal-pazjenti, rispettivament.

*Disturbi fl-għajnejn*

Disturbi fl-għajnejn, li jinkludi l-keratite (1.7%), seħħu f’pazjenti trattati b’Rybrevant (il‑formulazzjoni ġol‑vini jew taħt il‑ġilda). Reazzjonijiet avversi oħra rapportati jinkludu tkabbir tax-xagħar tal-ixfar tal-għajnejn, indeboliment viżwali u disturbi oħra tal-għajnejn.

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

Hemm data klinika ristretta b’amivantamab f’pazjenti li għandhom 75 sena u aktar (ara sezzjoni 5.1). L-ebda differenza globali fis-sikurezza ma ġiet osservata bejn pazjenti ta’ ≥ 65 sena u pazjenti ta’ < 65 sena.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati.

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://protect.checkpoint.com/v2/r02/___https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx___.YzJlOmFtbWFuZ2lvbmx0ZDpjOm86OTM3Y2E4MDUwY2ZiMjE5OWRiZTJmYTMxYzAwYmFmZDg6Nzo2MmEzOmUwY2E1NWVkNWE5Mjk5NWI2YTk5MWIwMGQxNjMwMWU0N2IwOWUyNjM0ZGZkYThmZjNmMzMzOTAyNjgzNzQyOGU6cDpGOkY)

**4.9 Doża eċċessiva**

M’hemmx informazzjoni dwar doża eċċessiva bil‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant u m’hemm l‑ebda antidotu speċifuku għal doża eċċessiva magħruf. F’każ ta’ doża eċċessiva, it-trattament b’Rybrevant għandu jitwaqqaf, il-pazjent għandu jiġi monitorjat għal kull sinjal jew sintomu ta’ każ avvers u miżuri ġenerali xierqa t’appoġġ għandhom jinbdew minnufih sakemm it-tossiċità tkun tnaqqset jew irriżolviet.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antikorpi monoklonali u konjugati ta’ antikorpi tal-mediċina, Kodiċi ATC: L01FX18.

Il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant fiha hyaluronidase uman rikombinanti (rHuPH20, recombinant human hyaluronidase). rHuPH20 jaħdem lokalment u temporanjament biex jiddegrada hyaluronan ((HA), glycoaminoglycan li jinsab naturalment min‑naħa għall‑oħra tal‑ġisem) fil‑matriċi ekstraċellulari tal‑ispazju taħt il‑ġilda billi‑jaqsam ir‑rabta bejn iż‑żewġ tipi ta’ zokkor (N‑acetylglucosamine u glucuronic acid), li jagħmlu HA.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Amivantamab huwa antikorp bispeċifiku ta’ IgG1 abbażi ta’ EGFR-MET kompletament uman b’fucose baxx b’attività immuni diretta għaċ-ċelloli li fil-mira tagħha hemm tumuri li jattivaw mutazzjonijiet ta’ EGFR bħal mutazzjonijiet ta’ tħassir ta’ Exon 19, sostituzzjoni ta’ Exon 21 L858R, u mutazzjonijiet ta’ inseriment ta’ Exon 20. Amivantamab jintrabat ma’ dominji ekstraċellulari ta’ EGFR u MET.

Amivantamab jisfratta l-funzjonijiet senjalitiċi ta’ EGFR u MET billi jimblokka l-irbit ta’ ligands u jħarrax it-tmermir ta’ EGFR u MET, b’hekk jevita l-iżvilupp ta’ tumuri u progressjoni. Il-preżenza ta’ EGFR u MET fuq il-wiċċ taċ-ċelloli tumorili jippermetti wkoll għall-ibbersalljar ta’ dawn iċ-ċelloli għal qerda b’ċelloli effetturi immuni, bħal ċelloli naturali qattiela u makrofaġi, permezz ta’ ċitotossiċità ċellulari dipendenti mill-antikorp (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) u mekkaniżmi trogoċitożi, rispettivament.

Effetti farmakodinamiċi

Wara l‑ewwel doża sħiħa tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant, il‑konċentrazzjonijiet EGFR u MET medji fis‑serum naqsu sostanzjalment u baqgħu soppressi matul id‑dewmien tat‑trattament għad‑dożi kollha studjati.

*Albumina*

Il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant naqqset il-konċentrazzjoni t’albumina fis-serum, effett farmakodinamiku ta’ impediment ta’ MET waqt l-ewwel 8 ġimgħat (ara sezzjoni 4.8); minn hemm ’il quddiem il-konċentrazzjoni t’albumina stabilizzat għall-kumplament tat-trattament b’amivantamab.

Esperjenza klinika tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant

L‑effikaċja tal‑formulazzjoni taħt i‑ġilda ta’ Rybrevant f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku b’mutazzjoni EGFR hija bbażata fuq il‑kisba ta’ PK mhux inferjuri għal amivantamab ġol‑vini fl‑istudju ta’ mhux inferjorità PALOMA‑3 (ara sezzjoni 5.2). L‑istudju wera effikaċja mhux inferjuri ta’ amivantamab taħt il‑ġilda għal ġol‑vini meta mogħti flimkien ma’ lazertinib f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku b’mutazzjoni EGFR li l‑marda tagħhom tkun avvanzat waqt jew wara trattament b’osimertinib u kimoterapija bbażata fuq il‑platinu.

Esperjenza klinika tal‑formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant

*NSCLC* *mhux trattat minn qabel b’mutazzjonijiet ta’ tħassir ta’ EGFR Exon 19 jew sostituzzjonijiet ta’ Exon 21 L858R* *(MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) huwa studju ta’ fażi 3 randomizzat, open‑label, ikkontrollat b’mod attiv, b’aktar minn ċentru wieħed li evalwa l‑effikaċja u s‑sigurtà tal‑formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib meta mqabbel ma’ monoterapija b’osimertinib bħala trattament tal‑ewwel linja ta’ pazjenti b’NSCLC b’mutazzjoni EGFR avvanzat lokalment jew metastatiku li ma rrispondiex għal terapija kurattiva. Il‑kampjuni tal‑pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom waħda miż‑żewġ mutazzjonijiet EGFR komuni (mutazzjoni ta’ tħassir ta’ Exon 19 u sostituzzjoni ta’ Exon 21 L858R), kif identifikat b’ittestjar lokali. Kampjuni tat‑tessut tat‑tumur (94%) u/jew plażma (6%) għall‑pazjenti kollha kienu ttestjati lokalment biex jiġi determinat l‑istat ta’ mutazzjoni ta’ tħassir ta’ Exon 19 EGFR u/ew sostituzzjoni ta’ Exon 21 L858R bl‑użu tar‑reazzjoni tal‑katina polymerase (PCR, polymerase chain reaction) f’65% u sekwenzjar tal‑ġenerazzjoni li jmiss (NGS, next generation sequencing) f’35% tal‑pazjenti.

Total ta’ 1 074 pazjent kienu randomizzati (2:2:1) biex jirċievu l‑formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib, monoterapija b’ osimertinib, jew monoterapija b’lazertinib sal‑progressjoni tal‑marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il‑formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant kien mogħti ġol‑vini 1 050 mg (għal pazjenti < 80 kg) jew 1 400 mg (għal pazjenti ≥ 80 kg) darba fil‑ġimgħa għal 4 ġimgħat, imbagħad kull ġimagħtejn wara dan b’bidu f’ġimgħa 5. Lazertinib kien mogħti f’doża ta’ 240 mg oralment darba kuljum. Osimetrinib kien mogħti f’doża ta’ 80 mg oralment darba kuljum. Ir‑randomizzazzjoni kienet stratifikata skont it‑tip ta’ mutazzjoni EGFR (mutazzjoni ta’ tħassir ta’ Exon 19 jew sostituzzjoni ta’ Exon 21 L858R), razza (Asjatika jew mhux Asjatika), u storja ta’ metastasi tal‑moħħ (iva jew le).

Id‑demografija fil‑linja bażi u l‑karatteristiċi tal‑marda kienu bbilanċjati min‑naħa għall‑oħra tal‑fergħat tat‑trattament. L‑età medjana kienet ta’ 63 (firxa: 25‑88) sena b’45% tal‑pazjenti ≥ 65 sena; 62% kienu nisa; u 59% kienu Asjatiċi, u 38% kienu Bojod. L‑istat ta’ eżekuzzjoni tal‑Grupp tal‑Onkoloġija Kooperattiv tal‑Lvant (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) fil‑linja bażi kien ta’ 0 (34%) jew 1 (66%); 69% qatt ma pejpu; 41% kellhom metastasi fil‑moħħ qabel; u 90% kellhom kanċer ta’ Stadju IV fid‑dijanjożi tal‑bidu. Fir‑rigward tal‑istat ta’ mutazzjoni EGFR, 60% kienu mutazzjonijiet ta’ tħassir ta’ Exon 19 u 40% kienu mutazzjonijiet ta’ sostituzzjonijiet ta’ Exon 21 L858R.

Il‑formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant flimkien ma’ lazertinib wera titjib statistikament sinifikanti fis‑sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression‑free survival) b’assessjar BICR.

B’segwitu medjan ta’ bejn wieħed u ieħor 31 xhur, l‑OS aġġornata HR kien ta’ 0.77; (95% CI: 0.61, 0.96; p=0.0185). Dan ma kienx statistikament sinifikanti meta mqabbel ma’ livell ta’ sinifikat ta’ 2 naħat ta’ 0.00001.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 6: Riżultati tal‑effikaċja f’MARIPOSA** | | |
|  | **Formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant + lazertinib**  **(N=429)** | **Osimertinib**  **(N=429)** | |
| **Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression‑free survival)a** | | | |
| Numru ta’ avvenimenti | 192 (45%) | 252 (59%) | |
| Medjan, xhur (95% CI) | 23.7 (19.1, 27.7) | 16.6 (14.8, 18.5) | |
| Proporzjon ta’ Periklu (95% CI); valur p | 0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002 | | |
| **Sopravvenza globali (OS, overall survival)** | | | |
| Numru ta’ avvenimenti | 142 (33%) | 177 (41%) | |
| Medjan, xhur (95% CI) | NE (NE, NE) | 37.3 (32.5, NE) | |
| Proporzjon ta’ Periklu (95% CI); valur pb | 0.77 (0.61, 0.96); p=0.0185 | | |
| **Rata ta’ rispons oġġettiv (ORR, objective response rate)a, c** | | | |
| ORR % (95% CI) | 80% (76%, 84%) | 77% (72%, 81%) | |
| **Dewmien tar‑rispons (DOR, Duration of response)a, c** | | | |
| Medjan, xhur (95% CI) | 25.8 (20.3, 33.9) | 18.1 (14.8, 20.1) | |
| BICR = blinded independent central review, reviżjoni ċentrali indipendenti fil‑għama; CI = confidence interval, intervall ta’ kunfidenza; NE = not estimable, mhux stimabbli.  Ir‑riżultati ta’ PFS huma minn data ta’ meta waqfet tinġaba id‑data ta’ 11 ta’ Awwissu 2023 b’segwitu medjan ta’ 22.0 xhur. Ir‑riżultati ta’ OS, DOR, u ORR, huma minn data ta’ meta waqfet tinġaba id‑data ta’ 13 ta’ Mejju 2024 b’segwitu medjan ta’31.3 xhur.  a BICR b’RECIST v1.1.  b Il‑valur p huwa kkumparat ma’ livell ta’ sinifikat ta’ 2 naħat ta’ 0.00001. Għalhekk ir‑riżultati OS mhumiex statistikament sinifikanti minn l‑aħħar analiżi interim.  c Ibbażat fuq dawk li rrispondew u li kienu kkonfermati. | | | |

**Figura 1: Kurva Kaplan‑Meier ta’ PFS f’pazjenti NSCLC li ma kinux ittrattati qabel b’assessjar BICR**

A graph of a number of numbers and a line

Description automatically generated with medium confidence

**Figura 2: Kurva Kaplan‑Meier ta’ OS f’pazjenti NSCLC li ma kinux ittrattati qabel**

*A graph with numbers and lines

Description automatically generated*

L‑ORR intrakranjali u DOR b’BICR kienu punti finali speċifikati minn qabel f’MARIPOSA. Fil‑parti minn sett ikbar ta’ pazjenti b’leżjonijiet intrakranjali fil‑linja bażi, il‑kombinazzjoni tal‑formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant u lazertinib urew ORR intrakranjali simili għall‑kontroll. Skont il‑protokoll, il‑pazjenti kollha f’MARIPOSA kellhom MRIs serjali tal‑moħħ biex jiġi assessjat ir‑rispons u d‑dewmien intrakranjali. Ir‑riżutati huma murija fil‑qosor f’Tabella 7.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 7: ORR u DOR intrakranjali b’assessjar BICR f’ndividwi b’leżjonijiet intrakranjali fil‑linja bażi - MARIPOSA** | | |
|  | **Formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant + lazertinib**  **(N=180)** | **Osimertinib**  **(N=186)** |
| **Assessjar tar‑rispons tat‑tumur intrakranjali** | | |
| ORR intrakranjali (CR+PR), % (95% CI) | 77%  (70%, 83%) | 77%  (70%, 82%) |
| Rispons komplut | 63% | 59% |
| **DOR Intrakranjali** | | |
| Numru ta’ dawk li rrispondew | 139 | 144 |
| Medjan, xhur (95% CI) | NE (21.4, NE) | 24.4 (22.1, 31.2) |
| CI = intervall tal‑kunfidenza  NE = mhux stimabbli  Ir‑riżultati ta’ ORR u DOR intrakranjali huma minn data ta’ meta waqfet tinġaba id‑data ta’ 13 ta’ Mejju 2024 b’segwitu medjan ta’ 31.3 xhur. | | |

*Kanċer tal‑pulmun mhux mikroċitoma (NSCLC, non-small cell lung cancer) li kien ittrattat minn qabel b’mutazzjonijiet ta’ inseriment ta’ Exon 20* *(CHRYSALIS)*

CHRYSALIS huwa studju multiċentriku, multikoorti, b’tikketta tingħaraf magħmul biex jassessja s‑sikurezza u l-effikaċja tal‑formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment jew fi stadju metastatiku. L-effikaċja ġiet evalwata f’114-il pazjent b’NSCLC lokalment avvanzat jew fi stadju metastatiku li kellhom mutazzjonijiet ta’ inseriment ta’ EGFR 20, li l-mard tagħhom kien ipprogressa fuq jew wara kimoterapija abbażi ta’ platinju, u li kellhom sussegwirsi medjan ta’ 12.5 xahar. Tessut tat-tumur (93%) u/jew kampjuni ta’ plażma (10%) għal pazjenti kollha kienu ttestjati lokalment biex tiġi stabilita l-istat tal-mutazzjoni ta’ inseriment ta’ EGFR Exon 20 bl-użu ta’ next generation sequencing (NGS) f’46% tal-pazjenti u/jew polymerase chain reaction (PCR) f’41% tal-pazjenti; għal 4% tal-pazjenti, il-metodi ta’ ttesjar ma kinux speċifikati. Pazjenti bi metastasi tal-moħħ mhix ittrattata jew bi storja ta’ ILD li teħtieġ it-trattament bi sterojdi fit-tul jew sustanzi immuno soppressivi oħrajn fi ħdan l-aħħar sentejn ma kinux eleġibbli għall-istudju. Il‑formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant kien amministrat ġol-vina f’1 050 mg għal pazjenti b’< 80 kg jew 1 400 mg għal pazjenti ≥ 80 kg darba kuljum għal 4 ġimgħat, imbagħad kull ġimagħtejn b’bidu fil‑Ġimgħa 5 sakemm ikun hemm telf tal-benefiċċju kliniku jew tossiċità inaċċettabbli. Il-punt aħħari ta’ effikaċja primarju kien ir-rata ta’ rispons globali assessjat mill-investigatur (ORR, overall response rate), imfisser bħala rispons komplut ikkonfermat (CR, confirmed response) jew rispons parzjali (PR, partial respons) abbażi ta’ RECIST v1.1. Barra minn hekk, il-punt aħħari primarju kien assessjat b’reviżjoni ċentrali indipendenti b’għamad (BICR, blinded independent central review). Punti aħħarin ta’ effikaċja sekondarji kienu jinkludu tul ta’ rispons (DOR, duration of response).

L-eta medjana kienet ta’ 62 (firxa bejn 36-84) sena, b’41% tal-pazjenti ≥ 65 sena; 61% kienu nisa, u 52% kienu Ażjatiċi u 37% kienu Bojod. L-għadd medjan ta’ terapiji li ngħataw qabel kien ta’ 2 (firxa: 1 sa 7 terapiji). Fil-linja bażi, 29% kellhom stat ta’ prestazzjoni ECOG ta’ 0 u 70% kellhom stat ta’ prestazzjoni ta’ ECOG ta’ 1; 57% qatt ma pejpu, 100% kellhom kanċer ta’ Stadju IV; u 25% kellhom trattament minn qabel għal metastażi tal-moħħ. Inserimenti f’Exon 20 kienu osservati fi 8 residwi differenti; l-aktar residwi komuni kienu A767 (22%), S758 (16%), D770 (12%), u N771 (11%).

Ir-riżultati t’effikaċja huma miġbura fil-qosor f’Tabella 8.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabella 8: Riżultati t’Effikaċja fi CHRYSALIS** | |
|  | **Stima tal-Investigatur**  **(N=114)** |
| **Rata ta’ rispons globalia,b** (95% CI) | 37% (28%, 46%) |
| Rispons komplut | 0% |
| Rispons parzjali | 37% |
| **Tul tar-rispons** | |
| Medjanc (95% CI), xhur | 12.5 (6.5, 16.1) |
| Pazjenti b’tul ta’ rispons ≥ 6 months | 64% |
| CI, Confidence Interval = Intervall ta' Kunfidenza  a Rispons konfermat  b Ir-riżultati tar-rata ta’ rispons globali u t-tul tar-rispons bi stima tal-investigatur kienu konsistenti ma’ dawk rapportati fl-istima ta’ BICR:Ir-rata ta’ rispons globali bi stima ta’ BICR kienet 43% (34%, 53%), b’rata ta’ 3% ta’ CR u rata ta’ PR ta’ 40%, DOR medjan bi stima ta’ BICR kienet ta’ 10.8 xhur (95% CI: 6.9, 15.0), u pazjenti b’tul ta’ rispons ta’ ≥ 6 months by BICR assessment was 55%.  c Abbażi ta’ stima ta’ Kaplan‑Meier. | |

Attività antitumorili ġiet osservata fis-sottotipi tal-mutazzjonijiet studjati.

Immunoġeniċità

Antikorpi kontra l-mediċina (ADA, anti-drug antibodies) ġew skoperti b’mod mhux komuni wara trattament b’formulazzjoni taħt il-ġilda ta’ Rybrevant. Ma ġiet osservata l-ebda evidenza tal-impatt ta’ ADA fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà. Fost it‑389 parteċipant li rċivew il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant bħala monoterapija jew bħala parti minn terapija kkombinata, 37 parteċipant (10%) kienu pożittivi għal antikorpi emerġenti mat‑trattament għal rHuPH20. L‑immunoġeniċità għal rHuPH20 osservata f’dawn il‑parteċipanti ma kellhiex impatt fuq il‑farmakokinetika ta’ amivantamab.

Anzjani

L-ebda differenza globali fl-effettività ma ġiet osservata bejn pazjenti ≥ 65 sena u pazjenti < 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b’Rybrevant f’kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f’NSCLC (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

Wara għoti taħt il‑ġilda, il‑medja ġeometrika (%CV) tal‑bijodisponibilità ta’ amivantamab hija ta’ 66.6% (14.9%) bi żmien medjan biex tintlaħaq il‑konċentrazzjoni massima ta’ 3 ijiem, fuq bażi ta’ stimi tal‑parametru PK ta’ amivantamab individwali għal parteċipanti li kienu qed jirċievu għoti taħt il‑ġilda fl‑analiżi PK tal‑popolazzjoni.

Għal kull kors ta’ dożaġġ taħt il‑ġilda ta’ kul ġimagħtejn, l‑iktar konċentrazzjoni baxxa tal‑medja ġeometrika (%CV) ta’ amivantamab wara r‑raba’ doża ta’ kull ġimgħa kienet ta’ 335 µg/mL (32.7%). L‑AUCġimgħa1 medja żdiedet 3.5 drabi mill‑ewwel doża għal Ċiklu 2 Jum 1. L‑iktar konċentrazzjoni baxxa ta’ amivantamab wara għoti taħt il‑ġilda bħala monoterapija u flimkien ma’ lazertinib hija tipikament osservata fl‑aħħar tad‑dożaġġ ta’ kull ġimgħa (Ċiklu 2 Jum 1). Il‑konċentrazzjoni fl‑istat fiss ta’ amivantamab jintlaħaq bejn wieħed u ieħor f’Ġimgħa 13. L‑iktar konċentrazzjoni baxxa tal‑medja ġeometrika (%CV) ta’ amivantamab f’Ċiklu 4 Jum 1 kienet ta’ 206 µg/mL (39.1%).

Tabella 9 tniżżel f’lista l‑iktar konċentrazzjonijiet baxxi tal‑medja ġeometrika (%CV) (Ċiklu 2 Jum 1 Ctrough) u Ċiklu 2 erja taħt il‑kurva ta’ konċentrazzjoni u ħin (AUCDay 1-15)wara d‑dożi rakkomandati ta’ amivantamab mogħti taħt il‑ġilda u ġol‑vini f’pazjenti b’NSCLC. Dawn il‑punti finali ta’ PK kienu l‑bażi għal dimostrazzjoni ta’ mhux inferjorità li tissapportja il‑qlib minn ġol‑vini għal taħt il‑ġilda.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 9: Sommarju tal‑parametri tal‑farmakokinetika fis‑serum ta’ amivantamab f’pazjenti b’NSCLC (Studju PALOMA-3)** | | |
| **Parametru** | **Formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant**  **1 600 mg**  **(2 240 mg għal piż tal‑ġisem ≥ 80 kg)** | **Formulazzjoni ġol‑vini ta’ Rybrevant**  **1 050 mg**  **(1 400 mg għal piż tal‑ġisem ≥ 80 kg)** |
| **Medja ġeometrika (%CV)** | |
| Ċiklu 2 Jum 1 Ctrough (µg/mL) | 335 (32.7%) | 293 (31.7%) |
| Ċiklu 2 AUC(Jum1-15) (µg/mL) | 135861 (30.7%) | 131704 (24.0%) |

Distribuzzjoni

Fuq bażi tal‑istimi individwali tal‑parametru PK ta’ amivantamab għal parteċipanti li kienu qed jirċievu għoti taħt il‑ġilda fl‑analiżi tal‑PK tal‑popolazzjoni, il‑volum ta’ distribuzzjon total medju ġeometriku (CV%) għal amivantamab mogħti taħt il‑ġilda huwa 5.69 L (23.8%).

Eliminazzjoni

Fuq bażi tal‑istimi individwali tal‑parametru PK ta’ amivantamab għal parteċipanti li kienu qed jirċievu għoti taħt il‑ġilda fl‑analiżi tal‑PK tal‑popolazzjoni, is‑CL lineari ġeometrika medja (% CV) u l‑half-life terminali assoċjata hija 0.224 L/jum (26.0%) u 18.8 jiem(34.3%), rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

Ma ġewx osservati differenzi klinikament notevoli fil-farmakokinetiċi ta’ amivantamab abbażi tal-età (21-88 sena).

*Indeboliment tal-kliewi*

Ma kien osservat l-ebda effett klinikament notevoli fuq il-farmakokinetiċi ta’ amivantamab f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi ħafif (60 ≤ tneħħija ta’ kreatinina ([CrCl] Creatinine Clearence < 90 mL/min), moderat (29 ≤ CrCl < 60 mL/min), jew sever (15 ≤ CrCl < 29 mL/min). Id‑*data* f’pazjenti b’indeboliment sever tal‑kliewi hija limitata (n=1), iżda m’hemmx evidenza li tissuġġerixxi li aġġustament tad‑doża huwa meħtieġ f’dawn il‑pazjenti. L-effett ta’ marda tal‑kliewi fl‑aħħar stadju (CrCl < 15 mL/min) fuq il-farmakokinetiċi ta’ amivantamab mhuwiex magħruf.

*Indeboliment tal-fwied*

Bidliet fuq il-funzjoni tal-fwied mhux probabbli li jkollhom effett fuq l-eliminazzjoni ta’ amivantamab peress li molekuli abbażi ta’ IgG1 bħal amivantamab mhumiex metabolizzati permezz ta’ rotot tal‑fwied.

L-ebda effett klinikament notevoli fil-farmakokinetiċi ta’ amivantamab ma ġie osservat abbażi ta’ indeboliment tal-fwied ħafif [(bilirubina totali ≤ ULN u AST > ULN) jew (ULN < bilirubina totali ≤ 1.5 x ULN)] jew moderat (1.5×ULN < bilirubina totali ≤ 3×ULN u kwalunkwe AST). Id‑*data* f’pazjenti b’indeboliment moderat tal‑fwied hija limitata (n=1), iżda m’hemmx evidenza li tissuġġerixxi li aġġustament tad‑doża huwa meħtieġ f’dawn il‑pazjenti. L-effett ta’ indeboliment tal-fwied sever (bilirubina totali > 3 darbiet il-livell normali ta’ fuq) fuq il-farmakokinetiċi ta’ amivantamab mhuwiex magħruf.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Il-PK ta’ amivantamab f’pazjenti pedjatriċi ma ġewx investigati.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta’ effett tossiku minn dożi ripetuti ma juri l‑ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Karċinoġeniċità u mutaġeniċità

Ma sarux studji fuq l-annimali biex jiġi stabbilit il-potenzjal karċinoġeniku ta’ amivantamab. Studji ta’ rutina dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni u r-riskju ta’ kanċer ġeneralment mhumiex applikabbli għal farmaċewtiċi bijoloġiċi peress li proteini kbar ma jistgħux jiddifjużjaw ġoċ-ċelloli u ma jistgħux jinteraġixxu ma’ DNA jew materjal kromosomali.

Tossikoloġija riproduttiva

Ma sarux studji fuq annimali biex jivvalutaw l-effetti fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp fetali; madanakollu, abbażi tal-mekkaniżmu t’azzjoni, amivantamab jista’ jikkaġuna ħsara fetali jew anomaliji tal-iżvilupp. Kif rapportat fil-letteratura, tnaqqis, eliminazzjoni jew tfixkil tas-sinjalar tal-EGFR embriju-fetali jew maternali jista’ jipprevjeni l-impjantazzjoni, jikkaġuna telf embriju-fetali waqt stadji diversi ta’ ġestazzjoni (permezz ta’ effetti fuq l-iżvilupp tas-sekonda), jikkaġuna anomaliji tal‑iżvilupp f’organi multipli jew mewt bikrija f’feti sovraviventi. Hekk ukoll, l-inattivazzjoni ta’ MET jew il-ligand fattur tal-iżvilupp epatoċita (HGF, hematopoietic growth factor) tiegħu kien ta’ dannu li jista’ jikkaġuna l-mewt għall-embrijun minħabba d-difetti severi fl-iżvilupp tas-sekonda, u feti wrew difetti fl-iżvilupp muskolari f’organi multipli. Huwa magħruf li l-IgG1 umana taqsam l-barriera tas-sekonda u amivantamab għandu l-potenzjal li jiġi trasmess mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

EDTA disodium salt dihydrate

Glacial acetic acid

L‑methionine

Polysorbate 80 (E433)

Sodium acetate trihydrate

Sucrose

Ilma għall-injezzjonijiet

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f’sezzjoni 6.6

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunjett mhux miftuħ

Sentejn

Siringa ppreparata

L-istabilità kimika u fiżika waqt użu ġiet murija għal sa 24 siegħa f’2°C sa 8°C segwit minn sa 24 siegħa fi 15°C sa 30°C. Mil-lat mikrobijoloġiku, għajr meta l-metodu ta’ preparazzjoni tad‑doża jipprekludi r-riskju ta’ tniġġiż mikrobijali, il-prodott għandu jiġi użat minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien ta’ ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabilità tal-utent.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-friġġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tipproteġi mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta’ ħażna wara l‑preparazzjoni tas‑siringa, ara sezzjoni 6.3.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u dak li hemm ġo fih**

10 mL soluzzjoni f’kunjett tal-ħġieġ ta’ Tip 1 b’għeluq elastomeriku u b’siġill tal-aluminju b’għatu li jinqala’ b’suba’ li fih 1 600 mg amivantamab. Daqs tal-pakkett ta’ kunjett 1.

14 mL soluzzjoni f’kunjett tal-ħġieġ ta’ Tip 1 b’għeluq elastomeriku u b’siġill tal-aluminju b’għatu li jinqala’ b’suba’ li fih 2 240 mg amivantamab. Daqs tal-pakkett ta’ kunjett 1.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant hija għal użu ta’ darba biss u hija lesta għall‑użu.

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni għandha tiġi ppreparata billi tuża teknika asettika kif ġej:

Preparazzjoni

* Stabilixxi d-doża meħtieġa u l-kunjett xieraq tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant meħtieġ abbażi tal-linja bażi tal-piż tal-pazjent. (ara sezzjoni 4.2).
* Pazjenti < 80 kg jirċievu 1 600 mg u għal pazjenti ≥ 80 kg, 2 240 mg darba fil‑ġimgħa minn Ġimgħat 1 sa 4 imbagħad kull ġimagħtejn b’bidu f’Ġimgħa 5 ’il quddiem.
* Neħħi l‑kunjett xieraq tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant meħtieġ mill‑ħażna mkessħa (2°C sa 8°C).
* Iċċekkja li s-soluzzjoni ta’ Rybrevant hija mingħajr kulur għal safranija ċara. M’għandekx tuża jekk ikun hemm partiċelli opaki, tibdil fil-kulur jew partiċelli viżibbli preżenti.
* Ekwilibra l‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant f’temperature tal‑kamra (15°C sa 30°C) għal mill‑inqas 15‑il minuta. Issaħħanx il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant bi kwalunkwe mod ieħor. Tħawwadx.
* Iġbed il‑volum tal‑injezzjoni meħtieġ tal‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant mill‑kunjett ġo siringa ta’ daqs xieraq bl‑użu ta’ siringa ta’ trasferiment. Siringi iktar żgħar jeħtieġu inqas saħħa waqt il‑preparazzjoni u l‑għoti.
* Il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant hija kompatibbli ma’ labar tal‑injezzjoni tal‑azzar li ma jsaddadx, siringi tal‑polypropolene u polycarbonate, u polyethylene, polyurethane, u settijiet tal‑infużjoni taħt il‑ġilda tal‑polyvinylchloride. Soluzzjoni ta’ sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) tista’ tintuża wkoll biex tifflaxxja sett tal‑infużjoni jekk ikun hemm bżonn.
* Ibdel il‑labra ta’ trasferiment mal‑aċċessorji xierqa għal trasport jew għoti. L‑użu ta’ labra 21G sa 23G jew sett tal‑infużjoni huwa rakkomandat biex tiżgura għoti faċilitat.

Ħażna tas‑siringa ppreparata

Is‑siringa ppreparata għandha tingħata mallewwel. Jekk għoti mallewwel ma jkunx possibbli, aħżen is‑siringa ppreparata mkessħa f’2°C sa 8°C għal sa 24 siegħa segwita minn f’temperature tal‑kamra ta’ 15°C sa 30°C għal sa 24 siegħa. Is‑siringa ppreparata għandha tintrema jekk tkun maħżuna għal aktar minn 24 siegħa mkessħa jew iktar minn 24 siegħa f’temperature tal‑kamra. Jekk tinħażen fil‑friġġ, is‑soluzzjoni għandha titla’ għal temepratura tal‑kamra qabel l‑għoti.

Rimi

Dan il-prodott mediċinali huwa biex jintuża darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Il-Belġju

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/21/1594/002

EU/1/21/1594/003

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal‑ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta’ Diċembru 2021

Data tal-aħħar tiġdid: 11 ta’ Settembru 2023

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini [https://www.ema.europa.eu](https://protect.checkpoint.com/v2/r02/___https://www.ema.europa.eu___.YzJlOmFtbWFuZ2lvbmx0ZDpjOm86OTM3Y2E4MDUwY2ZiMjE5OWRiZTJmYTMxYzAwYmFmZDg6NzplNjkyOjU2Y2Y0YTcxZGRhNWU4YmRmZmU1Y2VhNWY4NTE4NGQwNDRhZmQ2OWVhZTFlYTUyMjEyMTBhODM0ZWQxNTRkMTE6cDpGOkY)

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIKUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Janssen Sciences Ireland UC

Barnahely

Ringaskiddy, Co. Cork

L-Irlanda

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

In-Netherlands

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L‑UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal‑Prodott, sezzjoni 4.2)

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis‑suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artiklu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal‑awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni,
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r‑riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rybrevant 350 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

amivantamab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kunjett wieħed ta 7 mL fih 350 mg ta’ amivantamab (50 mg/mL)

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, sukrozju, u ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 kunjett

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Għal użu ġol-vina wara li jiġi dilwit.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Tħawwadx.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tipproteġi mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/210/1594/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻGĦAR TA’ IPPAKKJAR LI JMISSU MAL-PRODOTT**

**KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Rybrevant 350 mg konċentrat sterili

amivantamab

IV

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI**

7 mL

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rybrevant 1 600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

amivantamab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kunjett wieħed ta’ 10 mL fih 1 600 mg amivantamab (160 mg/mL).

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: recombinant human hyaluronidase (rHuPH20), EDTA disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, L‑methionine, polysorbate 80, sodium acetate trihydrate, sukrozju, u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

1 600 mg/10 mL

kunjett 1

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Għal użu taħt il-ġilda biss.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Tħawwadx.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tipproteġi mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/21/1594/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻGĦAR TA’ IPPAKKJAR LI JMISSU MAL-PRODOTT**

**KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Rybrevant 1 600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

amivantamab

Użu taħt il‑ġilda

SC

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

Għal użu taħt il-ġilda biss.

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI**

1 600 mg/10 mL

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rybrevant 2 240 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

amivantamab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kunjett wieħed ta’ 14 mL fih 2 240 mg amivantamab (160 mg/mL).

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: recombinant human hyaluronidase (rHuPH20), EDTA disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, L‑methionine, polysorbate 80, sodium acetate trihydrate, sukrozju, u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

2 240 mg/14 mL

kunjett 1

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Għal użu taħt il-ġilda biss.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Tħawwadx.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tipproteġi mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/21/1594/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻGĦAR TA’ IPPAKKJAR LI JMISSU MAL-PRODOTT**

**KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Rybrevant 2 240 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

amivantamab

Użu taħt il‑ġilda

SC

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

Għal użu taħt il-ġilda biss.

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI**

2 240 mg/14 mL

**6. OĦRAJN**

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Rybrevant 350 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**

amivantamab

BT_1000X858pxDan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista’ tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista’ jkollok. Ara t-tmiem ta’ sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermiera tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhumiex elenkati f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Rybrevant u għal xiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Rybrevant

3. Kif jingħata Rybrevant

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Rybrevant

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Rybrevant u għal xiex jintuża**

**X’inhu Rybrevant**

Rybrevant huwa mediċina għall-kanċer. Hu fih is-sustanza attiva ‘amivantamab’, li huwa antikorp (tip ta’ proteina) diżinjat biex jagħraf u jeħel ma’ bersalli speċifiċi fil-ġisem.

**Għalxiex jintuża Rybrevant**

Rybrevant jintuża f’adulti b’tip ta’ kanċer tal-pulmun li jissejjaħ “kanċer tal-pulmun mhux mikriċitoma’. Huwa jintuża meta l-kanċer ikun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem tiegħek u jkun għadda minn diversi bidliet f’ġene li tissejjaħ ‘EGFR’.

Rybrevant jista’ jiġi preskritt lilek:

* bħala l‑ewwel mediċina li tirċievi għall‑kanċer tiegħek flimkien ma’ lazertinib
* f’kombinazzjoni ma’ kimoterapija wara falliment ta’ terapija preċedenti li tinkludi inibitur ta’ tyrosine kinase (TKI, tyrosine kinase inhibitor) EGFR.
* bħala l‑ewwel mediċina li tirċievi għall‑kanċer tiegħek flimkien mal‑kimoterapija, jew
* meta l‑kimoterapija ma tkunx għadha taħdem kontra l‑kanċer tiegħek.

**Kif jaġixxi Rybrevant**

Is-sustanza attiva f’Rybrevant, amivantamab, għandha fil-mira żewġ proteini fiċ-ċelloli tal-kanċer:

* ir-rispettru tal-fattur ta’ żvilupp epidermali (EGFR, epidermal growth factor receptor), u
* il-fattur ta’ transizzjoni mesenkimali-epitlejali (MET, mesenchymal‑epithelial transition).

Din il-mediċina taġixxi billi tintrabat ma’ dawn il-proteini. Dan jista’ jgħin biex inaqqas jew iwaqqaf il-kanċer tal-pulmun milli jiżviluppa. Jista’ jgħin ukoll biex inaqqas id-daqs tat-tumur.

Rybrevant jista’ jingħata flimkien ma’ mediċini oħra kontra l‑kanċer. Huwa importanti li inti taqra wkoll il‑fuljetti ta’ tagħrif ta’ dawn il‑mediċini l‑oħra. Jekk ikollok kwalunkwe mistoqsija dwar dawn il‑mediċini, staqsi lit‑tabib tiegħek.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Rybrevant**

**Tiħux Rybrevant**

* jekk inti allerġiku għal amivantamab jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla f’sezzjoni 6).

M’għandekx tuża din il-mediċina jekk dan t’hawn fuq japplika għalik. Jekk m’intix żgur kellem lit-tabib tiegħek jew l-infermiera qabel ma tagħti din il-mediċina.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Rybrevant jekk:

* batejt minn xi infjammazzjoni fil-pulmuni tiegħek (kundizzjoni msejħa ‘mard tal-pulmun interstizzjali’ jew ‘pnewmonite’).

**Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih waqt li qed tieħu din il-mediċina jekk ikollok wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin (ara sezzjoni 4 għal aktar tagħrif):**

* Kull effett sekondarju waqt li l-mediċina tkun qed tingħata ġol-vina tiegħek.
* Diffikultà f’daqqa biex tieħu n-nifs, sogħla, jew deni li jista’ jissuġerixxi infjammazzjoni fil‑pulmun. Il‑kundizzjoni tista’ tkun ta’ periklu għall‑ħajja, għalhekk il‑professjonisti tal‑kura tas‑saħħa se jimmonitorjawk għal sintomi potenzjali.
* Meta tintuża ma’ mediċina oħra msejħa lazertinib, jistgħu jseħħu effetti sekondarji ta’ periklu għall‑ħajja (miħabba emboli tad‑demm fil‑vini). It‑tabib tiegħek se jagħtik mediċini addizzjonali biex jgħin tipprevjeni emboli tad‑demm waqt il‑kors tat‑trattament tiegħek u se jimmonitorjak għal sintomi potenzjali.
* Problemi fuq il-ġilda. Biex tnaqqas ir-riskju ta’ problemi fuq il-ġilda, toqgħodx fix-xemx, ilbes ilbies protettiv, applika s-sunscreen u uża idratanti regolarment fuq il-ġilda u d-dwiefer tiegħek waqt li tkun qed tieħu l-mediċina. Huwa meħtieġ li inti għandek tibqa’ tagħmel dan għal xahrejn wara li twaqqaf it-trattament. It‑tabib tiegħek jista’ jirrakkomanda li tibda mediċina(i) biex tipprevjeni problemi tal‑ġilda, jista’ jittrattak b’mediċina(i), jew jibagħtek biex tara speċjalista tal‑ġilda (dermatoloġista) jekk ikollok reazzjonijiet tal‑ġilda waqt it‑trattament.
* Problemi fl-għajnejn. Jekk għandek problemi bil-vista jew uġigħ fl-għajnejn, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-infermier minnufih. Jekk għandek il-lentijiet tal-kuntatt, u għandek xi sintomi ġodda tal-għajnejn, ieqaf milli tuża aktar il-lentijiet ta’ kuntatt u għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

**Tfal u adolexxenti**

M’għandekx tagħti din il-mediċina lit-tfal jew adolexxenti li għadhom m’għalqux it-18-il sena. Dan minħabba li mhux magħruf jekk il-mediċina hijiex sikura u effettiva f’dan il-grupp ta’ etajiet.

**Mediċini oħra u Rybrevant**

Għid lit-tabib tiegħek jew lill-infermier jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċina oħra.

**Kontraċezzjoni**

* Jekk tista’ tinqabad tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b’Rybrevant u għal 3 xhur wara li twaqqaf it-trattament.

**Tqala**

* Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina.
* Huwa possibbli li din il-mediċina tista’ tagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwielda. Jekk tinqabad tqila waqt li tkun qed tiġi trattata b’din il-mediċina, għid lit-tabib jew lill‑infermier tiegħek minnufih. Inti u t-tabib tiegħek ser tiddeċiedu jekk il-benefiċċju li tieħu l‑mediċina jisboqx ir-riskju għat-tarbija mhix imwielda tiegħek.

**Treddigħ**

Mhux magħruf jekk Rybrevant jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Staqsi l-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina. Inti u t-tabib tiegħek ser tiddeċiedu jekk il-benefiċċju tat-treddigħ hux akbar mir-riskju għat-tarbija tiegħek.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Jekk tħossok għajjien, tħossok stordut, jew jekk għajnejk huma irritati jew il-vista hija affettwata wara li tkun ħadt Rybrevant, m’għandekx issuq jew tuża inġenji.

**Rybrevant fih is-sodju**

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment hija ‘ħielsa mis-sodju’. Madanakollu, qabel Rybrevant jingħata lilek, huwa jista’ jiġi mħallat ma’ soluzzjoni li jkun fiha s-sodju. Kellem lit-tabib jekk qiegħed fuq dieta b’melħ baxx.

**Rybrevant fih polysorbate**

Din il-mediċina fiha 0.6 mg polysorbate 80 f’kull mL, li huwa ekwivalenti għal 4.2 mg għal kull kunjett ta’ 7 mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit‑tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji magħrufa.

**3. Kif jingħata Rybrevant**

**Kif jingħata Rybrevant**

It-tabib tiegħek ser jaħdem id-doża korretta tiegħek ta’ Rybrevant għalik. Id-doża ta’ din il-mediċina ser tiddependi fuq il-piż tal-ġisem fil-bidu tat-terapija. Se tiġi ttrattat b’Rybrevant darba kull ġimagħtejn jew 3 ġimgħat skont it‑trattament li t‑tabib tiegħek jiddeċiedi għalik.

Id-doża rakkomandata ta’ kull ġimagħtejn ta’ Rybrevant hi:

* 1 050 mg jekk tiżen inqas minn 80 kg.
* 1 400 mg jekk tiżen aktar minn jew ugwali għal 80 kg.

Id-doża rakkomandata ta’ kull 3 ġimgħat ta’ Rybrevant hi:

* 1 400 mg għall‑ewwel 4 dożi u 1 750 mg għal dożi sussegwenti jekk tiżen inqas minn 80 kg.
* 1 750 mg għall‑ewwel 4 dożi u 2 100 mg għal dożi sussegwenti jekk tiżen aktar minn jew ugwali għal 80 kg.

**Kif tingħata din il-mediċina**

Din il-mediċina ġeneralment ser tingħatalek minn tabib jew infermier. Hi tingħata bħala dripp ġol-vina (‘infużjoni intravenuża’) fuq diversi sigħat.

Rybrevant tingħata kif ġej:

* darba fil-ġimgħa għall-ewwel 4 ġimgħat.
* inbagħad darba kull ġimagħtejn bil-bidu f’ġimgħa 5 jew darba kull 3 ġimgħat b’bidu f’ġimgħa 7, sakemm tibqa’ tieħu l-benefiċċju mit‑trattament.

Fl-ewwel ġimgħa, it-tabib tiegħek ser jagħtik id-doża ta’ Rybrevant maqsuma fuq jumejn.

**Mediċini li jingħataw waqt it-trattament b’Rybrevant**

Qabel kull infużjoni ta’ Rybrevant, inti ser tingħata mediċini li jgħinuk tnaqqas iċ-ċans ta’ reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni. Dawn jistgħu jinkludu:

* mediċini għal reazzjoni allerġika (antistamini)
* mediċini għal infjammazzjoni (kortikosterojdi)
* mediċini għad-deni (bħal paracetamol).

Tista’ wkoll tingħata mediċini addizzjonali abbażi ta’ kull sintomu li tista’ tesperjenza.

**Jekk tingħata Rybrevant** **aktar milli suppost**

Din il-mediċina ser tingħatalek mit-tabib jew l-infermier tiegħek. F’każ mhux probabbli li ser tingħata aktar milli suppost (doża eċċessiva), it-tabib tiegħek ser jiċċekkjak għal effetti sekondarji.

**Jekk tinsa l-appuntament tiegħek biex tieħu Rybrevant**

Huwa importanti ħafna li tmur għall-appuntamenti kollha tiegħek. Jekk ma tmurx għal appuntament, agħmel wieħed kemm jista’ jkun malajr.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Effetti sekondarji serji**

Għid lit-tabib jew l-infermier tiegħek minnufih, jekk tinduna b’xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):

* Sinjali ta’ reazzjoni għall-infużjoni **-** bħal sirdat, tħossok b’nifsejk maqtugħin, tħossok imdardar (dardir), fwawar, skomfort fis-sider, u remettar waqt li l-mediċina tkun qed tingħata. Dan jista’ jseħħ speċjalment wara l-ewwel doża. It‑tabib tiegħek għandu mnejn jagħtik mediċini oħrajn, jew l-infużjoni għandha mnejn tkun trid titnaqqas jew titwaqqaf.
* Meta jingħata flimkien ma’ mediċina oħra msejħa ‘lazertinib’, jista’ jseħħ embolu tad‑demm fil‑vini, speċjalment fil‑pulmun jew riġlejn. Sinjali jistgħu jinkludu wġigħ tas‑sider f’daqqa, qtugħ ta’ nifs, nifs mgħaġġel, uġigħ fir‑riġel, u nefħa fid‑dirgħajn u r‑riġlejn.
* Problemi tal-ġilda - bħal raxx (li jinkludi l-akne), ġilda infettata madwar id-dwiefer, ġilda xotta, ħakk, uġigħ, u ħmura. Għarraf lit-tabib tiegħek jekk il-problemi tal-ġilda jew tad-dwiefer tiegħek jaggravaw.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

* Problemi fl-għajnejn - bħal għajnejn xotti, kappell tal-għajn minfuħ, ħakk fl-għajnejn, problemi bil-vista, tkabbir tax-xagħar ta’ xfar l-għajnejn.
* Sinjali ta’ infjammazzjoni fil-pulmun - bħal diffikultà f’daqqa biex tieħu n-nifs, sogħla, jew deni. Dan jista’ jwassal għal ħsara permanenti (‘mard interstizjali tal-pulmun’). It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid iwaqqaf Rybrevant jekk ikollok dan l-effett sekondarju.

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

* kornea infjammata (il-parti ta’ quddiem tal-għajn)
* infjammazzjoni ġewwa l-għajn li tista’ taffettwa l-vista
* raxx li jista’jkun ta’ theddida għal ħajja b’infafet u tqaxxir tal-ġilda fuq parti kbira tal-ġisem (nekrolisi epidermali tossika).

L‑effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi b’Rybrevant flimkien ma’ lazertinib:

**Effetti sekondarji oħra**

Għid it-tabib tiegħek jekk tinduna b’wieħed minn dawn l-effetti sekondarji:

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):

* problemi fid‑dwiefer
* livell baxx tal‑proteina ‘albumina’ fid‑demm
* nefħa kkawżata minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil‑ġisem
* infafet fil‑ħalq
* żieda fil‑livelli tal‑enzimi tal‑fwied fid‑demm
* ħsara fin‑nervituri li jista’ jikkawża tnemnim, telfa tas‑sensi, uġigħ jew telf tas‑sensazzjoni tal‑uġigħ
* tħossok għajjien ħafna
* stitikezza
* dijarea
* nuqqas t’aptit
* livell baxx ta’ kalċju fid‑demm
* tħossok imdardar (nawsea)
* spażmi tal‑muskoli
* livell baxx ta’ potassju fid‑demm
* tħossok sturdut
* weġgħat fil‑muskoli
* rimettar
* deni
* uġigħ fl-istonku

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

* murliti
* ħmura, nefħa, tqaxxir jew sensittività, prinċipalment fuq l idejn u s saqajn (sindrome ta’ eritrodisesteżja palmari‑plantari)
* livell baxx ta’ magnesium fid-demm
* raxx bil‑ħakk (ħorriqija)

L‑effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi b’Rybrevant meta mogħti waħdu:

**Effetti sekondarji oħra**

Għid it-tabib tiegħek jekk tinduna b’wieħed minn dawn l-effetti sekondarji:

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):

* livell baxx tal-proteina ‘albumina’ fid-demm
* nefħa kkawżata minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-ġisem
* tħoss għeja kbira
* infafet fil-ħalq
* stitikezza jew dijarea
* nuqqas t’ aptit
* livelli ogħla tal-enzima tal-fwied ‘alanine aminotransferase” fid-demm, sinjal possibbli ta’ problemi tal-fwied
* livelli ogħla tal-enzima ‘aspartate aminotransferase’ fid-demm, sinjal possibbli ta’ problemi tal-fwied
* tħossok stordut
* livell ogħla tal-enzima ‘alkaline phosphatase’ fid-demm
* weġgħat fil-muskoli
* deni
* livell baxx ta’ kalċju fid-demm

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

* uġigħ fl-istonku
* livell baxx ta’ potassium fid‑demm
* livell baxx ta’ magnesium fid‑demm
* murliti

L‑effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi b’Rybrevant flimkien ma’ kimoterapija:

**Effetti sekondarji oħra**

Għid it-tabib tiegħek jekk tinduna b’wieħed minn dawn l-effetti sekondarji:

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10n persuna 1 f’10):

* numru baxx ta’ tip ta’ ċellula bajda tad‑demm (newtropenija)
* numru baxx ta’ ‘plejtlits’ (ċelluli li jgħinu d‑demm biex jagħqad)
* embolu tad‑demm fil‑vini
* tħossok għajjien ħafna
* dardir
* infafet fil‑ħalq
* stitikezza
* nefħa kkawżata minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil‑ġisem
* nuqqas t’aptit
* livell baxx tal‑proteina ‘albimina’ fid‑demm
* żieda fil‑livell tal‑enzima tal‑fwied ‘alanine aminotransferase’ fid‑demm, sinjal possibbli ta’ problemi tal‑fwied
* żieda fil‑livell tal‑enzima tal‑fwied ‘aspartate aminotransferase’ fid‑demm, sinjal possibbli ta’ problemi tal‑fwied
* rimettar
* livell baxx ta’ potassju fid‑demm
* dijarea
* deni
* livell baxx ta’ manjesju fid‑demm
* livell baxx ta’ kalċju fid‑demm

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

* żieda fil‑livelli tal‑enzima ‘alkaline phosphatase’ fid‑demm
* uġigħ fl‑istonku
* tħossok stordut
* murliti
* weġgħat fil-muskoli

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhumiex elenkati f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla [f’Appendiċi V](https://protect.checkpoint.com/v2/r02/___https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx___.YzJlOmFtbWFuZ2lvbmx0ZDpjOm86OTM3Y2E4MDUwY2ZiMjE5OWRiZTJmYTMxYzAwYmFmZDg6Nzo2MmEzOmUwY2E1NWVkNWE5Mjk5NWI2YTk5MWIwMGQxNjMwMWU0N2IwOWUyNjM0ZGZkYThmZjNmMzMzOTAyNjgzNzQyOGU6cDpGOkY). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Rybrevant**

Rybrevant għandu jinżamm fi sptar jew klinika.

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara “JIS”. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

L-istabilità kimika u fiżika waqt użu ġiet murija għal 10 sigħat f’temperaturi ta’ 15°C sa 25°C fid‑dawl tal-kamra. Mil-lat mikrobijoloġiku, għajr meta l-metodu ta’ dilwazzjoni jipprekludi r-riskju ta’ tniġġiż mikrobijali, il-prodott għandu jiġi użat minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien ta’ ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta’ qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

Aħżen fil-friġġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tipproteġi mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drenaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek kif ser jarmi mediċini li m’għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Rybrevant**

* Is-sustanza attiva hi amivantamab. Millilitru wieħed ta’ konċentrat għal soluzzjoni għall‑infużjoni fih 50 mg amivantamab. Kunjett wieħed ta konċentrat ta’ 7 mL fih 350 mg ta’ amivantamab.
* Is-sustanzi l-oħra huma ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, sukrozju, u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2).

**Kif jidher Rybrevant** **u l-kontenut tal-pakkett**

Rybrevant huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u huwa likwidu mingħajr kulur għal safrani ċar. Din il-mediċina hija disponibbli f’pakkett tal-kartun li fih kunjett 1 tal-ħġieġ ta’ 7 mL ta’ konċentrat.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Il-Belġju

**Manifattur**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall‑Mediċini: [https://www.ema.europa.eu](https://protect.checkpoint.com/v2/r02/___https://www.ema.europa.eu___.YzJlOmFtbWFuZ2lvbmx0ZDpjOm86OTM3Y2E4MDUwY2ZiMjE5OWRiZTJmYTMxYzAwYmFmZDg6NzplNjkyOjU2Y2Y0YTcxZGRhNWU4YmRmZmU1Y2VhNWY4NTE4NGQwNDRhZmQ2OWVhZTFlYTUyMjEyMTBhODM0ZWQxNTRkMTE6cDpGOkY)

**It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċnali oħrajn għajr dawk imsemmija hawn taħt.

Ipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni fil-vina billi tuża teknika asettika kif ġej:

Preparazzjoni

* Stabilixxi d-doża meħtieġa u l-għadd ta’ kunjetti ta’ Rybrevant meħtieġa abbażi tal-linja bażi tal-piż tal-pazjent. Kull kunjett ta’ Rybrevant fih 350 mg ta’ amivantamab
* Għal kull ġimagħtejn ta’ dożi, pazjenti < 80 kg jirċievu 1 050 mg u għal pazjenti ≥ 80 kg, 1 400 mg darba fil ġimgħa għal total ta’ 4 dożi, imbagħad kull ġimagħtejn b’bidu f’Ġimgħa 5.
* Għal kull 3 ġimgħat ta’ dożi, pazjenti < 80 kg jirċievu 1 400 mg darba fil ġimgħa għal total ta’ 4 dożi, imbagħad 1 750 mg kull 3 ġimgħat b’bidu f’Ġimgħa 7, u għal pazjenti ≥ 80 kg, 1 750 mg darba fil ġimgħa għal total ta’ 4 dożi, imbagħad 2 100 mg kull 3 ġimgħat b’bidu f’Ġimgħa 7.
* Iċċekkja li s-soluzzjoni ta’ Rybrevant hija mingħajr kulur għal safranija ċara. M’għandekx tuża jekk ikun hemm tibdil fil-kulur jew frak viżibbli preżenti.
* Iġbed u mbagħad armi volum jew ta’ 5% soluzzjoni ta’ glukożju jew 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ta’ sodium chloride għall-injezzjoni mill-borża tal-infużjoni ta’ 250 mL li hi ugwali għall-volum mitlub ta’ soluzzjoni ta’ Rybrevant li trid tiġi magħduda (armi 7 mL diluwent mill-borża tal-infużjoni għal kull kunjett). Boroż tal-infużjoni għandhom ikunu magħmulin tal-polyvinylchloride (PVC), polypropylene (PP), polyethylene (PE), jew taħlita ta’ polyoefini (PP+PE).
* Iġbed 7 mL ta’ Rybrevant minn kull kunjett meħtieġ u mbagħad żidu mal-borża tal-infużjoni. Kull kunjett fih 0.5 mL għal mili żejjed biex jiġi żgurat volum suffiċjenti li jista’ jiġi estratt. Il‑volum finali fil-borża tal-infużjoni irid ikun ta’ 250 mL. Armi kull porzjon mhux użat li tħalla fil-kunjett.
* Bil-mod aqleb il-borża biex tħallat is-soluzzjoni. M’għandekx tħawwad.
* Spezzjoni viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-għoti. M’għandekx tuża jekk ikun hemm tibdil fil-kulur jew frak osservat.

Għoti

* Agħti s-soluzzjoni dilwita b’infużjoni intravenuża billi tuża sett tal-infużjoni b’regolatur tal‑fluss u b’filtru (daqs tat-toqob 0.22 jew 0.2 micrometri) tal-polyethersulfone (PES) li jaqbad ftit ma proteini, li hu sterili, mhux piroġeniku fil-pajp. Is-settijiet tal-għoti jridu jkunu magħmulin jew minn polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP, jew PE.
* Is‑sett tal‑għoti bil‑filtru **jeħtieġ** li jiġi pprajmjat jew b’soluzzjoni ta’ 5% ta’ glucose jew b’soluzzjoni ta’ 0.9% ta’ sodium chloride qabel il‑bidu ta’ kull infużjoni ta’ Rybrevant.
* M’għandekx tinfuża Rybrevant fl-istess pajp intravenuż ma aġenti oħrajn.
* Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata fi żmien 10 sigħat (li jinkludi l-ħin tal-infużjoni) f’temperatura ambjentali tal-kamra (15°C sa 25°C) u f’temperatura tal-kamra.
* Minħabba l-frekwenza ta’ IRRs fl-ewwel doża, amivantamab għandu jii infuż permezz ta’ vina periferali f’Ġimgħa 1 u Ġimgħa 2; l-infużjoni permezz ta’ linja ċentrali tista’ tiġi amministrata fil-ġimgħat sussegwenti meta ir-riskju ta’ IRRs ikun naqas.

Rimi

Dan il-prodott mediċinali huwa biex jintuża darba biss u kull prodott mediċinali mhux użat li ma jiġix amministrat fi żmien 10 sigħat, għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Rybrevant 1600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni**

**Rybrevant 2240 mg soluzzjoni għall-injezzjoni**

amivantamab

BT_1000X858pxDan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista’ tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista’ jkollok. Ara t-tmiem ta’ sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermiera tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhumiex elenkati f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Rybrevant u għal xiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Rybrevant

3. Kif jingħata Rybrevant

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Rybrevant

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Rybrevant u għal xiex jintuża**

**X’inhu Rybrevant**

Rybrevant huwa mediċina għall-kanċer. Hu fih is-sustanza attiva ‘amivantamab’, li huwa antikorp (tip ta’ proteina) diżinjat biex jagħraf u jeħel ma’ bersalli speċifiċi fil-ġisem.

**Għalxiex jintuża Rybrevant**

Rybrevant jintuża f’adulti b’tip ta’ kanċer tal-pulmun li jissejjaħ “kanċer tal-pulmun mhux mikriċitoma’. Huwa jintuża meta l-kanċer ikun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem tiegħek u jkun għadda minn diversi bidliet f’ġene li tissejjaħ ‘EGFR’.

Rybrevant jista’ jiġi preskritt lilek:

* bħala l‑ewwel mediċina li tirċievi għall‑kanċer tiegħek flimkien ma’ lazertinib
* meta l‑kimoterapija ma tkunx għadha taħdem kontra l‑kanċer tiegħek.

**Kif jaġixxi Rybrevant**

Is-sustanza attiva f’Rybrevant, amivantamab, għandha fil-mira żewġ proteini fiċ-ċelloli tal-kanċer:

* ir-rispettru tal-fattur ta’ żvilupp epidermali (EGFR, epidermal growth factor receptor), u
* il-fattur ta’ transizzjoni mesenkimali-epitlejali (MET, mesenchymal‑epithelial transition).

Din il-mediċina taġixxi billi tintrabat ma’ dawn il-proteini. Dan jista’ jgħin biex inaqqas jew iwaqqaf il-kanċer tal-pulmun milli jiżviluppa. Jista’ jgħin ukoll biex inaqqas id-daqs tat-tumur.

Rybrevant jista’ jingħata flimkien ma’ mediċini oħra kontra l‑kanċer. Huwa importanti li inti taqra wkoll il‑fuljetti ta’ tagħrif ta’ dawn il‑mediċini l‑oħra. Jekk ikollok kwalunkwe mistoqsija dwar dawn il‑mediċini, staqsi lit‑tabib tiegħek.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Rybrevant**

**Tiħux Rybrevant**

* jekk inti allerġiku għal amivantamab jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla f’sezzjoni 6).

M’għandekx tuża din il-mediċina jekk dan t’hawn fuq japplika għalik. Jekk m’intix żgur kellem lit-tabib tiegħek jew l-infermiera qabel ma tagħti din il-mediċina.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Rybrevant jekk:

* batejt minn xi infjammazzjoni fil-pulmuni tiegħek (kundizzjoni msejħa ‘mard tal-pulmun interstizzjali’ jew ‘pnewmonite’).

**Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih waqt li qed tieħu din il-mediċina jekk ikollok wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin (ara sezzjoni 4 għal aktar tagħrif):**

* Kull effett sekondarju waqt li l-mediċina tkun qed tiġi injettata.
* Diffikultà f’daqqa biex tieħu n-nifs, sogħla, jew deni li jista’ jissuġerixxi infjammazzjoni fil‑pulmun. Il‑kundizzjoni tista’ tkun ta’ periklu għall‑ħajja, għalhekk il‑professjonisti tal‑kura tas‑saħħa se jimmonitorjawk għal sintomi potenzjali.
* Meta tintuża ma’ mediċina oħra msejħa lazertinib, jistgħu jseħħu effetti sekondarji ta’ periklu għall‑ħajja (miħabba emboli tad‑demm fil‑vini). It‑tabib tiegħek se jagħtik mediċini addizzjonali biex jgħin tipprevjeni emboli tad‑demm waqt il‑kors tat‑trattament tiegħek u se jimmonitorjak għal sintomi potenzjali.
* Problemi fuq il-ġilda. Biex tnaqqas ir-riskju ta’ problemi fuq il-ġilda, toqgħodx fix-xemx, ilbes ilbies protettiv, applika s-sunscreen u uża idratanti regolarment fuq il-ġilda u d-dwiefer tiegħek waqt li tkun qed tieħu l-mediċina. Huwa meħtieġ li inti għandek tibqa’ tagħmel dan għal xahrejn wara li twaqqaf it-trattament. It‑tabib tiegħek jista’ jirrakkomanda li tibda mediċina(i) biex tipprevjeni problemi tal‑ġilda, jista’ jittrattak b’mediċina(i), jew jibagħtek biex tara speċjalista tal‑ġilda (dermatoloġista) jekk ikollok reazzjonijiet tal‑ġilda waqt it‑trattament.
* Problemi fl-għajnejn. Jekk għandek problemi bil-vista jew uġigħ fl-għajnejn, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-infermier minnufih. Jekk għandek il-lentijiet tal-kuntatt, u għandek xi sintomi ġodda tal-għajnejn, ieqaf milli tuża aktar il-lentijiet ta’ kuntatt u għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

**Tfal u adolexxenti**

M’għandekx tagħti din il-mediċina lit-tfal jew adolexxenti li għadhom m’għalqux it-18-il sena. Dan minħabba li mhux magħruf jekk il-mediċina hijiex sikura u effettiva f’dan il-grupp ta’ etajiet.

**Mediċini oħra u Rybrevant**

Għid lit-tabib tiegħek jew lill-infermier jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċina oħra.

**Kontraċezzjoni**

* Jekk tista’ tinqabad tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b’Rybrevant u għal 3 xhur wara li twaqqaf it-trattament.

**Tqala**

* Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina.
* Huwa possibbli li din il-mediċina tista’ tagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwielda. Jekk tinqabad tqila waqt li tkun qed tiġi trattata b’din il-mediċina, għid lit-tabib jew lill‑infermier tiegħek minnufih. Inti u t-tabib tiegħek ser tiddeċiedu jekk il-benefiċċju li tieħu l‑mediċina jisboqx ir-riskju għat-tarbija mhix imwielda tiegħek.

**Treddigħ**

Mhux magħruf jekk Rybrevant jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Staqsi l-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina. Inti u t-tabib tiegħek ser tiddeċiedu jekk il-benefiċċju tat-treddigħ hux akbar mir-riskju għat-tarbija tiegħek.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Jekk tħossok għajjien, tħossok stordut, jew jekk għajnejk huma irritati jew il-vista hija affettwata wara li tkun ħadt Rybrevant, m’għandekx issuq jew tuża inġenji.

**Rybrevant fih is-sodium**

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment hija ‘ħielsa mis-sodium’.

**Rybrevant fih polysorbate**

Din il-mediċina fiha 0.6 mg polysorbate 80 f’kull mL, li huwa ekwivalenti għal 6 mg għal kull kunjett ta’ 10 mL, jew 8.4 mg għal kull kunjett ta’ 14 mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit‑tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji magħrufa.

**3. Kif jingħata Rybrevant**

**Kemm jingħata**

It-tabib tiegħek ser jaħdem id-doża korretta tiegħek ta’ Rybrevant għalik. Id-doża ta’ din il-mediċina ser tiddependi fuq il-piż tal-ġisem fil-bidu tat-terapija.

Id-doża rakkomandata ta’ Rybrevant hi:

* 1 600 mg jekk tiżen inqas minn 80 kg.
* 2 240 mg jekk tiżen aktar minn jew ugwali għal 80 kg.

**Kif tingħata din il-mediċina**

Rybrevant ser tingħatalek minn tabib jew infermier bħala injezzjoni taħt il‑ġilda tiegħek (injezzjoni taħt il‑ġilda) fuq bejn wieħed u ieħor 5 minuti. Tingħata fl‑erja tal‑istonku (addome), mhux f’partijiet oħra tal‑ġisem, u mhux f’erja tal‑addome fejn il‑ġilda tkun ħamra, mbenġla, sensittiva, iebsa, jew fejn ikun hemm tatus jew ċikatriċi.

Jekk ikollok uġigħ waqt l-injezzjoni, it-tabib jew l-infermier jistgħu jinterrompu l-injezzjoni u jagħtuk l-injezzjoni li jkun fadal f’żona oħra ta’ żaqqek.

Rybrevant tingħata kif ġej:

* darba fil-ġimgħa għall-ewwel 4 ġimgħat.
* inbagħad darba kull ġimagħtejn bil-bidu f’ġimgħa 5, sakemm tibqa’ tieħu l-benefiċċju mit‑trattament.

**Mediċini li jingħataw waqt it-trattament b’Rybrevant**

Qabel kull injezzjoni ta’ Rybrevant, inti ser tingħata mediċini li jgħinuk tnaqqas iċ-ċans ta’ reazzjonijiet marbuta mal-amministrazzjoni. Dawn jistgħu jinkludu:

* mediċini għal reazzjoni allerġika (antistamini)
* mediċini għal infjammazzjoni (kortikosterojdi)
* mediċini għad-deni (bħal paracetamol).

Tista’ wkoll tingħata mediċini addizzjonali abbażi ta’ kull sintomu li tista’ tesperjenza.

**Jekk tingħata Rybrevant** **aktar milli suppost**

Din il-mediċina ser tingħatalek mit-tabib jew l-infermier tiegħek. F’każ mhux probabbli li ser tingħata aktar milli suppost (doża eċċessiva), it-tabib tiegħek ser jiċċekkjak għal effetti sekondarji.

**Jekk tinsa l-appuntament tiegħek biex tieħu Rybrevant**

Huwa importanti ħafna li tmur għall-appuntamenti kollha tiegħek. Jekk ma tmurx għal appuntament, agħmel wieħed kemm jista’ jkun malajr.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Effetti sekondarji serji**

Għid lit-tabib jew l-infermier tiegħek minnufih, jekk tinduna b’xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):

* Sinjali ta’ reazzjoni għall-injezzjoni **-** bħal sirdat, tħossok b’nifsejk maqtugħin, tħossok imdardar (dardir), fwawar, skomfort fis-sider, u deni. Dan jista’ jseħħ speċjalment wara l-ewwel doża. It‑tabib tiegħek għandu mnejn jagħtik mediċini oħrajn, jew l-injezzjoni għandha mnejn tkun trid titwaqqaf.
* Problemi tal-ġilda - bħal raxx (li jinkludi l-akne), ġilda infettata madwar id-dwiefer, ġilda xotta, ħakk, uġigħ, u ħmura. Għarraf lit-tabib tiegħek jekk il-problemi tal-ġilda jew tad-dwiefer tiegħek jaggravaw.
* Meta jingħata flimkien ma’ mediċina oħra msejħa ‘lazertinib’, jista’ jseħħ embolu tad‑demm fil‑vini, speċjalment fil‑pulmun jew riġlejn. Sinjali jistgħu jinkludu wġigħ tas‑sider f’daqqa, qtugħ ta’ nifs, nifs mgħaġġel, uġigħ fir‑riġel, u nefħa fid‑dirgħajn u r‑riġlejn.
* Problemi fl-għajnejn - bħal għajnejn xotti, kappell tal-għajn minfuħ, u ħakk fl-għajnejn,.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

* Sinjali ta’ infjammazzjoni fil-pulmun - bħal diffikultà f’daqqa biex tieħu n-nifs, sogħla, jew deni. Dan jista’ jwassal għal ħsara permanenti (‘mard interstizjali tal-pulmun’). It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid iwaqqaf Rybrevant jekk ikollok dan l-effett sekondarju.
* Problemi fl-għajnejn - bħal problemi bil-vista u tkabbir tax-xagħar ta’ xfar l-għajnejn.
* Kornea infjammata (il‑parti ta’ quddiem tal‑għajn).

L‑effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi b’Rybrevant meta jingħata waħdu bħala infużjoni ġo vina:

**Effetti sekondarji oħra**

Għid it-tabib tiegħek jekk tinduna b’wieħed minn dawn l-effetti sekondarji:

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):

* livell baxx tal-proteina ‘albumina’ fid-demm
* nefħa kkawżata minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-ġisem
* tħoss għeja kbira
* infafet fil-ħalq
* nawsea
* rimettar
* stitikezza jew dijarea
* nuqqas t’aptit
* livell ogħla tal-‘alanine aminotransferase’ u tal-‘aspartate aminotransferase’ tal-enzimi tal-fwied fid-demm
* tħossok stordut
* livell ogħla tal-enzima ‘alkaline phosphatase’ fid-demm
* weġgħat fil-muskoli
* deni
* livell baxx ta’ kalċju fid-demm

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

* uġigħ fl-istonku
* livell baxx ta’ potassium fid‑demm
* livell baxx ta’ magnesium fid‑demm
* murliti

L‑effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi b’Rybrevant (jew bħala infużjoni ġo vina jew bħala injezzjoni taħt il‑ġilda) flimkien ma’ lazertinib:

**Effetti sekondarji oħra**

Għid it-tabib tiegħek jekk tinduna b’wieħed minn dawn l-effetti sekondarji:

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):

* livell baxx tal‑proteina ‘albumina’ fid‑demm
* infafet fil‑ħalq
* tossiċità tal‑fwied
* nefħa kkawżata minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil‑ġisem
* tħoss għeja kbira
* sensazzjoni mhux nirmali fil‑ġilda (bħal tnemnim jew sensazzjoni ta’ tkaxkir)
* stitikezza
* dijarea
* nuqqas t’aptit
* nawsea
* livell baxx ta’ kalċju fid‑demm
* rimettar
* weġgħat fil‑muskoli
* livell baxx ta’ potassju fid‑demm
* spażmi tal‑muskoli
* tħossok sturdut
* deni
* uġigħ fl-istonku

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

* murliti
* irritazzjoni jew uġigħ fejn tingħata l‑injezzjoni
* livell baxx ta’ magnesium fid-demm
* ħmura, nefħa, tqaxxir jew sensittività, prinċipalment fuq l‑idejn u s‑saqajn (sindrome ta’ eritrodisesteżja palmari‑plantari)
* raxx bil‑ħakk (ħorriqija)

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhumiex elenkati f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla [f’Appendiċi V](https://protect.checkpoint.com/v2/r02/___https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx___.YzJlOmFtbWFuZ2lvbmx0ZDpjOm86OTM3Y2E4MDUwY2ZiMjE5OWRiZTJmYTMxYzAwYmFmZDg6Nzo2MmEzOmUwY2E1NWVkNWE5Mjk5NWI2YTk5MWIwMGQxNjMwMWU0N2IwOWUyNjM0ZGZkYThmZjNmMzMzOTAyNjgzNzQyOGU6cDpGOkY). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Rybrevant**

Rybrevant għandu jinżamm fi sptar jew klinika.

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara “JIS”. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Aħżen fil-friġġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tipproteġi mid-dawl.

L-istabilità kimika u fiżika waqt użu tas-siringa ppreparata ġiet murija għal 24 siegħa f’2°C sa 8°C għal sa 24 siegħa segwita għal massimu ta’ 24 siegħa fi 15°C sa 30°C. Mil-lat mikrobijoloġiku, għajr meta l-metodu ta’ preparazzjoni tad‑doża jipprekludi r-riskju ta’ tniġġiż mikrobijali, il-prodott għandu jiġi użat minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien ta’ ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta’ qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drenaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek kif ser jarmi mediċini li m’għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Rybrevant**

* Is-sustanza attiva hi amivantamab. Millilitru wieħed ta’ soluzzjoni fih 160 mg amivantamab. Kunjett wieħed ta 10 mL soluzzjoni għall‑injezzjoni fih 1 600 mg ta’ amivantamab. Kunjett wieħed ta 14 mL soluzzjoni għall‑injezzjoni fih 2 240 mg ta’ amivantamab.
* Is-sustanzi l-oħra huma recombinant human hyaluronidase (rHuPH20), EDTA disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, L‑methionine, polysorbate 80 (E433), sodium acetate trihydrate, sukrozju, u ilma għall-injezzjonijiet (ara “Rybrevant fih is‑sodium” u “Rybrevant fih polysorbate” f’sezzjoni 2).

**Kif jidher Rybrevant** **u l-kontenut tal-pakkett**

Rybrevant huwa soluzzjoni għall-injezzjoni u huwa likwidu mingħajr kulur għal safrani ċar. Din il-mediċina hija disponibbli f’pakkett tal-kartun li fih kunjett 1 tal-ħġieġ ta’ 10 mL ta’ soluzzjoni jew kunjett 1 tal-ħġieġ ta’ 14 mL ta’ soluzzjoni.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Il-Belġju

**Manifattur**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall‑Mediċini: [https://www.ema.europa.eu](https://protect.checkpoint.com/v2/r02/___https://www.ema.europa.eu___.YzJlOmFtbWFuZ2lvbmx0ZDpjOm86OTM3Y2E4MDUwY2ZiMjE5OWRiZTJmYTMxYzAwYmFmZDg6NzplNjkyOjU2Y2Y0YTcxZGRhNWU4YmRmZmU1Y2VhNWY4NTE4NGQwNDRhZmQ2OWVhZTFlYTUyMjEyMTBhODM0ZWQxNTRkMTE6cDpGOkY)

**It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:**

Il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant għandha tingħata minn professjonist tal‑kura tas‑saħħa biss.

Biex jiġu evitati żbalji fil‑medikazzjoni, huwa importanti li tiċċekkja t‑tikketti tal‑kunjett biex tassigura li l‑formulazzjoni (formulazzjoni ġol‑vini jew taħt il‑ġilda) u d‑doża x‑xierqa qed tingħata lill‑pazjent kif preskritt. Il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant għandha tingħata b’injezzjoni taħt il‑ġilda biss, bl‑użu tad‑doża speċifikata. Il‑formulazzjoni taħt il‑ġilda ta’ Rybrevant mhux intenzjonata għal għoti ġol‑vini.

Dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċnali oħrajn għajr dawk imsemmija hawn taħt.

Ipprepara s-soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il‑ġilda billi tuża teknika asettika kif ġej:

Preparazzjoni

* Stabilixxi d-doża meħtieġa u l-kunjett xieraq tal-formulazzjoni taħt il-ġilda ta’ Rybrevant meħtieġ abbażi tal-linja bażi tal-piż tal-pazjent.
* Pazjenti < 80 kg jirċievu 1 600 mg u pazjenti ≥ 80 kg jirċievu 2 240 mg darba fil-ġimgħa minn Ġimgħat 1 sa 4 imbagħad kull ġimagħtejn b’bidu f’Ġimgħa 5 ’il quddiem.
* Neħħi l-kunjett xieraq tal-formulazzjoni taħt il-ġilda ta’ Rybrevant meħtieġ mill-ħażna mkessħa (2°C sa 8°C).
* Iċċekkja li s-soluzzjoni hija mingħajr kulur għal safranija ċara. M’għandekx tuża jekk ikun hemm partiċelli opaki, tibdil fil-kulur jew partiċelli viżibbli preżenti.
* Ekwilibra l-formulazzjoni taħt il-ġilda ta’ Rybrevant f’temperature tal-kamra (15°C sa 30°C) għal mill-inqas 15-il minuta. Issaħħanx il-formulazzjoni taħt il-ġilda ta’ Rybrevant bi kwalunkwe mod ieħor. Tħawwadx.
* Iġbed il-volum tal-injezzjoni meħtieġ tal-formulazzjoni taħt il-ġilda ta’ Rybrevant mill-kunjett ġo siringa ta’ daqs xieraq bl-użu ta’ siringa ta’ trasferiment. Siringi iktar żgħar jeħtieġu inqas saħħa waqt il-preparazzjoni u l-għoti.
* Il-formulazzjoni taħt il-ġilda ta’ Rybrevant hija kompatibbli ma’ labar tal-injezzjoni tal-azzar li ma jsaddadx, siringi tal-polypropolene u polycarbonate, u polyethylene, polyurethane, u settijiet tal-infużjoni taħt il-ġilda tal-polyvinylchloride. Soluzzjoni ta’ sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) tista’ tintuża wkoll biex tifflaxxja sett tal-infużjoni jekk ikun hemm bżonn.
* Ibdel il-labra ta’ trasferiment mal-aċċessorji xierqa għal trasport jew għoti. L-użu ta’ labra 21G sa 23G jew sett tal-infużjoni huwa rakkomandat biex tiżgura għoti faċilitat.

Ħażna tas‑siringa ppreparata

Is‑siringa ppreparata għandha tingħata mallewwel. Jekk għoti mallewwel ma jkunx possibbli, aħżen is‑siringa ppreparata mkessħa f’2°C sa 8°C għal sa 24 siegħa segwita minn f’temperature tal‑kamra ta’ 15°C sa 30°C għal sa 24 siegħa. Is‑siringa ppreparata għandha tintrema jekk tkun maħżuna għal aktar minn 24 siegħa mkessħa jew iktar minn 24 siegħa f’temperature tal‑kamra. Jekk tinħażen fil‑friġġ, ħalli s‑soluzzjoni titla’ għal temepratura tal‑kamra qabel l‑għoti.

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Rimi

Dan il-prodott mediċinali huwa biex jintuża darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.