

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjonijiet avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rybrevant 350 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru wiehed ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 50 mg amivantamab. Kunjett wiehed 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 mammarja ta' Ovarji tal-Ħemster Ċiniż, [CHO, Chinese Hamster Ovary] bl-użu ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf:

mL wiehed ta' soluzzjoni fih 0.6 mg ta' polysorbate 80.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA 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. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rybrevant huwa indikat:

- flimkien ma' lazertinib għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun avanzat mhux mikroċitoma (NSCLC, non-small cell lung cancer) b'mutazzjonijiet ta' thassir ta' EGFR Exon 19 jew ta' sostituzzjoni ta' Exon 21 L858R.
- flimkien ma' carboplatin u pemetrexed għat-trattament ta' pazjenti adulti b'NSCLC avanzat b'mutazzjonijiet ta' thassir 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 avanzat b'attivazzjoni tal-mutazzjonijiet EGFR Exon 20 ta' inseriment.
- bħala monoterapija għal trattament ta' pazjenti adulti b'NSCLC avanzat 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 jinbada u jkun taħt is-supervizzjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali ta' kontra l-kanċer.

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

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 minhabba l-potenzjal għal riżultati negattivi foloz bl-użu ta' test tal-plażma. L-ittestjar jista' jitwettagħ fi kwalunkwe hin 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).

Požoloġija

Għandhom jingħataw medicini minn qabel biex jonqos ir-riskju ta' IRRs b'Rybrevant (ara taħt "Modifikazzjonijiet dożali" u "Prodotti mediċinali rakkomandati li jistgħu jittiehdu 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 bażi ^a	Doża ta' Rybrevant	Skeda	Numru ta' kunjetti
Inqas minn 80 kg	1 400 mg	Kull ġimgħa (total ta' 4 doži) 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 uguali għal 80 kg	1 750 mg	Kull ġimgħa (total ta' 4 doži) 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-manifattur għal istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ għal carboplatin u pemetrexed.

Kull ġimgħtejn

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 ġimgħtejn

Piż tal-ġisem fil-linja bażi ^a	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 doži) 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'Ġimgha 5 'il quddiem	
Aktar minn jew ugwali għal 80 kg	1 400 mg	Kull ġimgha (total ta' 4 doži) minn Ġimghat 1 sa 4 • Ġimgha 1 – aqsam l-infuzjoni fuq Jum 1 u Jum 2 • Ġimghat 2 sa 4 - infużjoni f'Jum 1	4
		Kull ġimagħtejn b'bidu f'Ġimgha 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 hin 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.

Modifiki fid-doża Id-dożaġġ għandu jiġi interrott minhabba 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, erga' 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 jintuza 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 sehhet 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. glukokortikoidi, antistamini, antipiretiċi u antiemetiċi addizzjonali) għandhom jiġu amministrati kif klinikament indikat (ara sezzjoni 4.4).

- Grad 1-3 (hafif-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 hajja): Waqqaf Rybrevant għalkollox.

Avvenimenti venuzi tromboemboliċi (VTE, venous thromboembolic) b'użu fl-istess hin ma' lazertinib F'pazjenti li jirċievu Rybrevant flimkien ma' lazertinib għandhom jingħataw antikoagulanti profilattici 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-gilda u tad-dwiefer

Terapija profilattika b'antibijotiċi orali u topiċi hija rakkomandata biex tnaqqas ir-riskju u s-severità ta' reazzjonijiet tal-gilda u tad-dwiefer f'pazjenti li jirċievu Rybrevant. Preparazzjoni kosmetika li tagħmel il-gilda inqas xotta mhux komedoġenika (formulazzjonijiet ibbażati fuq is-ceramide jew formulazzjonijiet oħra li jipprovdu idratazzjoni tal-gilda fit-tul u jeskludu aġenti li jnixxfu l-gilda huma preferuti) fuq il-wiċċ u l-gisem kollu (hlief il-gilda tal-qorriegħa tar-ras) u soluzzjoni ta' chlorhexidine biex taħsel l-idejn u s-saqajn hija wkoll rakkomandata. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jillimitaw l-esponiment għax-xemx waqt u għal xahrejn wara terapija b'Rybrevant. Għal aktar informazzjoni dwar profilassi għal reazzjonijiet tal-gilda u tad-dwiefer, ara sezzjoni 4.4.

Jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjoni tal-gilda ta' Grad 1-2 jew reazzjoni tad-dwiefer, għandha tinbeda kura ta' sostenn kif indikat klinikament, 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-gilda ta' Grad 3 jew reazzjoni tad-dwiefer, għandha tinbeda kura ta' sostenn kif indikat klinikament, u għandu jiġi kkunsidrat li Rybrevant jitwaqqaf sakemm ir-reazzjoni avversa titjib. Mal-irkupru tal-gilda jew reazzjoni tad-dwiefer għal ≤ Grad 2, Rybrevant għandu jitkompla b'doża mnaqqsa. Jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjonijiet tal-gilda 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 jittiehdu fl-istess waqt

Jumejn qabel l-ewwel infużjoni:

Matul il-jumejn qabel l-infużjoni inizjali ta' Rybrevant, il-pazjenti għandhom jirċievu 8 mg dexamethasone mill-ħalq, darbtejn kuljum.

Jum tal-infużjoni:

Fil-jum tal-infużjoni inizjali (Ġimgħa 1, Jum 1), il-pazjenti għandhom jirċievu 8 mg dexamethasone mill-ħalq, siegħa qabel l-infużjoni flimkien ma' dexamethasone ġol-vini biex ikompli jitnaqqas ir-riskju ta' IRRs.

Qabel l-infużjoni (Ġimgħa 1, Jiem 1 u 2), antistamini, antipiretiċi, u glukokortikoidi għandhom jiġu amministrati biex jitnaqqas ir-riskju ta' IRRs (ara Tabella 4). Għal doži sussegwenti, antistamini u antipiretiċi huma meħtieġa biex jibqgħu jiġu amministrati. Glukokortikoidi 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-ġhoti 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 (8 mg)	Orali	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

* Mehtiegħ għal kull doża.

[‡] Mehtiegħ għad-doża tal-bidu (Ġimgħa 1, Jum 1), jew għad-doża sussegwenti li jmiss fl-avveniment ta' IRR.

⁺ Mehtiegħ għat-tieni doża (Ġimgħa 1, Jum 2); fakultattiv għal doži 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 mehtiegħ (ara sezzjoni 4.8, sezzjoni 5.1 u sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Ma sarux studji formali b'amivantamab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (PK), l-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtiegħ għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat. Attenzjoni hi mehtiegħa 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 jinbada, 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 mehtiegħ għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied. Kawtela hi mehtiegħa 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 jinbada, pazjenti għandhom jiġu monitorjati għal reazzjonijiet avversi b'modifikazzjonijiet fid-doża skont ir-rakkomandazzjonijiet ta' fuq.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rybrewant hu għall-użu ġol-vina. Huwa jiġi amministrat b'hala infużjoni ġol-vina wara dilwazzjoni b'soluzzjoni sterili ta' 5% glukozju jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Rybrewant 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 taht. Minhabba 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 ghal Rybrevant kull 3 ġimghat

Piż tal-ġisem inqas minn 80 kg			
Ġimgha	Doża (għal kull borża ta' 250 mL)	Rata tal-infużjoni tal-bidu	Rata tal-infużjoni sussegwenti [†]
Ġimgha 1 (infużjoni b'doża maqsuma)			
Ġimgha 1 <i>Jum 1</i>	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Ġimgha 1 <i>Jum 2</i>	1 050 mg	33 mL/hr	50 mL/hr
Ġimgha 2	1 400 mg	65 mL/hr	
Ġimgha 3	1 400 mg	85 mL/hr	
Ġimgha 4	1 400 mg	125 mL/hr	
Ġimghat sussegwenti*	1 750 mg	125 mL/hr	
Piż tal-ġisem aktar minn jew ugwali għal 80 kg			
Ġimgha	Doża (għal kull borża ta' 250 mL)	Rata tal-infużjoni tal-bidu	Rata tal-infużjoni sussegwenti [†]
Ġimgha 1 (infużjoni b'doża maqsuma)			
Ġimgha 1 <i>Jum 1</i>	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Ġimgha 1 <i>Jum 2</i>	1 400 mg	25 mL/hr	50 mL/hr
Ġimgha 2	1 750 mg	65 mL/hr	
Ġimgha 3	1 750 mg	85 mL/hr	
Ġimgha 4	1 750 mg	125 mL/hr	
Ġimghat sussegwenti*	2 100 mg	125 mL/hr	

* Tibda f'Ġimgha 7, il-pazjenti jingħataw doża kull 3 ġimghat.

† Fl-assenza ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni žid ir-rata tal-infużjoni tal-bidu għar-rata tal-infużjoni sussegwenti wara sagħtejn.

Tabella 6: Rati ta' infużjoni ghal Rybrevant kull ġimagħtejn

Piż tal-ġisem inqas minn 80 kg			
Ġimgha	Doża (kull borża ta’ 250 mL)	Rata tal-infużjoni fil-bidu	Rata tal-infużjoni sussegwenti [‡]
Ġimgha 1 (doża tal-infużjoni maqsuma)			
Ġimgha 1 <i>Jum 1</i>	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Ġimgha 1 <i>Jum 2</i>	700 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Ġimgha 2	1 050 mg	85 mL/hr	
Ġimghat sussegwenti*	1 050 mg	125 mL/hr	
Piż tal-ġisem aktar minn jew ugwali għal 80 kg			
Ġimgha	Doża (kull borża ta’ 250 mL)	Rata tal-infużjoni fil-bidu	Rata tal-infużjoni sussegwenti [‡]
Ġimgha 1 (doża tal-infużjoni maqsuma)			
Ġimgha 1 <i>Jum 1</i>	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Ġimgha 1 <i>Jum 2</i>	1 050 mg	35 mL/hr	50 mL/hr
Ġimgha 2	1 400 mg	65 mL/hr	
Ġimgha 3	1 400 mg	85 mL/hr	
Ġimghat sussegwenti*	1 400 mg	125 mL/hr	

* Wara Ġimgha 5, il-pazjenti jiġu dożati kull ġimagħtejn.

‡ Žid 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 jsejnhu 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, antiistamini 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' IRRs 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., pnemonite) ġew rapportati f'pazjenti ttrattati b'amivantamab, inkluż avvenimenti fatali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati għal sintomi indikattivi għal ILD/pnemonite (eż. dispnea, sogħla, deni). Jekk jiżviluppaw sintomi, it-trattament b'Rybrevant għandu jitwaqqaf sakemm isir l-istharrig 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. Għal avvenimenti VTE assoċjati ma' instabilità klinika, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm il-pazjent ikun klinikament stabbli. Wara dan, iż-żewġ mediċini jistgħu jergġghu 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, ġilda xotta u ulċeri tal-ġilda sejhew f'pazjenti ttrattati b'amivantamab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jirristringu 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. Huwa rakkomandat approwċ profilattiku għall-prevenzjoni tar-raxx. Dan jinkludi terapija profilattika, meta jinbeda t-trattament, 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. Hija rakkomandata preparazzjoni kosmetika li tagħmel il-ġilda inqas xotta mhux komedogenika (formulazzjonijiet ibbażati fuq is-ceramide jew formulazzjonijiet oħra li jipprovdu idratazzjoni tal-ġilda fit-tul u jeskludu aġenti li jnixxfu l-ġilda huma preferuti) fuq il-wieċ u l-ġisem kollu (ħlief

il-gilda tal-qorriegħa tar-ras) u soluzzjoni ta' chlorhexidine biex taħsel l-idejn u s-saqajn b'bidu f'Jum 1 u jitkomplew għal kemm idum it-trattament.

Preskrizzjonijiet għal antibijotiċi topiċi u/jew orali u kortikosteroidi topiċi huma rakkomandati li jkunu disponibbli fil-hin tad-dożaġġ tal-bidu biex jimminimizzaw kwalunkwe dewmien fl-immaniġġjar reattiv jew jiżviluppa raxx minkejja t-trattament profilattiku. Jekk jiżviluppaw reazzjonijiet tal-gilda, kura ta' support, kortikosteroidi topikali u/jew antibijotiċi orali għandhom jiġu amministrati. Għal każijiet ta' Grad 3 jew każijiet ta' Grad 2 ittollerati b'mod debboli, antibijotiċi sistematiċi u steroidi orali għandhom jingħataw ukoll. Pazjenti li jipprezentaw b'raxx sever li għandu dehra jew firxa atipika jew ma jurix titjib fi żmien ġimagħtejn għandhom jiġu riferuti minnufih għand dermatologista. 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 jipprezentaw b'sintomi fl-għajnejn li jmorru għall-aġġar għandhom minnufih jiġu riferuti lil oftalmologista u għandhom iwaqqfu l-użu ta' lentiġiet 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 "hieles 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 allergiċi.

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-kliwiewi u l-metabolizmu 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. Minhabba l-affinità għolja ta' epitop uniku fuq EGFR u MET, amivantamab mhux antiċipat li jibdel enzimi li jimmetabolizzaw 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 treddiġh

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-ghoti ta' molekuli impedituri ta' EGFR u MET f'annimali tqal irriżulta f'incidenza oghla ta' indeboliment fl-iżvilupp embriju-fetali, f'mewt tal-embriju, u abort. Għalhekk, abbażi tal-mekkanizmu t'azzjoni u riżultati f'mudelli t'annimali, amivantamab jista' jikkawża 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 tiehu dan il-prodott mediċinali, il-pazjenta għandha tiġi informata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

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 tittiehed deċiżjoni jekk it-treddigh għandux jieqaf jew tieqaf/tastjeni mit-terapija b'amivantamab b'konsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigh 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-hila biex issuq u thaddem magni

Rybrevant jista' jkollu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.8 (p.e., stordament, għeja, indeboliment viżiv). Jekk pazjenti jesperjenzaw sintomi marbuta mat-trattament, li jinkludu reazzjonijiet avversi marbuta mal-vista, effetti li jaffettwaw il-hila 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%), ipoalbuminemiya (31%), edema (26%), għeja (26%), stomatite (24%), nawsea (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 minhabba 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 sehhew 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 xhar)

Reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma elenkati taht 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 tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Fi hdan kull raggruppament 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			
Ipoalbuminemiya* (ara sezzjoni 5.1)	Komuni ħafna	31	2 [†]
Tnaqqis fl-aptit		16	0.5 [†]
Ipokalcemija		10	0.3 [†]

Ipokalemija	Komuni	9	2
Ipomagneżemija		8	0
Disturbi fis-sistema nervuża			
Sturdament*	Komuni hafna	13	0.3 [†]
Disturbi fl-ghajnejn			
Indeboliment viżiv*	Komuni	3	0
Tkabbir fix-xagħar tal-ixfar tal-ghajnejn*		1	0
Disturbi ohra tal-ghajnejn*		6	0
Keratite	Mhux komuni	0.5	0
Uveite		0.3	0
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			
Mard interstizzjali tal-pulmun*	Komuni	3	0.5 [†]
Disturbi gastrointestinali			
Dijarea	Komuni hafna	11	2 [†]
Stomatite*		24	0.5 [†]
Nawsea		23	0.5 [†]
Stitikezza		23	0
Remettar		12	0.5 [†]
Ugħigh addominali*	Komuni	9	0.8 [†]
Murliti		3.7	0
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Żieda fl-alanine aminotransferase	Komuni hafna	15	2
Żieda fl-aspartate aminotransferase		13	1
Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm		12	0.5 [†]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taht il-ġilda			
Raxx*	Komuni hafna	76	3 [†]
Tossiċità tad-dwiefer*		47	2 [†]
Ġilda xotta*		19	0
Hakk		18	0
Ulċeri tal-ġilda	Mhux komuni	0.8	0
Nekroliżi epidermali tossika		0.3	0.3 [†]
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Mijaġġja	Komuni hafna	11	0.3 [†]
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Edema*	Komuni hafna	26	0.8 [†]
Għeja*		26	0.8 [†]
Deni		11	0
Ferriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			
Reazzjoni relatata mal-infużjoni	Komuni hafna	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-grad kollha kienu raxx (83%), newtopenija (57%), tossiċità tad-dwiefer (53%), reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (51%), għeja (43%), stomatite (39%), nawsea (43%), tromboċitopenija (40%), stitikezza (40%), edema (40%), tnaqqis fl-apetit (33%), ipoalbuminemia (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 vena (2.3%), tromboċitopenija (2.3%) u ILD (2.0%). Tmienja fil-mija tal-pazjenti waqqfu għalkollox Rybrevant minhabba 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-medicina li sehhu 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 rċewew 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 rċewew 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 tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Fi hdan kull raggruppament 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
Ipokalcēmija		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
Indeboliment viżiv*		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			
Nawsea	Komuni ħafna	43	1.0
Stitikezza		40	0.3
Stomatite*		39	3.0
Remettar		22	2.0
Dijarea		19	2.3
Ugigh addominali*	Komuni	11	0.3
Murliti		9.3	0.7
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Žieda fl-alanine aminotransferase	Komuni ħafna	26	4.3
Žieda fl-aspartate aminotransferase		23	0.7
Žieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Komuni	10	0.3

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Raxx*	Komuni hafna	83	14
Tossiċità tad-dwiefer*		53	4.3
Ġilda xotta*		16	0
Hakk		10	0
Ulċeri tal-ġilda	Komuni	3.7	0.7
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Mijaġġja	Komuni	5.0	0.7
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Gheja*	Komuni hafna	43	4.7
Edema*		40	1.3
Deni		14	0
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			
Reazzjoni relatata mal-infużjoni	Komuni hafna	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-grad kollha kienu raxx (89%), tossiċità tad-dwiefer (71%), reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (63%), ipoalbuminaemija (48%), epatotossiċità (47%), edema (47%), stomatite (43%), tromboemboliżmu venaż (37%), paraestesja (lazertinib) (34%), gheja kbira (32%), dijarea (29%), stitikezza (29%), ġilda xotta (26%), ħakk (24%), tnaqqis fl-aptit (24%), ipokalcemija (21%), nawsea (21%) u disturbi oħra tal-ġajnejn (21%). Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar frekwenti kienu jinkludu tromboemboliżmu venaż (11%), pnemonja (4.0%), raxx (3.1%), ILD/pnemonite (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 minhabba 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-medicina li seħhu 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 avanzat lokalment jew metastatiku. Il-pazjenti rċewu 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 taht 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 tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Fi hdan kull raggruppament 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-metabożmu u n-nutrizzjoni			
Ipoalbuminemia*	Komuni ħafna	48	5
Tnaqqis fl-aptit		24	1.0
Ipokalcemija		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-ghajnejn			
Disturbi oħra tal-ghajnejn [*]	Komuni ħafna	21	0.5
Indeboliment tal-vista [*]	Komuni	4.5	0
Keratite		2.6	0.5
Tkabbir tax-xagħar f' xifer tebqet il-ghajn [*]		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
Ugigh adominali [*]		11	0
Murliti	Komuni	10	0.2
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Epatotossicità [†]	Komuni ħafna	47	9
Disturbi tal-ġilda u tat-tessut ta' taht il-ġilda			
Raxx [*]	Komuni ħafna	89	27
Tossicità tad-dwiefer [*]		71	11
Ġilda xotta [*]		26	1.0
Ħakk		24	0.5
Sindrome ta' eritrodisesteżja palmari-plantari	Komuni	6	0.2
Ulċeri tal-ġilda		5	0.7
Urtikarja		1.2	0
Disturbi muskuloskeltriċi u tat-tessuti konnettivi			
Spažmi tal-muskoli	Komuni ħafna	17	0.5
Mijaġġja		13	0.7
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Edema [*]	Komuni ħafna	47	2.9
Gheja 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 trattati b' monoterapija ta' amivantamab, reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni sehhew f' 67% tal-pazjenti. Tmienja u disgħin fil-mija tal-IRRs kienu ta' Grad 1-2. Disgħa u disgħin fil-mija ta' IRRs sehhew mal-ewwel infużjoni b' ħin medjan sakemm tfaċċaw ta' 60 minuta, u l-maġġoranza sehhew fi żmien sagħtejn minn mindu bdiet l-infużjoni. L-aktar sinjali u sintomi frekwenti jinkludu sirdat, dispnea, nawsea, fwawar, skonfort fis-sider, u remettar (ara sezzjoni 4.4).

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

F'pazjenti ttrattati b'amivantamab flimkien ma' lazertinib, reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni sehhew f'63% tal-pazjenti. Erbgħa u disgħin fil-mija tal-IRRs kienu ta' Grad 1-2. Maġġoranza ta' IRRs sehhew mal-ewwel infużjoni b'hin medjan sakemm tfaċċaw ta' siegħa, il-maġġoranza sehhew 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' ssehh wara li jerga jinbeda amivantamab wara interruzzjonijiet tad-doża mtawla ta' iktar minn 6 ġimghat.

Fi studju ta' Fażi 2, open-label u multiċentriku f'pazjenti b'NSCLC, il-pazjenti ġew amministrati 8 mg dexamethasone mill-ħalq, darbtejn kuljum fil-jumejn qabel l-ewwel infużjoni ta' Rybrevant u 8 mg mill-ħalq, 60 minuta qabel l-infużjoni fil-jum tal-ewwel infużjoni (total ta' 5 dożi) flimkien ma' dexamethasone ġol-vini. Biż-żieda ta' dexamethasone orali, ġiet irrappurtata inċidenza ta' 22.5% tal-IRRs u ebda IRR ta' grad ≥ 3 fil-jum tal-infużjoni inizjali (ara sezzjoni 4.2).

Mard interstizzjali tal-pulmun

Mard interstizzjali tal-pulmun jew reazzjonijiet avversi bħalILD ġew rapportati bl-użu ta' amivantamabas kif ukoll impedituri ohra ta' EGFR. Mard tal-pulmun interstizzjali jew pnemonite 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, pnemonite minn radjazzjoni li kien jehtieġ trattament bi steroidi, 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 profilattici 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 sehhew 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 isehħu fi 3% tal-pazjenti. It-twaqqaf ta' amivantamab minhabba r-raxx sehh f'0.3% tal-pazjenti. Ir-raxx ġeneralment żviluppa fi żmien l-ewwel 4 ġimghat ta' terapija, b'hin medjan sakemm jitfaċċa ta' 14-il jum. Tossiċità fid-dwiefer ġiet osservata f'pazjenti trattati b'amivantamab. Hafna 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), sehh 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 isehħu fi 14% tal-pazjenti. It-twaqqaf ta' amivantamab minhabba r-raxx sehh fi 2.3% tal-pazjenti. Ir-raxx ġeneralment żviluppa fi żmien l-ewwel 4 ġimghat ta' terapija, b'hin medjan sakemm jitfaċċa ta' 14-il jum. Tossiċità fid-dwiefer ġiet osservata f'pazjenti trattati b'amivantamab flimkien

ma' carboplatin u pemetrexed. Hafna każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2, b'tossicità fid-dwiefer ta' Grad 3 issehh f'4.3% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Raxx (li jinkludi akneiformi dermatite), sehh 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 jsehhu f'27% tal-pazjenti. It-twaqqaf ta' amivantamab minhabba r-raxx sehh fi 5.5% tal-pazjenti. Ir-raxx generalment żviluppa fi żmien l-ewwel 4 ġimgħat ta' terapija, b'hin medjan sakemm jitfaċċa ta' 14-il jum. Tossicità 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'tossicità fid-dwiefer ta' Grad 3 ssehh fi 11% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Sar studju ta' Fażi 2 f'pazjenti ttrattati b'Rybrevant flimkien ma' lazertinib biex jivvaluta l-użu ta' terapija profilattika b'antibijotiku orali, antibijotiku topiku fuq il-ġilda tal-qorriegħa tar-ras, preparazzjoni kosmetika li tagħmel il-ġilda inqas xotta fuq il-wiċċ u l-ġisem kollu (hlief il-ġilda tal-qorriegħa tar-ras) u antisettiku fuq l-idejn u s-saqajn (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Intwera tnaqqis fl-inċidenza ta' avvenimenti avversi dermatoloġiċi ta' $\geq$ Grad 2 matul l-ewwel 12-il ġimgħa tat-trattament, meta mqabbel mal-immanigġjar dermatoloġiku standard użat fil-prattika klinika (38.6% vs. 76.5%, $p < 0.0001$). Barra minn hekk, kien hemm tnaqqis fl-avvenimenti avversi ta' $\geq$ Grad 2 li involvew l-ġilda tal-qorriegħa tar-ras fl-ewwel 12-il ġimgħa tat-trattament (8.6% vs. 29.4%) flimkien ma' inċidenza aktar baxxa ta' tnaqqis fid-doża (7.1% vs. 19.1%), ta' interruzzjonijiet (15.7% vs. 33.8%), u ta' twaqqif tat-trattament (1.4% vs. 4.4%) minhabba avvenimenti avversi dermatoloġiċi.

Disturbi fl-ġhajnejn

Disturbi fl-ġhajnejn, li jinkludi l-keratite (0.5%), sehhew f'9% tal-pazjenti trattati b'amivantamab wahdu. Reazzjonijiet avversi ohra rapportati jinkludu tkabbir tax-xagħar tal-ixfar tal-ġhajnejn, indeboliment viżiv u disturbi ohra tal-ġhajnejn. Il-każijiet kollha kienu ta' Grad 1-2.

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

Disturbi fl-ġhajnejn, li jinkludi l-keratite (2.6%), sehhew f'pazjenti trattati b'amivantamab flimkien ma' lazertinib. Reazzjonijiet avversi ohra rapportati jinkludu tkabbir tax-xagħar tal-ixfar tal-ġhajnejn, indeboliment viżiv, u disturbi ohra tal-ġhajnejn. 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.

Immunogenicità

Bħal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm il-potenzjal għal immunogenicità. Fi studji kliniċi ta' pazjenti b'kanċer lokalmment avanzat 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-medicina (ADA, anti-drug antibodies), ittestjaw pożittiv għal antikorpi emergenti mat-trattament kontra amivantamab. Ma kienx hemm evidenza ta' bidla fil-profil farmakokinetiku, t'effikaċja jew ta' sikurezza minhabba l-antikorpi t'antiamivantamab.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati.

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda doża massima ttolerata ma giet stabbilita fi studju kliniku li fih pazjenti rċeview 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-tossicità tkun tnaqqset jew irrizolviet.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antikorpi monoklonali u konjugati ta' antikorpi tal-medicina, 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' thassir 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 jharrax 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 qattielu u makrofagi, permezz ta' ċitotossicità 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-kumplement tat-trattament b'amivantamab.

Effikaċja klinika u sigurtà

NSCLC mhux trattat minn qabel b'mutazzjonijiet ta' thassir 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, multicentriku 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 avanzat 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' thassir 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' thassir ta' Exon 19 EGFR u/ew sostituzzjoni ta' Exon 21 L858R bl-użu tar-reazzjoni tal-katina polimerase (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 tossicità 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 ġimgħa waħda b'bidu f'ġimgħa 5. Lazertinib kien mogħti f'doża ta' 240 mg oralment darba kuljum. Osimertinib kien mogħti

f' doża ta' 80 mg oralment darba kuljum. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont it-tip ta' mutazzjoni EGFR (mutazzjoni ta' thassir ta' Exon 19 jew sostituzzjoni ta' Exon 21 L858R), razza (Asjatika jew mhux Asjatika), u storja ta' metastasi tal-mohħ (iva jew le).

Id-demografija fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda kienu b'bilanċjati 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-Onkologija 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-mohħ qabel; u 90% kellhom kanċer ta' Stadju IV fid-dijanjożi tal-bidu. Fir-rigward tal-istat ta' mutazzjoni EGFR, 60% kienu mutazzjonijiet ta' thassir ta' Exon 19 u 40% kienu mutazzjonijiet ta' sostituzzjonijiet ta' Exon 21 L858R.

Rybrevent flimkien ma' lazertinib uriet titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) b'assessjar BICR.

L-analiżi finali tal-OS uriet titjib statistikament sinifikanti fl-OS għal Rybrevent flimkien ma' lazertinib meta mqabbel ma' osimertinib (ara Tabella 10 u Figura 2).

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	173 (40%)	217 (51%)
Medjan, xhur (95% CI)	NE (42.9, NE)	36.7 (33.4, 41.0)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI); valur p	0.75 (0.61, 0.92); p=0.0048	
Rata ta' rispons oġġettiv (ORR, objective response rate) ^{a, b}		
ORR % (95% CI)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Dewmien tar-rispons (DOR, Duration of response) ^{a, b}		
Median, xhur (95% CI)	25.8 (20.3, 33.9)	18.1 (14.8, 20.1)

BICR = blinded independent central review, reviżjoni ċentrali indipendenti fil-ghama; CI = confidence interval, intervall ta' kunfidenza; NE = not estimable, ma jistax jiġi stmat.

Ir-riżultati ta' PFS huma minn data ta' meta waqfet tingabar id-data ta' 11 ta' Awwissu 2023 b'segwitu medjan ta' 22.0 xhur. Ir-riżultati ta' DOR u ORR, huma minn data ta' meta waqfet tingabar id-data ta' 13 ta' Mejju 2024 b'segwitu medjan ta' 31.3 xhur. Ir-riżultati ta' OS huma minn data ta' meta waqfet tingabar id-data tal-4 ta' Diċembru 2024 b'segwitu medjan ta' 37.8 xhur.

^a BICR b'RECIST v1.1.

^b Ibbażat fuq dawkl li rrispondew u li kienu kkonfermati.

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS f'pazjenti NSCLC li ma kinux ittrattati qabel b'assessjar BICR

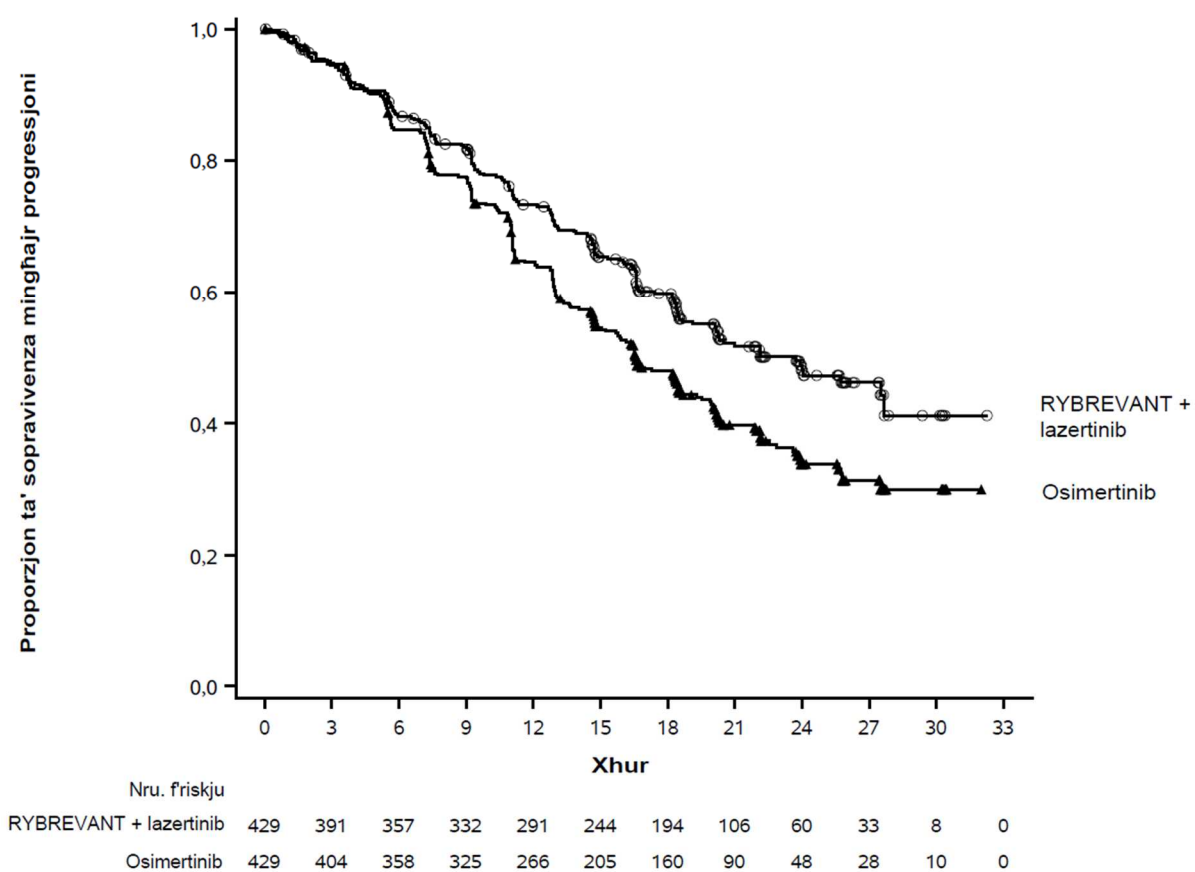
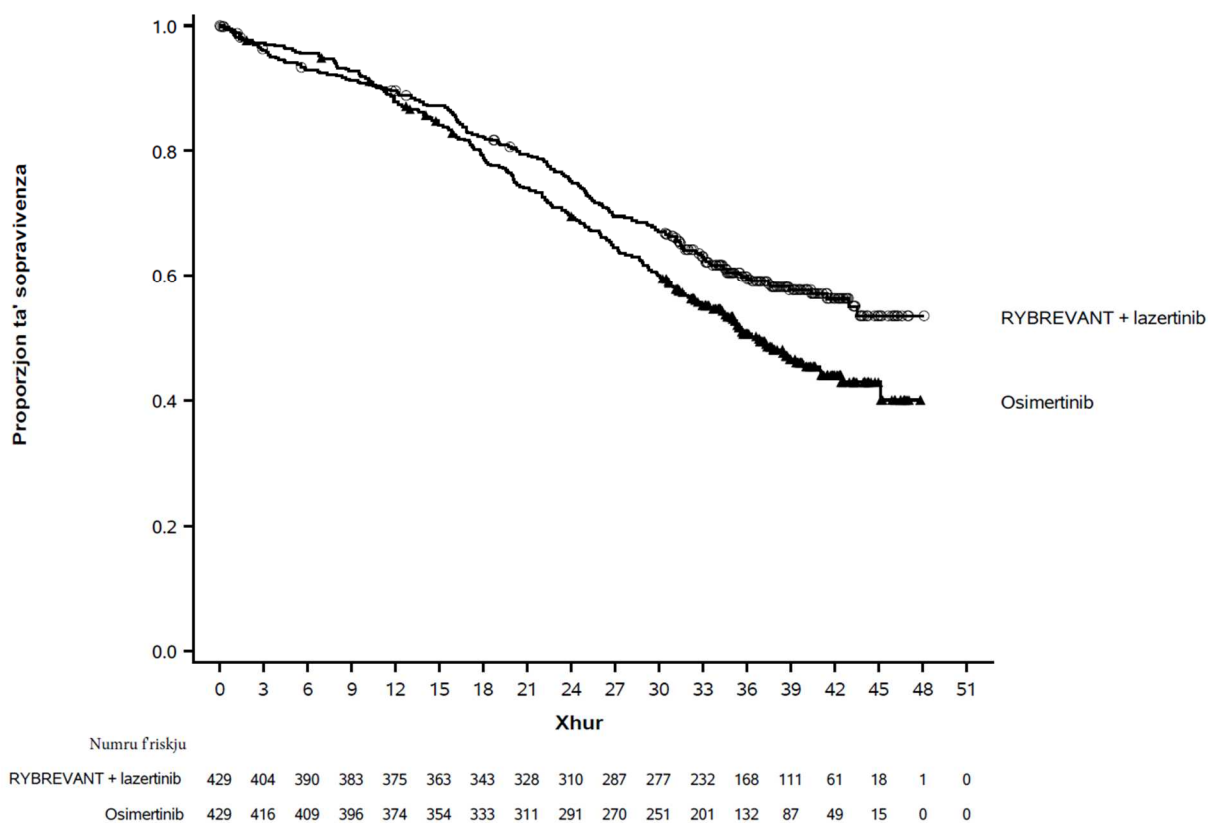


Figura 2: Kurva Kaplan-Meier ta' OS f'pazjenti NSCLC li ma kinux ittrattati qabel



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-riżultati 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)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Rispons komplut	64%	59%
DOR Intrakranjali		
Numru ta' dawg li rrispondew	140	144
Medjan, xhur (95% CI)	35.0 (20.4, NE)	25.1 (22.1, 31.2)

CI = intervall tal-kunfidenza

NE = ma jistax jiġi stmat

Ir-riżultati ta' ORR u DOR intrakranjali huma minn *data* ta' meta waqfet tingabar id-*data* tal-4 ta' Diċembru 2024 b'segwitu medjan ta' 37.8 xhur.

NSCLC trattat minn qabel b'mutazzjonijiet ta' thassir 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, multicentriku f'pazjenti b'NSCLC avanzat lokalment jew metastatiku b'mutazzjonijiet ta' thassir ta' EGFR Exon 19 jew sostituzzjonijiet ta' Exon 21 L858R (l-ittestjar għall-mutazzjonijiet seta' jsir fiż-żmien tad-dijanjożi tal-marda lokalment avanzata jew metastatika jew wara dan iż-żmien. L-ittestjar ma kellux bżonn jiġi ripetut fiż-żmien tad-dhul 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 generazzjoni. Total ta' 657 pazjent kienu randomizzati fl-istudju, li minnhom 263 rċewew carboplatin u pemetrexed (CP); u 131 li rċewew 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-koncentrazzjoni-hin 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, bi 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' Onkologija 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 uriet 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-hin tal-analiżi interim sekondarja għal OS, b'segwitu interim ta' bejn wiehded u ieħor 18.6 -il xahar għal Rybrevant-CP u bejn wiehded u ieħor 17.8 -il xahar għal CP, l-HR tal-OS 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 p ^b	0.73 (0.54, 0.99); p=0.0386	
Rata ta' rispons oġġettiv ^a		
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)
Pazienti b'DOR ≥ 6 xhur	31.9%	20.0%

CI = Intervall ta' kunfidenza

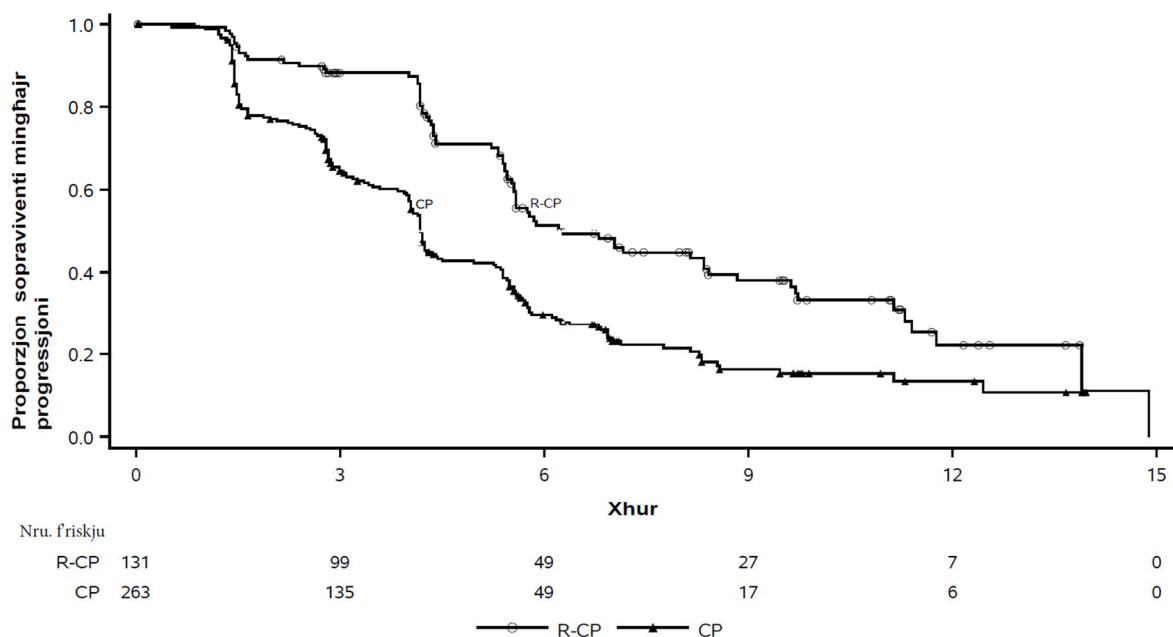
NE = ma jistax jiġi stmat

Ir-riżultati ta' PFS, DOR u ORR huma mill-cut-off tad-data tal-10 ta' Lulju 2023 meta twettqu l-ittestjar tal-ipoteżi u l-analizi finali għal dawn il-punti finali. Ir-riżultati ta' OS huma mill-cut-off tad-data tas-26 ta' April 2024 mill-analizi ta' OS interim sekondarja.

^a Assessjat bil-BICR

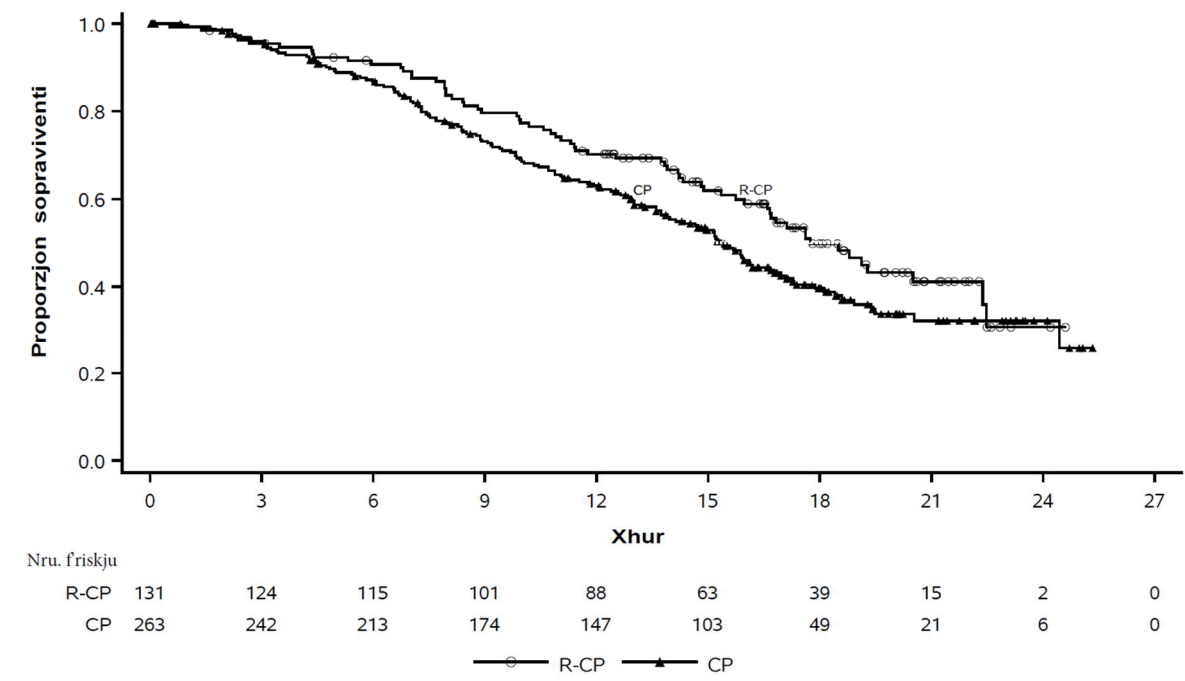
^b Il-valur p huwa kkumparat ma livell ta' sinifikanza b'żewġ naħat ta' 0.0142. Għalhekk ir-riżultati ta' OS mill-analizi interim sekondarja mhumiex sinifikanti.

Figura 3: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS f'pazjenti b'NSCLC ittrattati minn qabel b'assessjar BICR



Il-benefiċċju PFS ta' Rybrevant-CP meta mqabbel ma' CP kien konsistenti fis-sottogruppi analizzati definiti minn qabel kollha, inkluż l-etnicità, età, sess, passat ta' tipjip, u l-istat ta' metastasi fis-CNS fid-dhul fl-istudju.

Figura 4: Kurva Kaplan-Meier ta' OS f'pazjenti b'NSCLC ittrattati minn qabel



Data tal-effikaċja tal-metastasi intrakranjali

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

Kanċer tal-pulmun 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, multicentru li jikkumpara t-trattament b'Rybrevent flimkien ma' carboplatin u pemetrexed ma' kimoterapija waħdedha (carboplatin u pemetrexed) f'pazjenti b'NSCLC b'attivazzjoni tal-mutazzjonijiet Exon 20 ta' inseriment EGFR avanzat lokalment jew metastatiku, li qatt ma rċewew 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 eligibbli għall-partecipazzjoni ladarba kienu ttrattati b'mod definittiv, klinikament stabbli, asintomatiċi, u waqqfu t-trattament b'kortikosteroidi għal mill-inqas ġimgħtejn qabel ir-randomizzazzjoni.

Rybrevent 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-fergħa ta' carboplatin u

pemetrexed li kellhom progressjoni tal-marda kkonfermata kienu permessi li jaqsmu biex jirċievu monoterapija ta' Rybrevant.

Total ta' 308 individwi 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, b'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' Onkologija 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-dijanjozi tal-bidu.

Il-punt finali primarju għal PAPILLON kien PFS, kif assessjat minn BICR. Is-segwitu medjan kien ta' 14.9-il xahar (firxa: 0.3 sa 27.0).

Ir-riżultati tal-effikaċja huma muriġa fil-qosor f'Tabella 13.

Tabella 13: Riżultati tal-effikaċja f'PAPILLON

	Rybrevant + carboplatin+ pemetrexed (N=153)	carboplatin+ pemetrexed (N=155)
Sopravivenza minghajr 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 ogġettiv^{a, 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

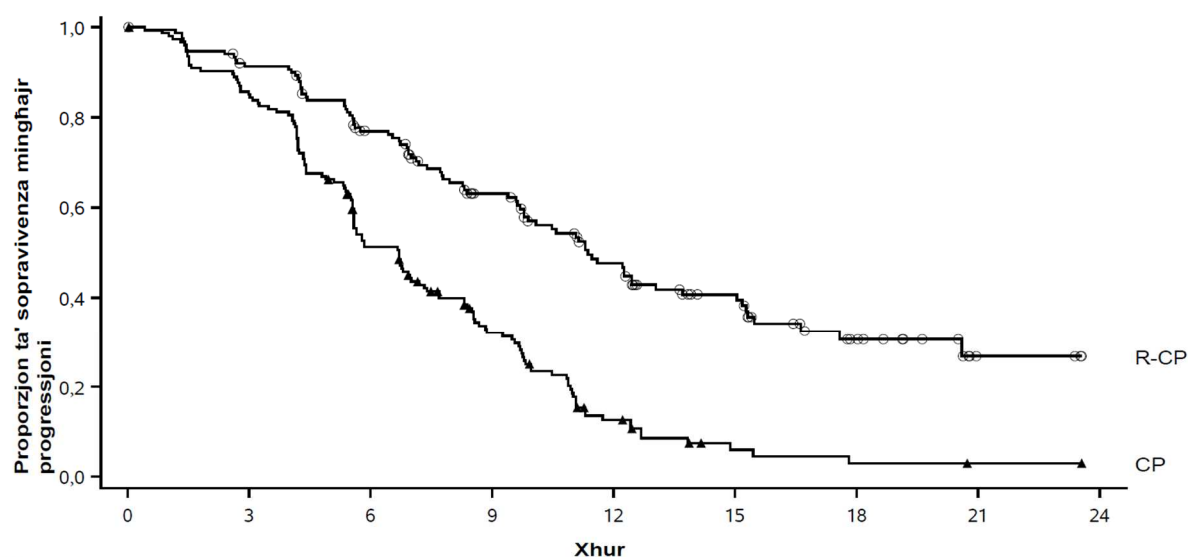
NE = ma jistax jiġi stmat

^a Revizjoni Ċentrali Indipendenti Blinded b'RECIST v1.1

^b Fuq bażi ta' stima Kaplan-Meier.

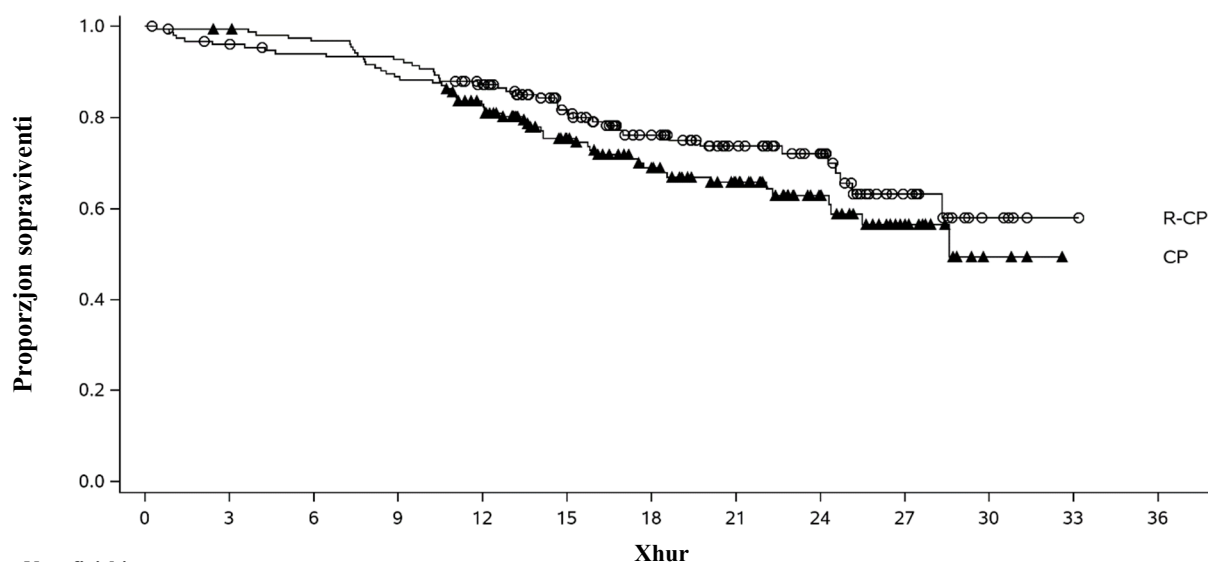
^c Fuq bażi tar-riżultati ta' OS aġġornat b'segwitu medjan ta' 20.9 xahar. L-analiżi ta' OS ma kinitx aġġustata għall-effetti potenzjalment imhawda tal-qsim min-naħa għall-ohra (78 [50.3%] pazjenti fuq il-fergħa ta' carboplatin + pemetrexed li rċewew trattament b'monoterapija ta' Rybrevant sussegwenti).

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



Il-benefiċċju ta' PFS ta' Rybrevant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed meta mqabbel ma' carboplatin u pemetrexed kien konsistenti fis-sottogruppi definiti minn qabel tal-metastasi tal-moħħ fid-dhul 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 b'NSCLC li qabel ma kinux ittrattati



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

CHRYSLIS huwa studju multicentriku, 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 għet 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 ipprograssa

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' ttestjar 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 hndan l-aħħar sentejn ma kinux elegibbli għall-istudju/Rybrevant kien amministrat għol-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 ġimgħatejn 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 response) 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 Azjatiċi u 37% kienu Bojod. L-għadd medjan ta' terapija li nġhataw 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 metastazi 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-rizultati t'effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 14.

Tabella 14: Rizultati t'Effikaċja fi CHRYSALIS

	Stima tal-Investigatur (N=114)
Rata ta' rispons globali^{a,b} (95% CI)	37% (28%, 46%)
Rispons komplut	0%
Rispons parzjali	37%
Tul tar-rispons	
Medjan ^c (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-rizultati tar-rata ta' rispons globali u t-tul tar-rispons bi stima tal-investigatur kienu konsistenti ma' daww 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 rizultati 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 ($AUC_{1 \text{ ġimgħa}}$) tiżdid proporzjonalment fuq firxa dożali minn 350 sa 1 750 mg.

Fuq bażi ta' simulazzjonijiet mill-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni, $AUC_{1 \text{ week}}$ kien bejn wieħed u ieħor 2.8 drabi oġġla wara l-ħames doża għall-iskeda ta' doži ta' ġimagħtejn u 2.6 drabi oġġla wara r-raba' doża għall-iskeda ta' doži ta' 3 ġimgħat. Il-konċentrazzjonijiet fl-istat fiss ta' amivantamab intlaħqu sa Ġimgħa 13 kemm għall-iskeda ta' doži 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-ġhoti 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 ($60 \leq \text{tneħħija ta' kreatinina (CrCl)}$ Creatinine Clearance $< 90 \text{ mL/min}$), moderat ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$), jew sever ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ mL/min}$). Id-*data* f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi hija limitata ($n=1$), iżda m'hemmx evidenza li tissuggerixxi li aġġustament tad-doża huwa meħtieġ f'dawn il-pazjenti. L-effett ta' marda tal-kliewi fl-aħħar stadju ($\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$) 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 mhumix 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 $\leq \text{ULN}$ u AST $> \text{ULN}$) jew ($\text{ULN} < \text{bilirubina totali} \leq 1.5 \times \text{ULN}$)] jew moderat ($1.5 \times \text{ULN} < \text{bilirubina totali} \leq 3 \times \text{ULN}$ u kwalunkwe AST). Id-*data* f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied hija limitata ($n=1$), iżda m'hemmx evidenza li tissuggerixxi 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 mistharrġa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

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

Karċinoġenicità u mutaġenicità

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 mhumex applikabbli għal farmaċewtiċi bijoloġiċi peress li proteini kbar ma jistgħux jiddifjużjaw goċ-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-mekkanizmu t'azzjoni, amivantamab jista' jikkaguna 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, jikkaguna telf embriju-fetali waqt stadji diversi ta' ġestazzjoni (permezz ta' effetti fuq l-iżvilupp tas-sekonda), jikkaguna anomaliji tal-iżvilupp f'organi multipli jew mewt bikrija f'feti sovravvienti. Hekk ukoll, l-inattivazzjoni ta' MET jew il-ligand fattur tal-iżvilupp epatoċita (HGF, hematopoietic growth factor) tiegħu kien ta' dannu li jista' jikkaguna l-mewt għall-embrijun minhabba d-difetti severi fl-iżvilupp tas-sekonda, u feti wrew difetti fl-iżvilupp muskolari f'organi multipli. Huwa magħruf li l-IgG1 umana taqsa l-barriera tas-sekonda u amivantamab għandu l-potenzjal li jiġi trasmess mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) disodium salt dihydrate
L-Histidine
L-Histidine hydrochloride monohydrate
L-Methionine
Polysorbate 80 (E433)
Sukrożju
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett 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' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fil-frigġ (2°C sa 8°C).
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwazzjoni 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'sigill 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 iehor

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' doži, pazjenti < 80 kg jirċievu 1 050 mg u għal pazjenti ≥ 80 kg, 1 400 mg darba fil-ġimgħa għal total ta' 4 doži, imbagħad kull ġimagħtejn b'bidu f'Ġimgħa 5.
- Għal kull 3 ġimgħat ta' doži, pazjenti < 80 kg jirċievu 1 400 mg darba fil-ġimgħa għal total ta' 4 doži, 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 doži, 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' glukozju 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 židu 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-ġhoti. 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 f'it ma proteini, li hu sterili, mhux piroġeniku fil-pajp. Is-settijiet tal-ġhoti jridu jkunu magħmulin jew minn polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP, jew PE.
- Is-sett tal-ġhoti 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.
- Minhabba l-frekwenza ta' IRRs fl-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-infużjoni 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rybrevant 1 600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
Rybrevant 2 240 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
Rybrevant 2 400 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
Rybrevant 3 520 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Rybrevant 1 600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
mL wiehed ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 160 mg amivantamab.
Kunnett wiehed ta' 10 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 1 600 mg amivantamab.

Rybrevant 2 240 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
mL wiehed ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 160 mg amivantamab.
Kunnett wiehed ta' 14 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 2 240 mg amivantamab.

Rybrevant 2 400 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
mL wiehed ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 160 mg amivantamab.
Kunnett wiehed ta' 15 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 2 400 mg amivantamab

Rybrevant 3 520 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
mL wiehed ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 160 mg amivantamab.
Kunnett wiehed ta' 22 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 3 520 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-Hemster Ċiniż, [CHO, Chinese Hamster Ovary] bl-użu ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf:
mL wiehed ta' soluzzjoni fih 0.6 mg ta' polysorbate 80.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.
Is-soluzzjoni hija mingħajr kulur għal safranija ċara.

4. TAGHRIF 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 avanzat mhux mikroċitoma (NSCLC, non-small cell lung cancer) b'mutazzjonijiet ta' thassir ta' EGFR Exon 19 jew ta' sostituzzjoni ta' Exon 21 L858R.

- flimkien ma' carboplatin u pemetrexed għat-trattament ta' pazjenti adulti b'NSCLC avvanzat b'mutazzjonijiet ta' thassir 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 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 ivalidat. 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 minhabba 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 isehhu.

Għal pazjenti li attwalment ikunu qed jirċievu formulazzjoni ġol-vini ta' amivantamab, il-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant tista' tintuża bħala alternattiva għall-formulazzjoni ġol-vini ta' amivantamab b'bidu mid-doża skedata li jmiss.

Għal pazjenti li attwalment ikunu qed jirċievu formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant bi skeda ta' doża kull ġimagħtejn, tista' tintuża skeda ta' doża kull 4 ġimgħat bħala alternattiva b'bidu mid-doża skedata li jmiss.

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 jstgħu jittiehdu fl-istess waqt").

Formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib jew bħala monoterapija

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 (doża kull 4 ġimgħat) u Tabella 2 (doża kull ġimagħtejn).

Tabella 1: Dożaġġ rakkomandat tal-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib jew bħala monoterapija (Doża kull 4 ġimgħat)

Piż tal-ġisem fil-linja bażi*	Doża rakkomandata	Skeda ta' dożaġġ
Inqas minn 80 kg	1 600 mg	• Kull ġimgħa (total ta' 4 doži) minn Ġimgħat 1 sa 4
	3 520 mg	• Kull 4 ġimgħat b'bidu f'Ġimgħa 5 'il quddiem
Aktar minn jew uguali għal 80 kg	2 240 mg	• Kull ġimgħa (total ta' 4 doži) minn Ġimgħat 1 sa 4
	4 640 mg	• Kull 4 ġimgħat b'bidu f'Ġimgħa 5 'il quddiem

* Mhux meħtieġa aġġustamenti fid-doża għal bidliet fil-piż tal-ġisem sussegwenti.

Tabella 2: Dożaġġ rakkomandat tal-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib jew bhala monoterapija (Doża kull ġimagħtejn)

Piż tal-ġisem fil-linja bażi*	Doża rakkomandata	Skeda ta' dożaġġ
Inqas minn 80 kg	1 600 mg	- Kull ġimgha (total ta' 4 doži) minn Ġimghat 1 sa 4 - Kull ġimagħtejn b'bidu f'Ġimgha 5 'il quddiem
Aktar minn jew uguali għal 80 kg	2 240 mg	- Kull ġimgha (total ta' 4 doži) minn Ġimghat 1 sa 4 - Kull ġimagħtejn b'bidu f'Ġimgha 5 'il quddiem

* Mhux meħtieġa aġġustamenti fid-doża għal bidliet fil-piż tal-ġisem sussegwenti.

Meta jingħata flimkien ma' lazertinib, huwa rakkomandat li tingħata l-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant fi kwalunkwe hin 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.

Formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed

Id-dożaġġi rakkomandati tal-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant meta użat flimkien ma' carboplatin u pemetrexed, fuq bażi tal-piż tal-ġisem fil-linja bażi, huma pprovduti f'Tabella 3.

Tabella 3: Dożaġġ rakkomandat tal-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed (Doża kull 3 ġimghat)

Piż tal-ġisem fil-linja bażi*	Doża rakkomandata	Skeda ta' dożaġġ
Inqas minn 80 kg	1 600 mg	L-ewwel doża f'Ġimgha 1 Jum 1
	2 400 mg	- Kull ġimgha (total ta' 3 doži) minn Ġimghat 2 sa 4 - Kull 3 ġimghat b'bidu f'Ġimgha 7 'il quddiem
Aktar minn jew uguali għal 80 kg	2 240 mg	L-ewwel doża f'Ġimgha 1 Jum 1
	3 360 mg	- Kull ġimgha (total ta' 3 doži) minn Ġimghat 2 sa 4 - Kull 3 ġimghat b'bidu f'Ġimgha 7 'il quddiem

* Mhux meħtieġa aġġustamenti fid-doża għal bidliet fil-piż tal-ġisem sussegwenti.

Meta tintuża flimkien ma' carboplatin u pemetrexed, il-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant għandha tingħata wara carboplatin u pemetrexed fl-ordni li ġejja: pemetrexed, carboplatin u mbagħad Rybrevant. Ara sezzjoni 5.1 u l-informazzjoni ta' preskrizzjoni tal-manifattur għal istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ għal carboplatin u pemetrexed.

Tul ta' trattament

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

Doża li ma ttehditx

Doża kull 4 ġimghat jew kull ġimagħtejn: Jekk tinqabeż doża tal-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant bejn Ġimghat 1 sa 4, għandha tiġi amministrata fi żmien 24 siegħa. Jekk tinqabeż doża tal-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant minn Ġimgha 5 'il quddiem, għandha tiġi amministrata fi żmien 7 ijiem.

Doża kull 3 ġimghat: Jekk tinqabeż doża tal-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant bejn Ġimghat 1 sa 3, għandha tiġi amministrata fi żmien 24 siegħa. Jekk tinqabeż doża tal-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant minn Ġimgha 4 'il quddiem, għandha tiġi amministrata fi żmien 7 ijiem.

Jekk id-doża maqbuża ma tiġix amministrata skont din il-gwida, id-doża maqbuża m'għandhiex tiġi amministrata u d-doża li jmiss għandha tittiehed skont l-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Modifiki fid-doża

Id-dożaġġ għandu jiġi interrott minhabba 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, erga' 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 4. Ara wkoll modifikazzjonijiet dożali speċifiċi għal reazzjonijiet avversi speċifiċi taħt Tabella 4.

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 4: 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	1 050 mg	
2 400 mg	1 600 mg	1 050 mg	
3 360 mg	2 240 mg	1 600 mg	
3 520 mg	2 400 mg	1 600 mg	
4 640 mg	3 360 mg	2 240 mg	

* Doża li fiha sehhet 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 hin rakkomandati"). L-injezzjonijiet għandhom jitwaqqfu mal-ewwel sinjal ta' reazzjonijiet relatati mal-amministrazzjoni. Prodotti mediċinali ta' sostenn addizzjonali (p.e. glukokortikoidi, antistamini, antipiretiċi u antiemetiċi addizzjonali) għandhom jiġu amministrati kif klinikament indikat (ara sezzjoni 4.4).

- Grad 1-3 (hafif-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 5)).
- Grad 3 Rikorrenti jew Grad 4 (theddida għal hajja): Waqqaf Rybrevant għalkollox.

Avvenimenti venuzi tromboemboliċi (VTE, venous thromboembolic) b'użu fl-istess hin 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

Terapija profilattika b'antibijotiċi orali u topiċi hija rakkomandata biex tnaqqas ir-riskju u s-severità ta' reazzjonijiet tal-ġilda u tad-dwiefer f'pazjenti li jirċievu Rybrevant. Preparazzjoni kosmetika li tagħmel il-ġilda inqas xotta mhux komedoġenika (formulazzjonijiet ibbażati fuq is-ceramide jew formulazzjonijiet oħra li jipprovdu idratazzjoni tal-ġilda fit-tul u jeskludu aġenti li jnixxfu l-ġilda huma preferuti) fuq il-wiċċ u l-ġisem kollu (hlief il-ġilda tal-qorriegħa tar-ras) u soluzzjoni ta'

chlorhexidine biex taħsel l-idejn u s-saqajn hija wkoll rakkomandata. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jillimitaw l-esponiment għax-xemx waqt u għal xahrejn wara terapija b'Rybrevant. 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 kif indikat klinikament, u jekk ma jkunx hemm titjib wara ġimagħtejn, tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata għal raxx ta' Grad 2 persistenti (ara Tabella 4). Jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjoni tal-ġilda ta' Grad 3 jew reazzjoni tad-dwiefer, għandha tinbeda kura ta' sostenn kif indikat klinikament, 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 $\leq$ Grad 2, il-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant għandha titkompla b'doża mnaqqsas. 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 jittiehdu fl-istess waqt

Qabel id-doża tal-bidu (Ġimgħa 1, Jum 1), antistamini, antipiretiċi, u glukokortikoidi għandhom jiġu amministrati biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet relatati mal-amministrazzjoni (ara Tabella 5). Għal doži sussegwenti, antistamini u antipiretiċi huma meħtieġa biex jibqgħu jiġu amministrati. Glukokortikoidi għandhom jerġgħu jinbdew mill-ġdid ukoll wara interruzzjonijiet tad-doża mtawla. Antiemetiċi għandhom jiġu amministrati jekk meħtieġa.

Tabella 5: Skeda tad-dożaġġ tal-mediċini li jingħataw qabel

Medikazzjoni li tingħata qabel	Doża	Mnejn jingħata	Perjodu rakkomandat tad-doża qabel l-ghoti 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
Glukokortikoidi †	Dexamethasone (20 mg) jew ekwivalenti	Ġol-vina	45 sa 60 minuta
		Orali	Tal-inqas 60 minuta
Glukokortikoidi ‡	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 doži 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 jinbada, 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 hafif 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 jinbada, 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-doži 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 wġiħ. Fl-avveniment li l-uġiħ ma jitnaqqasx meta r-rata tal-għoti titwaqqaf temporanjament jew tingħata iktar bil-mod, jista' jiġi magħżul it-tieni sit tal-injezzjoni fin-naha 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 shiha tkun ġiet mogħtija minn ős-sett tal-infużjoni. Soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) tista' tingħata biex tifflassja l-prodott mediċinali li jkun baqa' minn ȡol-linja.

Tinjetta ȡo tatù jew ȡikatriċi jew erjas fejn il-ȡilda tkun ħamra, mbengħla, sensitтива, 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-ȡilda ta' Rybrevant (ara sezzjoni 4.8)

Qabel l-injezzjoni inizjali (ȡimġha 1 Jum 1), antiistamini, antipiretiċi, u glukokortikoidi għandhom jiġu amministrati biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet marbuta mal-amministrazzjoni. Għal doži 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 għandhom 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., pnemonite) ġew rapportati f'pazjenti ttrattati b'amivantamab, inkluż avvenimenti fatali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati għal sintomi indikattivi għal ILD/pnemonite (eż. dispnea, sogħla, deni). Jekk jiżviluppaw sintomi, it-trattament b'Rybrevant għandu jitwaqqaf sakemm isir l-istharriġ ta' dawn is-sintomi. ILD suspettat jew reazzjonijiet avversi bħal ILD għandhom jiġu evalwati u trattament adattat għandu jiġi mibdi kif mehtieg. Rybrevant għandu jitwaqqaf għalkollox f'pazjenti b'ILD ikkonfermata jew reazzjonijiet avversi bħal ILD (ara sezzjoni 4.2).

Avvenimenti tromboemboliċi venuzi (VTE, venous thromboembolic) bl-użu fl-istess hin 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 jahdem 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. Għal avvenimenti VTE assoċjati ma' instabilità klinika, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm il-pazjent ikun klinikament stabbli. Wara dan, iż-żewġ mediċini jistgħu jergħu 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, ġilda xotta, u ulċeri tal-ġilda sehhew f'pazjenti ttrattati b'amivantamab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jirristringu l-esponiment għax-xemx għal xahrejn wara terapija b'Rybrevant. Ilbies protettivi u l-użu ta' sunscreen bi spettu wiesa' ta' UVA/UVB huwa rakkomandat. Huwa rakkomandat approwċ profilattiku għall-prevenzjoni tar-raxx. Dan jinkludi terapija profilattika, meta jinbeda t-trattament, 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. Hija rakkomandata preparazzjoni kosmetika li tagħmel il-ġilda inqas xotta mhux komedogenika (formulazzjonijiet ibbażati fuq is-ceramide jew formulazzjonijiet oħra li jipprovdu idratazzjoni tal-ġilda fit-tul u jeskludu aġenti li jnixxfu l-ġilda huma preferuti) fuq il-wieċ 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 għal kemm idum it-trattament.

Preskrizzjonijiet għal antibijotiċi topiċi u/jew orali u kortikosteroidi topiċi huma rakkomandati li jkunu disponibbli fil-hin tad-dożaġġ tal-bidu biex jimminimizzaw kwalunkwe dewmien fl-immanigġjar reattiv jew jiżviluppaw raxx minkejja t-trattament profilattiku. Jekk jiżviluppaw reazzjonijiet tal-ġilda, kura ta' support, kortikosteroidi 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 steroidi

orali għandhom jingħataw ukoll. Pazjenti li jipprezentaw b'raxx sever li għandu dehra jew firxa atipika jew ma jurix titjib fi żmien ġimagħtejn għandhom jiġu riferuti minnufih għand dermatologista. 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 jipprezentaw b'sintomi fl-għajnejn li jmorru għall-aġar għandhom minnufih jiġu riferuti lil oftalmologista u għandhom iwaqqfu l-użu ta' lenti jiet tal-kuntatt sakemm is-sintomi jiġu evalwati. Għal modifikazzjonijiet fid-doża għal disturbi 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 "hies 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, 8.4 mg għal kull kunjett ta' 14 mL, 9 mg għal kull kunjett ta' 15 mL, jew 13.2 mg għal kull kunjett ta' 22 mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Bħala antikorp monoklonali ta' IgG1, mhux probabbli li l-eliminazzjoni mill-kliwi u l-metabolizmu permezz ta' enzimi tal-fwied ta' amivantamab intatt jkun modi ewlenin ta' eliminazzjoni. Għalhekk, varjazzjonijiet fl-enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina mhux mistennja li jaffettwaw l-eliminazzjoni ta' amivantamab. Minhabba l-affinità għolja ta' epitop uniku fuq EGFR u MET, amivantamab mhux antiċipat li jibdel enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina.

Vaċċini

L-ebda data kliniku mhu disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' tilqim f'pazjenti li hađu amivantamab. Evita l-użu ta' vaċċini haġjin jew haġjin u attenwati waqt li l-pazjenti jkun qed jieħdu amivantamab.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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-ghoti ta' molekuli impedituri ta' EGFR u MET f'annimali tqal irriżulta f'incidenza oghla 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' jikkawża 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).

Treddigh

Mhux magħruf jekk amivantamab jiġi eliminat fil-halib tal-bniedem. IgGs umani huma magħruġin li jiġu eliminati waqt l-ewwel jiem wara t-twelid, li jonqsu għal konċentrazzjonijiet iżgħar ftit wara. Riskju għat-tarbija mredgħa 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 mredgħa. Trid

tittiehed deċiżjoni jekk it-treddiġ għandux jiekaf jew tieqaf/tastjeni mit-terapija b'amivantamab b'konsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddiġ 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-hila biex issuq u thaddem magni

Rybrevent jista' jkollu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.8 (p.e., stordament, gheja, indeboliment viżiv). Jekk pazjenti jesperjenzaw sintomi marbuta mat-trattament, li jinkludu reazzjonijiet avversi marbuta mal-vista, effetti li jaffettwaw il-hila ta' konċentrazzjoni u biex jaġixxu, huwa rakkomandat li ma jsuqux jew jużaw iġenji sakemm l-effett ibatti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Rybrevent bhala monoterapija

Fis-sett ta' data tal-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevent bhala 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%), gheja (26%), stomatite (24%), nawsea (23%), u stitikezza (23%). Reazzjonijiet avversi serji jinkludu ILD (1.3%), IRR (1.1%), u raxx (1.1%). Tlieta fil-mija tal-pazjenti waqfu Rybrevent minhabba 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 6 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina li sehhew f'pazjenti li rċevew Rybrevent bhala monoterapija.

Id-data tirrifletti l-esponiment għall-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevent 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 taht 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 tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Fi hdan kull raggruppament ta' frekwenzi, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati skont l-ordni tal-aktar serji jiġu l-ewwel.

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti li qed jirċievu Rybrevent bhala monoterapija (N=380)

Sistema tal-klassifika tal-organi Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza	Kull Grad (%)	Grad 3-4 (%)
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
Ipoalbuminemija* (ara sezzjoni 5.1)	Komuni ħafna	31	2 [†]
Tnaqqis fl-aptit		16	0.5 [†]
Ipokalcemija		10	0.3 [†]
Ipokalemija	Komuni	9	2
Ipomagneżemija		8	0

Disturbi fis-sistema nervuża			
Sturdament*	Komuni hafna	13	0.3†
Disturbi fl-ghajnejn			
Impediment viżiv*	Komuni	3	0
Tkabbir fix-xagħar tal-ixfar tal-ghajnejn*		1	0
Disturbi oħra tal-ghajnejn*		6	0
Keratite	Mhux komuni	0.5	0
Uveite		0.3	0
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			
Mard interstizzjali tal-pulmun*	Komuni	3	0.5†
Disturbi gastrointestinali			
Dijarea	Komuni hafna	11	2†
Stomatite*		24	0.5†
Nawsea		23	0.5†
Stitikezza		23	0
Remettar		12	0.5†
Ugigh addominali*	Komuni	9	0.8†
Murliti		3.7	0
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Żieda fl-alanine aminotransferase	Komuni hafna	15	2
Żieda fl-aspartate aminotransferase		13	1
Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm		12	0.5†
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta’ taht il-ġilda			
Raxx*	Komuni hafna	76	3†
Tossiċità tad-dwiefer*		47	2†
Ġilda xotta*		19	0
Hakk		18	0
Ulċeri tal-ġilda	Mhux komuni	0.8	0
Nekroliżi epidermali tossika		0.3	0.3†
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Mijaġġa	Komuni hafna	11	0.3†
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata			
Edema*	Komuni hafna	26	0.8†
Gheja*		26	0.8†
Deni		11	0
Ferriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura			
Reazzjoni relatata mal-infużjoni	Komuni hafna	67	2

* Termini miġburin

† Avvenimenti ta' grad 3 biss

Rybrevant flimkien ma' lazertinib

Kollox ma' kollox, il-profil ta' sigurtà tal-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà stabbilit tal-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant, b'incidenza iktar baxxa ta' reazzjonijiet relatati mal-amministrazzjoni u VTEs osservati bil-formulazzjoni taht il-ġilda meta mqabbla mal-formulazzjoni ġol-vini.

Fis-sett ta' data ta' Rybrevant (il-formulazzjonijiet ġol-vini jew taht il-ġilda) flimkien ma' lazertinib (N=829), l-iktar reazzjonijiet avversi frekwenti ta' kwalunkwe grad ($\geq 20\%$ tal-pazjenti) kienu raxx (87%), tossiċitad-dwiefer (68%), ipoalbuminaemija (49%), epatotossiċità (43%), stomatite (43%), edema (42%), gheja kbira (34%), paraestesija (29%), dijarea (26%), stitikezza (25%), ġilda xotta (25%), nawsea (24%), hakk (24%), u tnaqqis fl-aptit (23%).

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

Reazzjonijiet avversi serji ġew irrappurtati f' 14% tal-pazjenti li rċew il-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib, inkluż ILD (4.2%), VTE (2.2%), epatotossicità (2.2%), u għeja kbira (1.5%). Sebgha fil-mija tal-pazjenti waqqfu għalkollox il-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant minhabba reazzjonijiet avversi. F' pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib, ir-reazzjonijiet avversi l-akar frekwenti ta' kwalunkew grad ($\geq 1\%$ tal-pazjenti) li wasslu għal twaqqif għalkollox tal-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant kienu ILD (3.7%), raxx (1.2%), u tossicità tad-dwiefer (1.0%).

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 7.

Id-data dwar is-sigurtà ta' hawn taħt tirrifletti esponiment għal Rybrevant (il-formulazzjoni ġol-vini jew taħt il-ġilda) flimkien ma' lazertinib f' 829 pazjent b' NSCLC avvanzat lokament jew metastatiku, inkluż 421 pazjent f' MARIPOSA, 202 pazjent f' PALOMA-2 koorti 1, 5 u 6, u 206 pazjenti fil-fergħa ta' taħt il-ġilda ta' PALOMA-3. Il-pazjenti rċew Rybrevant (il-formulazzjoni ġol-vini jew taħt il-ġilda) sal-progressjoni tal-marda jew tossicità mhux aċċettabbli. Id-dewmien ta' trattament medjan b' amivantamab kollox ma' kollox għaż-żewġ formulazzjonijiet ġol-vini u taħt il-ġilda kien ta' 9.1 xhur (firxa: 0.1 sa 31.4 xhur). Id-dewmien medjan tat-trattament għall-formulazzjoni taħt il-ġilda kien ta' 6.1 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 ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari ħafna ($< 1/10000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi għal Rybrevant (il-formulazzjoni ġol-vini jew taħt il-ġilda) meta jingħata flimkien ma' lazertinib (N=829)

Sistema tal-klassifika tal-organi Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza	Kwalunkwe grad (%)	Grad 3-4 (%)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Ipoalbuminemija*	Komuni ħafna	49	4.6
Tnaqqis fl-aptit		23	0.7
Ipokalcēmija		18	1.1
Ipokalemija		12	2.7
Ipomanjeżemija	Komuni	6	0
Disturbi fis-sistema nervuża			
Paraesteżija*, a	Komuni ħafna	29	1.2
Sturdament*		12	0
Disturbi fl-għajnejn			
Disturbi oħra tal-għajnejn*	Komuni ħafna	19	0.5
Indeboliment viżiv*	Komuni	3.6	0
Keratite		1.9	0.2
Tkabbir tax-xagħar tal-ixfar tal-għajnejn*		1.8	0
Disturbi vaskulari			
Tromboemboliżmu venuż			
Amivantamab ġol-vini*, b	Komuni ħafna	37	11
Amivantamab taħt il-ġilda*, c	Komuni ħafna	11	0.7
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
Marda interstizjali tal-pulmun*	Komuni	3.6	1.7
Disturbi gastro-intestinali			
Stomatite*	Komuni ħafna	43	2.2
Dijarea		26	1.8
Stitikezza		25	0
Nawsea		24	0.7

Rimettar		15	0.5
Ugħigh addominali*	Komuni	9	0.1
Murliti		8	0.1
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Epatotossicità*	Komuni ħafna	43	7
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
Raxx*	Komuni ħafna	87	22
Tossicità tad-dwiefer*		68	8
Ġilda xotta*		25	0.7
Ħakk		24	0.4
Ulċeri tal-ġilda	Komuni	3.7	0.5
Sindrome ta' eritrodisesteżja palmari-plantari		3.5	0.1
Urtikarja		1.6	0
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Mijalgja	Komuni ħafna	15	0.5
Spazmi fil-muskoli		13	0.4
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Edema*	Komuni ħafna	42	2.4
Għeja kbira*		34	3.4
Deni		11	0
Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ^{*, c, d}	Komuni	6	0
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni/amministrazzjoni			
Amivantamab ġol-vini ^{b, e}	Komuni ħafna	63	6
Amivantamab taħt il-ġilda ^{c, f}	Komuni ħafna	14	0.5

* Termini miġburin.

^a Applikabbli biss għal lazertinib.

^b Il-frekwenza hija bbażata biss fuq l-istudji ta' amivantamab ġol-vini (MARIPOSA [N=421]).

^c Il-frekwenza hija bbażata biss fuq l-istudji ta' amivantamab taht il-ġilda (PALOMA-2 koorti 1 u 6 [N=125], koorti 5 [N=77] u PALOMA-3 fergħa ta' taht il-ġilda [N=206]).

^d Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni huma sinjali u sintomi lokali assoċjati mal-mod ta' amministrazzjoni taht il-ġilda.

^e Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma sinjali u sintomi sistemici assoċjati mal-infużjoni ta' amivantamab ġol-vini.

^f Reazzjonijiet relatati mal-amministrazzjoni huma sinjali u sintomi sistemici assoċjati mal-amministrazzjoni ta' amivantamab taht il-ġilda.

Rybrewant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed

Fis-sett tad-*data* ta' Rybrewant (formulazzjonijiet ġol-vini jew taht il-ġilda) flimkien ma' carboplatin u pemetrexed (N=444), l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ta' kwalunkwe grad ($\geq 20\%$ tal-pazjenti) kienu raxx (83%), tossicità tad-dwiefer (57%), newtopenija (56%), għeja (46%), nawsea (44%), stomatite (42%), edema (41%), tromboċitopenija (40%), stitikezza (39%), ipoalbuminemia (36%), tnaqqis t'aptit (32%), žieda fl-alanine aminotransferase (28%), žieda fl-aspartate aminotransferase (24%), u rimettar (23%).

Reazzjonijiet avversi serji ġew irrappurtati fi 19% tal-pazjenti li rċewew il-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrewant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed, inkluż rimettar (2.8%), ILD (2.8%), nawsea (2.1%), għeja (2.1%), VTE (2.1%), newtopenija (2.1%), dijarea (1.4%), u ipokalcemija (1.4%). 6% tal-pazjenti waqqfu l-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrewant minħabba reazzjonijiet avversi. F'pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrewant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed, t-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ta' kwalunkwe grad ($\geq 1\%$ tal-pazjenti) li wasslu għat-twaqqif tal-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrewant kienu ILD (2.8%) u raxx (1.4%).

Elenku tabellat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi għal Rybrewant (jew formulazzjoni ġol-vini jew taht il-ġilda) meta ngħata flimkien ma' carboplatin u pemetrexed huma miġbura fil-qosor f'Tabella 8.

Id-*data* tas-sigurtà hawn taht tirrifletti l-esponiment għal Rybrewant (jew formulazzjoni ġol-vini jew taht il-ġilda) flimkien ma' carboplatin u pemetrexed f'444 pazjent b'NSCLC lokalment avanzat jew

metastatiku, inklużi 151 pazjent f'PAPILLON, 130 pazjent f'MARIPOSA-2, 20 pazjent fi CHRYSALIS, u 143 pazjent f'PALOMA 2 koorti 2 u 3b. Il-pazjenti rċewew Rybrevant (jew formulazzjoni ġol-vini jew taht il-ġilda) sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. It-tul medjan tat-trattament b'amivantamab b'mod ġenerali kemm għall-formulazzjonijiet ġol-vini kif ukoll dawk ta' taht il-ġilda kien ta' 7.4 xhur (firxa: 0.0 sa 28.1 xahar). It-tul medjan tat-trattament għall-formulazzjoni ta' taht il-ġilda kien ta' 6.9 xhur (firxa: 0.0 sa 15.4-il xahar) filwaqt li t-tul medjan tat-trattament għall-formulazzjoni ġol-vini kien ta' 7.7 xhur (firxa: 0.0 sa 28.1 xahar).

Reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma elenkati taht skont il-kategorija tal-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma mfissra kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 8: Reazzjonijiet avversi għal Rybrevant (il-formulazzjoni ġol-vini jew taht il-ġilda) meta jingħata flimkien ma' carboplatin u pemetrexed (N=444)

Sistema tal-klassifika tal-organi Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza	Kwalunkwe grad (%)	Grad 3-4 (%)
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika			
Newtrogenija	Komuni ħafna	56	36
Tromboċitopenija		40	13
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Ipoalbuminemija*	Komuni ħafna	36	5
Tnaqqis fl-aptit		32	1.1
Ipokalemija		19	7
Ipokalċemija		14	2.0
Ipomanjeżemija		11	1.8
Disturbi fis-sistema nervuża			
Sturdament*	Komuni ħafna	10	0.5
Disturbi fl-ġhajnejn			
Disturbi oħra tal-ġhajnejn*	Komuni ħafna	15	0
Indeboliment viżiv*	Komuni	2.9	0
Tkabbir tax-xagħar tal-ixfar tal-ġhajnejn	Mhux komuni	0.7	0
Keratite		0.2	0
Uveite		0.2	0
Disturbi vaskulari			
Tromboemboliżmu venuż			
Amivantamab ġol-vini*, ^a	Komuni ħafna	14	3.0
Amivantamab taħt il-ġilda*, ^b	Komuni ħafna	18	2.8
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
Marda interstizjali tal-pulmun*	Komuni	2.5	1.4
Disturbi gastro-intestinali			
Nawsea	Komuni ħafna	44	1.4
Stomatite*		42	4.3
Stitikezza		39	0.2
Rimettar		23	2.9
Dijarea		19	2.5
Uġiġħ addominali*		12	0.5
Murliti	Komuni	8	0.5
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
Raxx*	Komuni ħafna	83	14
Tossiċità tad-dwiefer*		57	4.3
Ġilda xotta*		14	0.2
Ħakk		12	0
Ulċeri tal-ġilda	Komuni	3.2	0.7
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			

Mijaġġa	Komuni	6	0.5
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
Gheja kbira*	Komuni ħafna	46	6
Edema*		41	1.4
Deni		13	0.2
Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ^{a, b, c}	Komuni	3.5	0
Investigazzjonijiet			
Żieda f'alanine aminotransferase	Komuni ħafna	28	4.1
Żieda f'aspartate aminotransferase		24	1.4
Żieda f'alkaline phosphatase fid-demm	Komuni	8	0.2
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni/amministrazzjoni			
Amivantamab ġol-vini ^{a, d}	Komuni ħafna	51	3.0
Amivantamab taht il-ġilda ^{b, c}	Komuni	7	0

* Termini miġburin.

^a Il-frekwenza hija bbażata biss fuq l-istudji ta' amivantamab ġol-vini (CHRYSLIS [N=20], PAPILLON [N=151], MARIPOSA-2 [N=130]).

^b Il-frekwenza hija bbażata biss fuq l-istudji ta' amivantamab taht il-ġilda (PALOMA-2 koorti 2 u 3B [N=143]).

^c Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni huma sinjali u sintomi lokali assoċjati mal-mod ta' amministrazzjoni taht il-ġilda.

^d Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma sinjali u sintomi sistemici assoċjati mal-infużjoni ta' amivantamab ġol-vini.

^e Reazzjonijiet relatati mal-amministrazzjoni huma sinjali u sintomi sistemici assoċjati mal-amministrazzjoni ta' amivantamab taht il-ġilda.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-amministrazzjoni

Reazzjonijiet relatati mal-amministrazzjoni kienu rrapportati f' 14% tal-pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib, u 7% tal-pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed. L-iktar sinjali u sintomi frekwenti ta' reazzjonijiet relatati mal-amministrazzjoni jinkludu qtugħ ta' nifs, ħmura tal-wieċ, deni, tkexxix ta' bard, nawsea u skumdità fis-sider. F'pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib, il-ħin il-ħin medjan għall-bidu tal-ewwel reazzjonijiet relatati mal-amministrazzjoni kien ta' 1.9 sigħat (firxa: 0.0 sa 176.5 sigħat), bil-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet relatati mal-amministrazzjoni (96%) li kienu ta' Gradi 1 jew 2 fis-severità. F'pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed, il-ħin medjan sal-bidu tal-ewwel reazzjonijiet relatati mal-amministrazzjoni kien ta' 2.1 sigħat (firxa: 0.7 sa 3.1 sigħat), bir-reazzjonijiet kollha relatati mal-amministrazzjoni li kienu ta' Gradi 1 jew 2 fis-severità. F'PALOMA-3, reazzjonijiet relatati mal-amministrazzjoni ġew irrappurtati fi 13% tal-pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib meta mqabbla ma' 66% meta ttrattati bil-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni seħħu f' 6% tal-pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib u 3.5% tal-pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed. 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 interstizzjali 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 taht il-ġilda), flimkien ma' lazertinib inkluż 2 (0.3%) pazjenti b'reazzjoni fatali u 2.5% tal-pazjenti ttrattati b'Rybrevant (il-formulazzjoni ta' ġol-vini jew ta' taht il-ġilda) flimkien ma' carboplatin u pemetrexed. Pazjenti bi storja medika ta' ILD, inkluż ILD imqanqal minn mediċini jew pnemonite 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 (0.7%) tal-pazjenti. Barra minn hekk, 336 (82%) minn dawn l-408 pazjenti li kienu qed jirċievu l-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant ħadu antikoagulanti profilattici b'antikoagulant orali dirett jew eparina ta' piż molekulari baxx fi żmien l-ewwel erba' xhur tat-trattament fl-istudju.

F'PALOMA-3, għat-tqabbil dirett bejn il-fergħat, l-inċidenza ta' avvenimenti VTE kienet ta' 9% għal pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib, kontra 14% 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 rċievewx antikoagulanti profilattici, l-inċidenza globali ta' avvenimenti VTE kienet ta' 17% għal pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib bl-avvenimenti VTE kollha rrappurtati bħala ta' Grad 1-2 u avvenimenti VTE serji rrappurtati f'4.8% ta' dawn il-pazjenti, meta mqabbla ma' inċidenza globali ta' 26% għal pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib b'avvenimenti VTE ta' Grad 3 u Grad 4 rrappurtati f'10% u 2.6% tal-pazjenti, rispettivament u avvenimenti VTE serji rrappurtati f'10% ta' dawn il-pazjenti.

Reazzjonijiet tal-ġilda u tad-dwiefer

Raxx (li jinkludi dermatite akneiformi), ħakk u ġilda xotta seħħew f'pazjenti ttrattati b'Rybrevant (il-formulazzjoni ġol-vini jew taħt il-ġilda). Raxx seħħ f'87% tal-pazjenti ttrattati b'Rybrevant flimkien ma' lazertinib, u dan wassal għal twaqqif għalkollox ta' Rybrevant f'0.6% tal-pazjenti; u 83% tal-pazjenti ttrattati b'Rybrevant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed, li wassal għat-twaqqif ta' Rybrevant f'0.5% tal-pazjenti. Fost il-pazjenti ttrattati b'Rybrevant flimkien ma' lazertinib, il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2, b'reazzjonijiet ta' Grad 3 u Grad 4 isehħu fi 22% u 0.1% tal-pazjenti, rispettivament. Fost il-pazjenti ttrattati b'Rybrevant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed, il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2, b'reazzjonijiet ta' Grad 3 isehħu f'14% tal-pazjenti.

Sar studju ta' Fażi 2 f'pazjenti ttrattati b'Rybrevant flimkien ma' lazertinib biex jiġi vvalutat l-użu ta' terapija profilattika b'antibijotiku orali, antibijotiku topiku fuq il-ġilda tal-qorriegħa tar-ras, preparazzjoni kosmetika li tagħmel il-ġilda inqas xotta fuq il-wiċċ u l-ġisem kollu (minbarra l-ġilda tal-qorriegħa tar-ras), u antisettiku fuq l-idejn u s-saqajn (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Intwera tnaqqis fl-inċidenza ta' avvenimenti avversi dermatoloġici ta' $\geq$ Grad 2 matul l-ewwel 12-il ġimgħa tat-trattament, meta mqabbel mal-immaniġġjar dermatoloġiku standard użat fil-prattika klinika (38.6% vs. 76.5%, $p < 0.0001$). Barra minn hekk, kien hemm tnaqqis fl-avvenimenti avversi ta' $\geq$ Grad 2 li jinvolvev l-ġilda tal-qorriegħa tar-ras fl-ewwel 12-il ġimgħa tat-trattament (8.6% vs. 29.4%) flimkien ma' inċidenza aktar baxxa ta' tnaqqis fid-doża (7.1% vs. 19.1%), interruzzjonijiet (15.7% vs. 33.8%), u twaqqif tat-trattament (1.4% vs. 4.4%) minhabba avvenimenti avversi dermatoloġici.

Disturbi fl-ghajnejn

Disturbi fl-ghajnejn seħħew f'pazjenti ttrattati b'Rybrevant (jew il-formulazzjoni ġol-vini jew taħt il-ġilda), inkluż keratite f'1.9% tal-pazjenti ttrattati b'Rybrevant flimkien ma' lazertinib u 0.2% tal-pazjenti ttrattati b'Rybrevant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed. Reazzjonijiet avversi oħra rapportati jinkludu tkabbir tax-xagħar tal-ixfar tal-ghajnejn, indeboliment viżiv u disturbi oħra tal-ghajnejn.

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 giet osservata bejn pazjenti ta' ≥ 65 sena u pazjenti ta' < 65 sena.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati.

Huwa importanti li jigu rappurtati 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 imnizzla f' Appendiċi V

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx informazzjoni dwar doża eċċessiva bil-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant u m'hemmx l-ebda antidotu speċifiku 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 jinbnew minnufih sakemm it-tossiċità tkun tnaqqset jew irrizolviet.

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-ispace 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' thassir 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 qattela u makrofaġi, permezz ta' ċitotossiċità ċellulari dipendenti mill-antikorp (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) u mekkaniżmi trogoċitozi, rispettivament.

Effetti farmakodinamiċi

Wara l-ewwel doża shiħa 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 taht il-ġilda ta' Rybrevant

L-effikaċja tal-formulazzjoni taht 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 għol-vini fl-istudju ta' mhux inferjorità PALOMA-3 (ara sezzjoni 5.2). L-istudju wera effikaċja mhux inferjuri ta' amivantamab taht il-ġilda għal għol-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 għol-vini ta' Rybrevant

NSCLC mhux trattat minn qabel b'mutazzjonijiet ta' thassir 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 wiehed li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà tal-formulazzjoni għol-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' thassir 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' thassir 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 għol-vini ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib, monoterapija b' osimertinib, jew monoterapija b'lazertinib sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-formulazzjoni għol-vini ta' Rybrevant kien mogħti għol-vini 1 050 mg (għal pazjenti < 80 kg) jew 1 400 mg (għal pazjenti ≥ 80 kg) darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat, imbagħad kull ġimgħatejn wara dan b'bidu f'ġimgħa 5. Lazertinib kien mogħti f'doża ta' 240 mg oralment darba kuljum. Osimertinib kien mogħti f'doża ta' 80 mg oralment darba kuljum. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont it-tip ta' mutazzjoni EGFR (mutazzjoni ta' thassir 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' thassir ta' Exon 19 u 40% kienu mutazzjonijiet ta' sostituzzjonijiet ta' Exon 21 L858R.

Il-formulazzjoni għol-vini ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib uriet titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) b'assessjar BICR.

L-analiżi finali tal-OS uriet titjib statistikament sinifikanti fl-OS għall-formulazzjoni għol-vini ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib meta mqabbel ma' osimertinib (ara Tabella 9 u Figura 2)

Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja f'MARIPOSA

Tabella 9: Rilevanza tar-riżultati ta' Marka ta' OSA		
	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	173 (40%)	217 (51%)
Medjan, xhur (95% CI)	NE (42.9, NE)	36.7 (33.4, 41.0)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI); valur p	0.75 (0.61, 0.92); p=0.0048	
Rata ta' rispons oġġettiv (ORR, objective response rate) ^{a, b}		
ORR % (95% CI)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Dewmien tar-rispons (DOR, Duration of response) ^{a, b}		
Median, xhur (95% CI)	25.8 (20.3, 33.9)	18.1 (14.8, 20.1)

BICR = blinded independent central review, reviżjoni ċentrali indipendenti fil-ghama; CI = confidence interval, intervall ta' kunfidenza; NE = not estimable, ma jistax jiġi stmat.

Ir-riżultati ta' PFS huma minn *data* ta' meta waqfet tingabar id-*data* ta' 11 ta' Awwissu 2023 b'segwitu medjan ta' 22.0 xhur. Ir-riżultati ta' DOR u ORR, huma minn *data* ta' meta waqfet tingabar id-*data* ta' 13 ta' Mejju 2024 b'segwitu medjan ta' 31.3 xhur. Ir-riżultati ta' OS huma minn *data* ta' meta waqfet tingabar id-*data* tal-4 ta' Diċembru 2024 b'segwitu medjan ta' 37.8 xhur.

^a BICR b'RECIST v1.1.

^b Ibbażat fuq dawkl li rrispondew u li kienu kkonfermati.

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS f'pazjenti NSCLC li ma kinux ittrattati qabel b'assessjar BICR

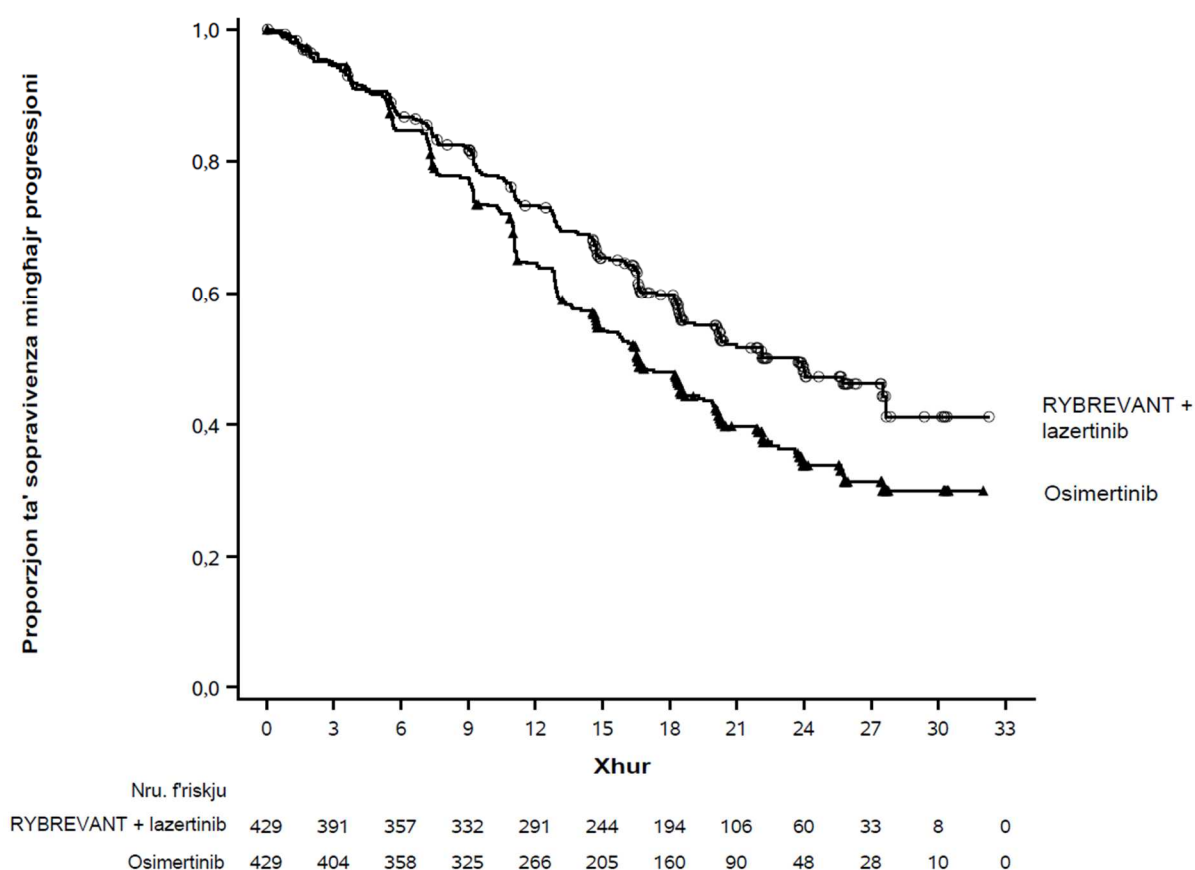
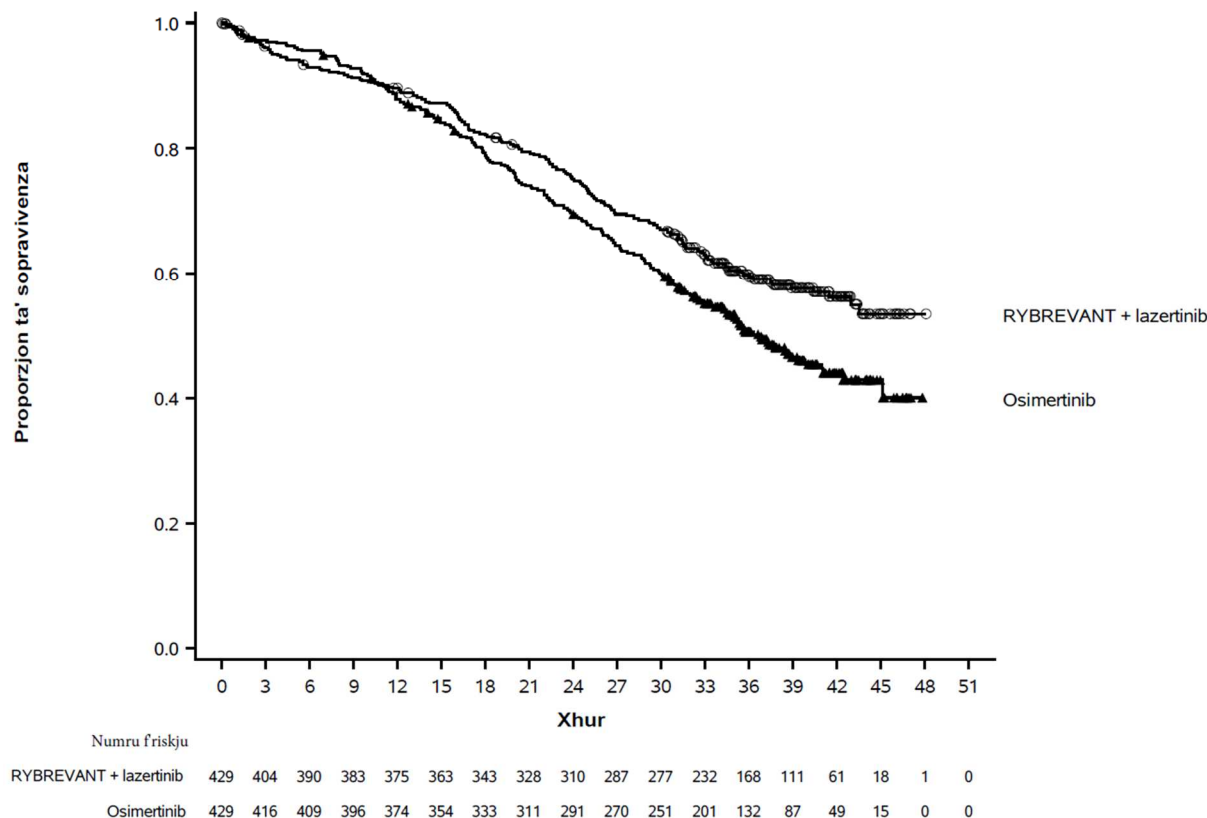


Figura 2: Kurva Kaplan-Meier ta' OS f'pazjenti NSCLC li ma kinux ittrattati qabel



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-riżultati huma murija fil-qosor f'Tabella 10.

Tabella 10: 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)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Rispons komplut	64%	59%
DOR Intrakranjali		
Numru ta' dawg li rrispondew	140	144
Medjan, xhur (95% CI)	35.0 (20.4, NE)	25.1 (22.1, 31.2)

CI = intervall tal-kunfidenza

NE = ma jistax jiġi stmat

Ir-riżultati ta' ORR u DOR intrakranjali huma minn *data* ta' meta waqfet tingabar id-*data* tal-4 ta' Diċembru 2024 b'segwitu medjan ta' 37.8 xhur.

NSCLC trattat minn qabel b'mutazzjonijiet ta' thassir 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, multicentriku f'pazjenti b'NSCLC avanzat lokalment jew metastatiku b'mutazzjonijiet ta' thassir ta' EGFR Exon 19 jew sostituzzjonijiet ta' Exon 21 L858R (l-ittestjar għall-mutazzjonijiet seta' jsir fiż-żmien tad-dijanjożi tal-marda lokalment avanzata jew metastatika jew wara dan iż-żmien. L-ittestjar ma kellux bżonn jiġi

ripetut fiż-żmien tad-dhul 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 irċewu carboplatin u pemetrexed (CP); u 131 li rċewu il-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed (formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant-CP). Barra minn hekk, 263 pazjent kienu randomizzati sabiex jirċievu l-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant flimkien ma' lazertinib, carboplatin, u pemetrexed f'fergħa separata tal-istudju. Il-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant ingħatat 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 taht il-kurva tal-konċentrazzjoni-hin 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-mohħ minn qabel (iva jew le), u razza Asjatika (iva jew le).

Mit-394 pazjent randomizzat għall-fergħa tal-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant-CP jew il-fergħa CP, l-età medjana kienet ta' 62 (firxa: 31-85) sena, bi 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' Onkologija 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-mohħ, u 92% kellhom kanċer fi Stadju IV fid-dijanjożi tal-bidu.

Il-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed uriet 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-hin tal-analiżi interim sekondarja għal OS, b'segwitu interim ta' bejn wiehded u iehor 18.6-il xahar għal formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant-CP u bejn wiehded u iehor 17.8-il xahar għal CP, l-HR tal-OS 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 muriġa fil-qosor f'Tabella 11.

Tabella 11: Riżultati tal-effikaċja f'MARIPOSA-2

	Il-formulazzjoni ġol- vini ta' Rybrevant+ carboplatin+ pemetrexed (N=131)	carboplatin+ pemetrexed (N=263)
Sopravivenza minghajr 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 p ^b	0.73 (0.54, 0.99); p=0.0386	
Rata ta' rispons ogġettiv ^a		
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)

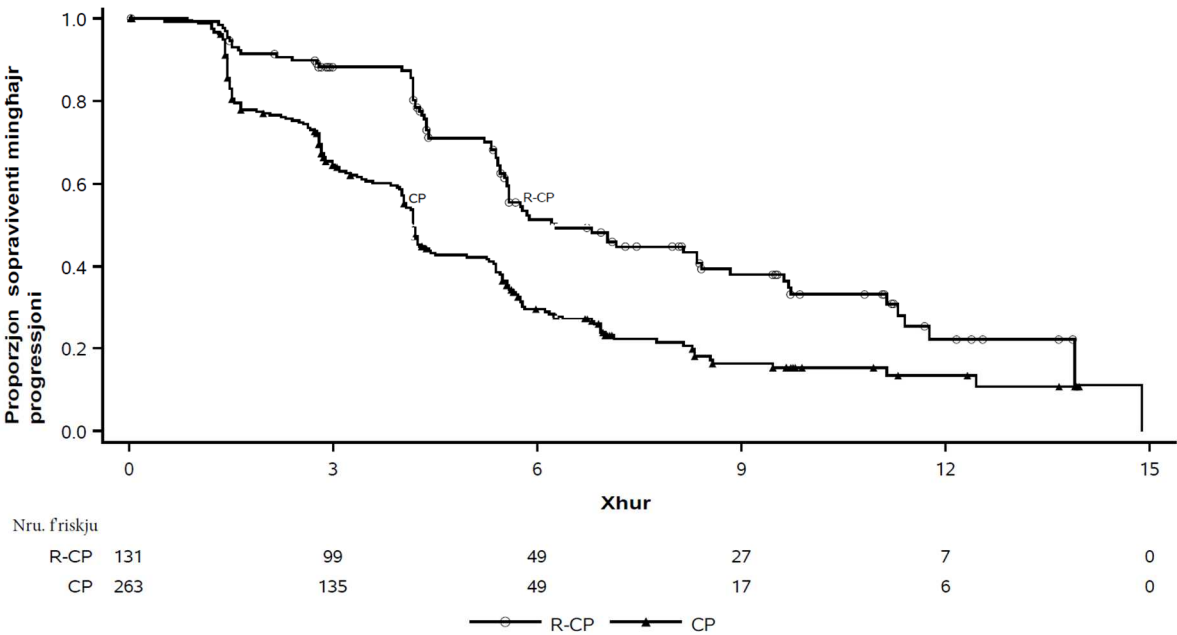
Pazjenti b'DOR ≥ 6 xhur	31.9%	20.0%
------------------------------	-------	-------

CI = Intervall ta' kunfidenza
 NE = ma jistax jiġi stmat
 Ir-rizultati ta' PFS, DOR u ORR huma mill-cut-off tad-*data* tal-10 ta' Lulju 2023 meta twettqu l-ittestjar tal-ipoteżi u l-analiżi finali għal dawn il-punti finali. Ir-rizultati ta' OS huma mill-cut-off tad-*data* tas-26 ta' April 2024 mill-analiżi ta' OS interim sekondarja.

^a Assessjat bil-BICR

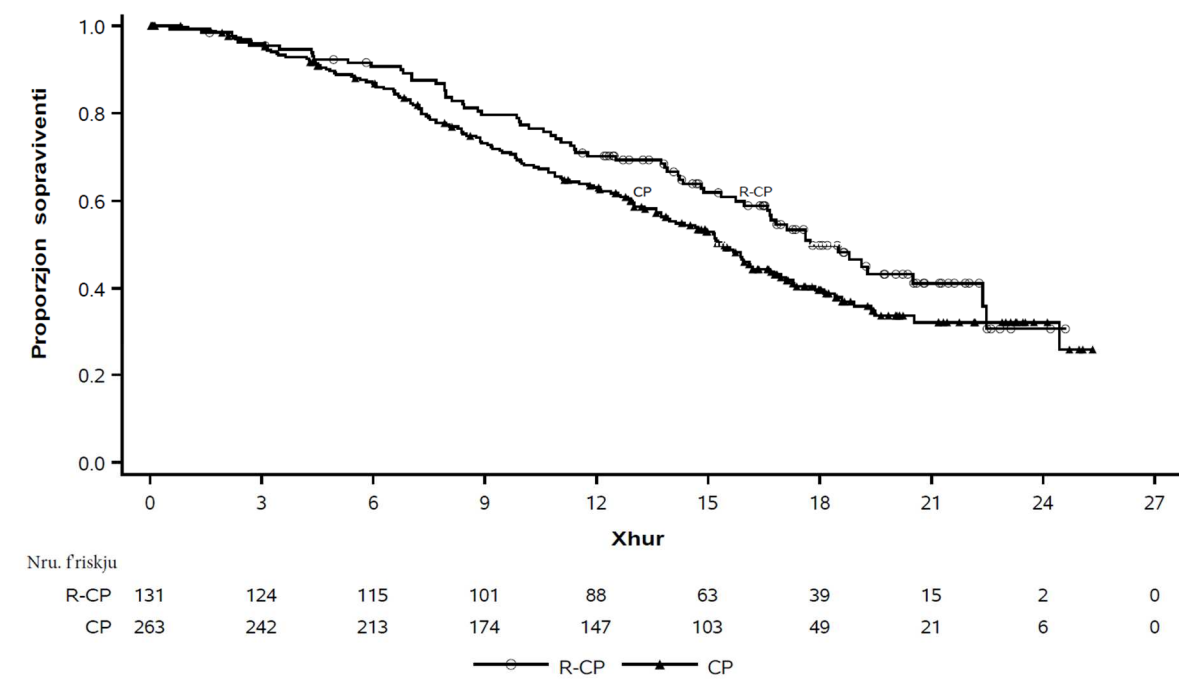
^b Il-valur p huwa kkumparat ma livell ta' sinifikanza b'żewġ naħat ta' 0.0142. Għalhekk ir-rizultati ta' OS mill-analiżi interim sekondarja mhumiex sinifikanti.

Figura 3: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS f'pazjenti b'NSCLC ittrattati minn qabel b'assessjar BICR



Il-benefiċċju PFS tal-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant-CP meta mqabbel ma' CP kien konsistenti fis-sottogruppi analizzati definiti minn qabel kollha, inkluż l-etniċità, età, sess, passat ta' tipjip, u l-istat ta' metastasi fis-CNS fid-dhul fl-istudju.

Figura 4: Kurva Kaplan-Meier ta' OS f'pazjenti b'NSCLC ittrattati minn qabel



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 bil-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevent-CP kien assoċjat ma' żieda numerika fl-ORR intrakranjali (23.3% għall-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevent-CP kontra 16.7% għal CP, proporzjon ta' probabilità ta' 1.52; 95% CI (0.51, 4.50), u DOR intrakranjali (13.3-il xahar; 95% CI (1.4, NE) fil-fergħa tal-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevent-CP meta mqabbla ma' 2.2 xhur; 95% CI (1.4, NE) fil-fergħa CP). Is-segwitu medjan għall-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevent-CP kien bejn wiehded u iehor ta' 18.6-il xahar.

Kanċer tal-pulmun 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'formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevent flimkien ma' carboplatin u pemetrexed ma' kimoterapija wahedha (carboplatin u pemetrexed) f'pazjenti b'NSCLC b'attivazzjoni tal-mutazzjonijiet Exon 20 ta' inseriment EGFR avanzat lokalment jew metastatiku, li qatt ma rċewew 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-generazzjoni 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 eliġibbli għall-partecipazzjoni ladarba kienu ttrattati b'mod definittiv, klinikament stabbli, asintomatiċi, u waqqfu t-trattament b'kortikosteroidi għal mill-inqas ġimgħtejn qabel ir-randomizzazzjoni.

Il-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevent 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 taht il-kurva ta' konċentrazzjoni u hin 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-fergħa ta' carboplatin u pemetrexed li kellhom progressjoni tal-marda kkonfermata kienu permessi li jaqsmu biex jirċievu monoterapija bil-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant.

Total ta' 308 individwi ġew randomizzati (1:1) għall-formulazzjoni ġol-vini ta' 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, b'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' Onkologija 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 assessjata minn BICR. Is-segwitu medjan kien ta' 14.9-il xahar (firxa: 0.3 sa 27.0).

Ir-rizultati tal-effikaċja huma muriġa fil-qosor f' Tabella 12.

Tabella 12: Rizultati tal-effikaċja f' PAPILLON

	Il-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant+ carboplatin+ pemetrexed (N=153)	carboplatin+ pemetrexed (N=155)
Sopravivenza minghajr 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 ogġettiv ^{a, 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

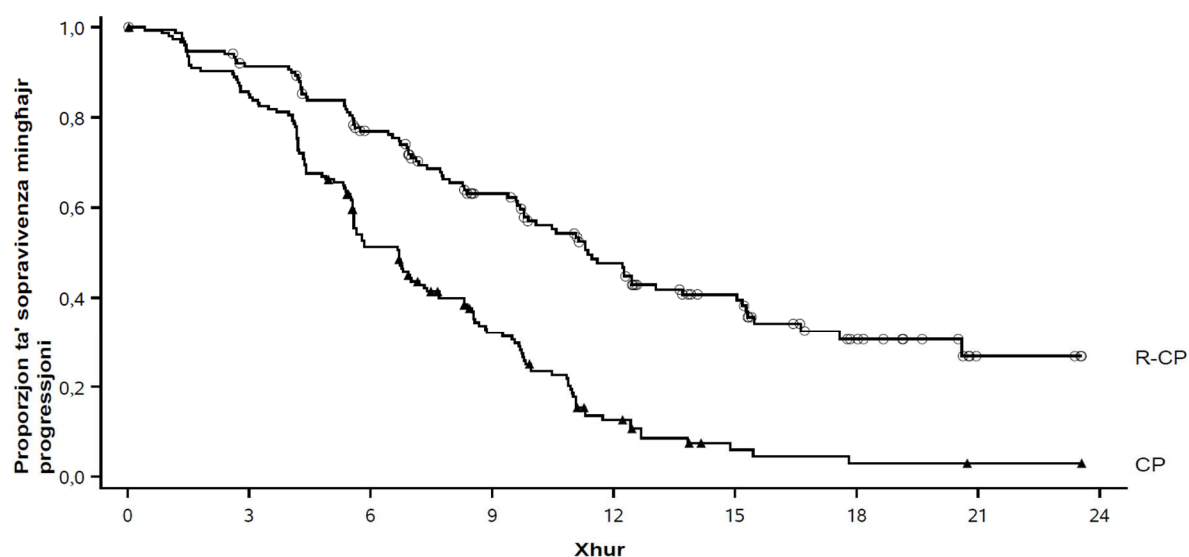
NE = ma jistax jiġi stmat

^a Reviżjoni Ċentrali Indipendenti Blinded b' RECIST v1.1

^b Fuq bażi ta' stima Kaplan-Meier.

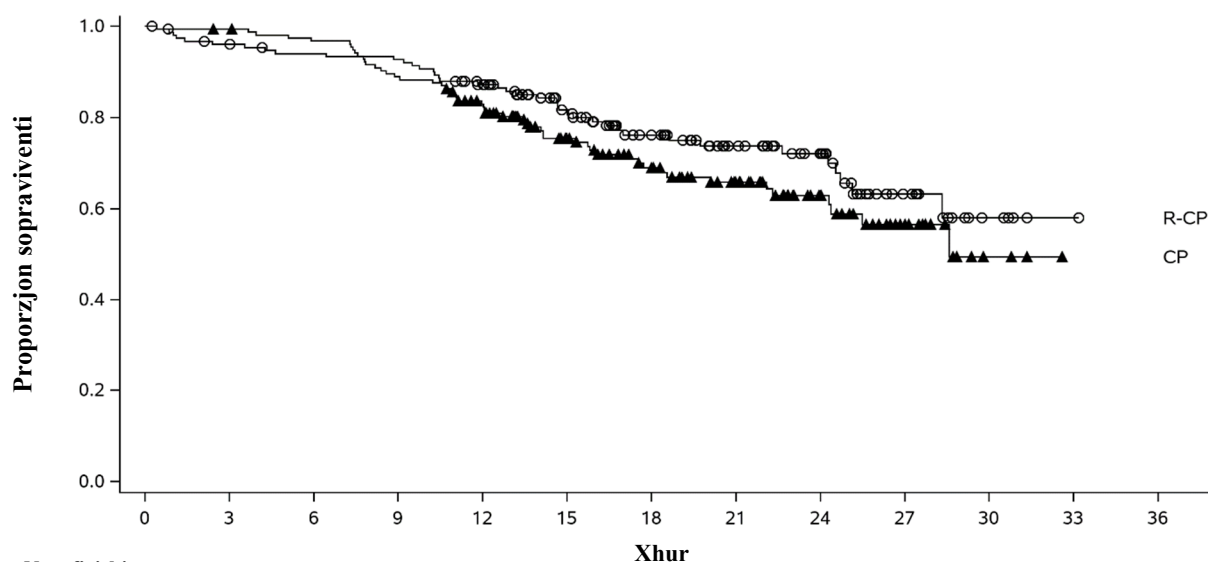
^c Fuq bażi tar-rizultati ta' OS aġġornat b' segwitu medjan ta' 20.9 xahar. L-analiżi ta' OS ma kinitx aġġustata għall-effetti potenzjalment imħawda tal-qsim min-naħa għall-oħra (78 [50.3%] pazjenti fuq il-fergħa ta' carboplatin + pemetrexed li rċevew trattament b' monoterapija tal-formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant sussegwenti).

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



Il-benefiċċju ta' PFS ta' formulazzjoni ġol-vini ta' Rybrevant flimkien ma' carboplatin u pemetrexed meta mqabbel ma' carboplatin u pemetrexed kien konsistenti fis-sottogruppi definiti minn qabel tal-metastasi tal-mohħ fid-dhul 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 b'NSCLC li qabel ma kinux ittrattati



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

CHRYSLIS 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 avanzat lokalment jew fi stadju metastatiku. L-effikaċja giet 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 ipprogrressa fuq jew wara kimoterapija abbaži ta' platinju, u li kellhom sussegwirsi medjan ta' 12.5 xahar. Tessut tat-tumur (93%) u/jew kampjuni ta' plazma (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' ttestjar ma kinux speċifikati. Pazjenti bi metastasi tal-moħħ mhix ittrattata jew bi storja ta' ILD li teħtieġ it-trattament bi steroidi fit-tul jew sustanzi immuno soppressivi oħrajn fi hdan l-aħħar sentejn ma kinux elegibbli għall-istudju. Il-formulazzjoni għol-vini ta' Rybrevant kien amministrat għol-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 ġimgħa 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 response) abbaži 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 Azjatiċi u 37% kienu Bojod. L-għadd medjan ta' terapija li nġhataw 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 metastazi 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-risultati t'effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 13.

Tabella 13: Rizultati t'Effikaċja fi CHRYSALIS

	Stima tal-Investigatur (N=114)
Rata ta' rispons globali^{a,b} (95% CI)	37% (28%, 46%)
Rispons komplut	0%
Rispons parzjali	37%
Tul tar-rispons	
Medjan ^c (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-risultati tar-rata ta' rispons globali u t-tul tar-rispons bi stima tal-investigatur kienu konsistenti ma' daww 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 Abbaži ta' stima ta' Kaplan-Meier.

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

Immunogeniċità

Antikorpi kontra l-medicina (ADA, anti-drug antibodies) ġew skoperti b'mod mhux komuni wara trattament b'formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant. Ma ġiet osservata l-ebda evidenza tal-impatt ta' ADA fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà. Fost is-741 parteċipant li rċievw il-formulazzjoni taht il-ġilda ta' Rybrevant bħala monoterapija jew bħala parti minn terapija kkombinata, 66 parteċipant (9%) kienu pożittivi għal antikorpi emergenti mat-trattament għal rHuPH20. L-immunogeniċità 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 taht 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 taht il-ġilda fl-analiżi PK tal-popolazzjoni.

Għal kull kors ta' dożaġġ taht 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-AUC_{ġimgħa 1} medja żdiedet 3.5 drabi mill-ewwel doża għal Ċiklu 2 Jum 1. L-iktar konċentrazzjoni baxxa ta' amivantamab wara għoti taht 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 wiehded u iehor 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 14 tniżżel f'lista l-iktar konċentrazzjonijiet baxxi tal-medja ġeometrika (%CV) (Ċiklu 2 Jum 1 C_{trough}) u Ċiklu 2 erja taht il-kurva ta' konċentrazzjoni u hin (AUC_{Day 1-15}) wara d-dożi rakkomandati ta' amivantamab mogħti taht il-ġilda u ġol-vini f'pazjenti b'NSCLC. Dawn il-punti finali ta' PK kienu l-baži għal dimostrazzjoni ta' mhux inferjorità li tissapportja il-qlib minn ġol-vini għal taht il-ġilda.

Tabella 14: Sommarju tal-parametri tal-farmakokinetika fis-serum ta' amivantamab f'pazjenti b'NSCLC (Studju PALOMA-3)

Parametru	Formulazzjoni taht 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 C _{trough} (µg/mL)	335 (32.7%)	293 (31.7%)
Ċiklu 2 AUC _(Jum1-15) (µg/mL)	135 861 (30.7%)	131 704 (24.0%)

Għall-iskeda ta' doži taht il-ġilda kull 3 ġimgħat, il-medja ġeometrika (%CV) tal-konċentrazzjoni massima minima ta' amivantamab wara t-tielet doża ta' kull ġimgħa kienet ta' 438 µg/mL (26.6%). Il-medja ġeometrika (%CV) tal-konċentrazzjoni minima fi stat fiss ta' amivantamab kienet ta' 208 µg/mL (35.6%).

Għall-iskeda ta' doži taht il-ġilda kull 4 ġimgħat, il-medja ġeometrika (%CV) tal-konċentrazzjoni massima minima ta' amivantamab wara r-raba' doża ta' kull ġimgħa kienet ta' 350 µg/mL (30.5%). Il-medja ġeometrika (%CV) tal-konċentrazzjoni minima fi stat fiss ta' amivantamab kienet ta' 131 µg/mL (55.9%).

Distribuzzjoni

Fuq baži tal-istimi individwali tal-parametru PK ta' amivantamab għal parteċipanti li kienu qed jirċievu għoti taht il-ġilda fl-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, il-volum ta' distribuzzjon total medju ġeometriku (CV%) għal amivantamab mogħti taht 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 taht 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-kliwi

Ma kien osservat l-ebda effett klinikament notevoli fuq il-farmakokinetiċi ta' amivantamab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif ($60 \leq \text{tneħħija ta' kreatinina ([CrCl] Creatinine Clearance} < 90 \text{ mL/min}$), moderat ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$), jew sever ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ mL/min}$). Id-*data* f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi hija limitata ($n=1$), iżda m'hemmx evidenza li tissuggerixxi li aġġustament tad-doża huwa meħtieġ f'dawn il-pazjenti. L-effett ta' marda tal-kliwi fl-aħħar stadju ($\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$) 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 mhumix 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 $\leq \text{ULN}$ u AST $> \text{ULN}$) jew ($\text{ULN} < \text{bilirubina totali} \leq 1.5 \times \text{ULN}$)] jew moderat ($1.5 \times \text{ULN} < \text{bilirubina totali} \leq 3 \times \text{ULN}$ u kwalunkwe AST). Id-*data* f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied hija limitata ($n=1$), iżda m'hemmx evidenza li tissuggerixxi 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' effetti tossiku minn dozi 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 mhumix applikabbli għal farmaċewtiċi bijoloġiċi peress li proteini kbar ma jistgħux jiddifjużjaw goċ-ċelloli u ma jistgħux jinteragixxu 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' jikkaguna 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, jikkaguna telf embriju-fetali waqt stadji diversi ta' ġestazzjoni (permezz ta' effetti fuq l-iżvilupp tas-sekonda), jikkaguna anomaliji tal-iżvilupp f'organi multipli jew mewt bikrija f'feti sovravvienti. Hekk ukoll, l-inattivazzjoni ta' MET jew il-ligand fattur tal-iżvilupp epatoċita (HGF, hematopoietic growth factor) tiegħu kien ta' dannu li jista' jikkaguna l-mewt għall-embrijun minhabba d-difetti severi fl-iżvilupp tas-sekonda, u feti wrew

difetti fl-iżvilupp muskolari f'organi multipli. Huwa magħruf li l-IgG1 umana taqsa l-barriera tas-sekonda u amivantamab għandu l-potenzjal li jiġi trasmess mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa.

6. TAGHRIF 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
Sukrożju
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief daww 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 għet 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' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabilità tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fil-frigġ (2°C sa 8°C).
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna 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'sigill 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'sigill tal-aluminju b'għatu li jinqala' b'suba' li fih 2 240 mg amivantamab. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

15 mL soluzzjoni f'kunjett tal-ħġieġ ta' Tip 1 b'għeluq elastomeriku u b'sigill tal-aluminju b'għatu li jinqala' b'suba' li fih 2 400 mg amivantamab. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

22 mL soluzzjoni f'kunjett tal-ħġieġ ta' Tip 1 b'għeluq elastomeriku u b'sigill tal-aluminju b'għatu li jinqala' b'suba' li fih 3 520 mg amivantamab. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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-kunnett(i) xieraq/xierqa tal-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant meħtieġ abbażi tal-linja bażi tal-piż tal-pazjent. (ara sezzjoni 4.2).
- Għal doża ta' kull 4 ġimghat, pazjenti < 80 kg jirċievu 1 600 mg kull ġimgha minn Ġimghat 1 sa 4, imbagħad 3 520 mg kull 4 ġimghat li tibda minn Ġimgha 5 'il quddiem. Pazjenti ≥ 80 kg jirċievu 2 240 mg kull ġimgha minn Ġimghat 1 sa 4, imbagħad 4 640 mg kull 4 ġimghat li tibda minn Ġimgha 5 'il quddiem.
- Għal doża ta' kull ġimagħtejn, pazjenti < 80 kg jirċievu 1 600 mg u pazjenti ≥ 80 kg jirċievu 2 240 mg darba fil-ġimgha minn Ġimghat 1 sa 4 imbagħad kull ġimagħtejn b'bidu f'Ġimgha 5 'il quddiem.
- Għal doża ta' kull 3 ġimghat, pazjenti < 80 kg jirċievu 1 600 mg f'Ġimgha 1 Jum 1, imbagħad 2 400 mg kull ġimgha minn Ġimghat 2 sa 4, imbagħad kull 3 ġimghat li tibda minn Ġimgha 7 'il quddiem. Pazjenti ≥ 80 kg jirċievu 2 240 mg f'Ġimgha 1 Jum 1, imbagħad 3 360 mg kull ġimgha minn Ġimghat 2 sa 4, u imbagħad kull 3 ġimghat li tibda minn Ġimgha 7 'il quddiem.
- Nehhi l-kunnett(i) xieraq/xierqa tal-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant meħtieġ mill-ħażna mkessha (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 iehor. Thawwadx.
- Iġbed il-volum tal-injezzjoni meħtieġ tal-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant mill-kunnett ġo siringa ta' daqs xieraq bl-użu ta' siringa ta' trasferiment. Siringi iktar zgħar jeħtieġu inqas saħħa waqt il-preparazzjoni u l-ġhoti.
- Kull volum tal-injezzjoni m'għandux jaqbeż 15 mL. Aqsam id-dożi li jeħtieġu aktar minn 15 mL f'volumi bejn wiehded u iehor ugwali f'aktar minn siringa waħda.
- Il-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant hija kompatibbli ma' labar tal-injezzjoni tal-azzar li ma jsaddadx, siringi tal-polypropylene 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 tifflassja 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.

Hażna tas-siringa ppreparata

Is-siringa ppreparata għandha tingħata mallewwel. Jekk għoti mallewwel ma jkunx possibbli, aħżen is-siringa ppreparata mkessha 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 mahżuna għal aktar minn 24 siegħa mkessha jew iktar minn 24 siegħa f'temperature tal-kamra. Jekk tinhażen fil-frigġ, is-soluzzjoni għandha titla' għal temeperatura tal-kamra qabel l-ġhoti.

Rimi

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1594/002

EU/1/21/1594/003

EU/1/21/1594/004

EU/1/21/1594/005

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' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
L-Irlanda

Samsung Biologics Co, Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu
Incheon, Ir-Repubblika tal-Korea

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ 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 OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati 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 jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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 jipprezenta 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' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat 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 minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU 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

Kunnett wiehed ta 7 mL fih 350 mg ta' amivantamab (50 mg/mL)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: EDTA disodium salt dihydrate, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, sukrożju, u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu gol-vina wara li jiġi dilwit.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawwadx.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/210/1594/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Rybrevant 350 mg konċentrat sterili
amivantamab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

7 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU 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

Kunnett wiehed 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, sukrożju, u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

1 600 mg/10 mL

kunnett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu taht il-ġilda biss.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawwadx.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1594/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Rybrevant 1 600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
amivantamab
Użu taht il-ġilda
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għal użu taht 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. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU 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

Kunnett wiehed 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, sukrożju, u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
2 240 mg/14 mL
kunnett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu taht il-ġilda biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawwadx.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.

Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1594/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**KUNJETT****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Rybrevant 2 240 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
amivantamab
Użu taht il-ġilda
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għal użu taht 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. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rybrevant 2 400 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
amivantamab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunnett wiehed ta' 15 mL fih 2 400 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, sukrożju, u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

2 400 mg/15 mL

kunnett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu taht il-ġilda biss.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawwadx.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1594/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Rybrevant 2 400 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
amivantamab
Użu taht il-ġilda
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għal użu taht il-ġilda biss.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

2 400 mg/15 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rybrewant 3 520 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
amivantamab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunnett wiehed ta' 22 mL fih 3 520 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, sukrożju, u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

3 520 mg/22 mL

kunnett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu taht il-ġilda biss.

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawwadx.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1594/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Rybrevant 3 520 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
amivantamab
Użu taht il-ġilda
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Għal użu taht il-ġilda biss.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

3 520 mg/15 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Rybrevant 350 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni amivantamab

▼ Dan 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 tinghata 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'inhum Rybrevant u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Rybrevant
3. Kif jinghata Rybrevant
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rybrevant
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rybrevant u għal xiex jintuża

X'inhum Rybrevant

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

Għalxiex jintuża Rybrevant

Rybrevant jintuża f'adulti b'tip ta' kanċer tal-pulmun li jissejjah "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'gene li tissejjah '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' jinghata 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'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Rybrevant

Tihux Rybrevant

- jekk inti allergiku għal amivantamab jew għal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (imnizzla f' sezzjoni 6).

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- batejt minn xi infjammazzjoni fil-pulmuni tiegħek (kundizzjoni msejha 'mard tal-pulmun interstizzjali' jew 'pnewmonite').

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

- Kull effett sekondarju waqt li l-medicina tkun qed tinghata għol-vina tiegħek.
- Diffikultà f'daqqa biex tiehu 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' medicina ohra msejha lazertinib, jistgħu jseħħu effetti sekondarji ta' periklu għall-ħajja (mihabba emboli tad-demem fil-vini). It-tabib tiegħek se jagħtik mediċini addizzjonali biex jgħin tipprevjeni emboli tad-demem waqt il-kors tat-trattament tiegħek u se jimmonitorjak għal sintomi potenzjali.
- Problemi tal-ġilda. Biex tnaqqas ir-riskju u s-severità ta' problemi tal-ġilda, ilbes ilbies protettiv, applika protezzjoni mix-xemx bi spettu UVA/UVB wiesgħa, u uża idratanti (formulazzjonijiet ibbażati fuq is-ceramide jew formulazzjonijiet ohra li jipprovdu idratazzjoni tal-ġilda fit-tul u jeskludu aġenti li jnixxfu l-ġilda huma preferuti) regolarment fuq wiċċek u ġismek kollu (ħlief il-ġilda tal-qorriegħa tar-ras), waqt li tkun qed tiehu din il-medicina. Se jkollok bżonn iżżomm 'il bogħod mix-xemx u tibqa' tagħmel dan għal xahrejn wara li twaqqaf it-trattament. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tibda antibijotiku(ċi) u antisettiku biex taħsel idejk u saqajk biex tnaqqas ir-riskju u s-severità ta' problemi tal-ġilda, u jista' jittrattak b'medicina(i), jew jibagħtek biex tara speċjalista tal-ġilda (dermatologista) jekk ikollok reazzjonijiet tal-ġilda waqt it-trattament.
- Problemi fl-ghajnejn. Jekk għandek problemi bil-vista jew uġiġh fl-ghajnejn, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-infermier minnufih. Jekk għandek il-lentijiet tal-kuntatt, u għandek xi sintomi godda tal-ghajnejn, ieqaf milli tuża aktar il-lentijiet ta' kuntatt u għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

Tfal u adolexxenti

M'ghandekx tagħti din il-medicina lit-tfal jew adolexxenti li għadhom m'għalqux it-18-il sena. Dan minhabba li mhux magħruf jekk il-medicina hijiex sikura u effettiva f'dan il-grupp ta' etajiet.

Mediċini ohra u Rybrevant

Għid lit-tabib tiegħek jew lill-infermier jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina ohra.

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 tinghata din il-medicina.
- Huwa possibbli li din il-medicina tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwiolda. Jekk tinqabad tqila waqt li tkun qed tiġi trattata b'din il-medicina, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek

minnufih. Inti u t-tabib tieghek ser tiddeċiedu jekk il-benefiċċju li tiehu l-medicina jisboqx ir-riskju għat-tarbija mhix imwielda tieghek.

Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok għajjen, thossok 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-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment hija 'hielsa mis-sodju'. Madanakollu, qabel Rybrevant jinghata 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-medicina 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 allergiċi. Għid lit-tabib tieghek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif jinghata Rybrevant

Kif jinghata Rybrevant

It-tabib tieghek ser jaħdem id-doża korretta tieghek ta' Rybrevant għalik. Id-doża ta' din il-medicina 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 tieghek 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 tinghata din il-medicina

Din il-medicina ġeneralment ser tinghatalek minn tabib jew infermier. Hi tinghata bħala dripp ġol-vina ('infużjoni intravenuża') fuq diversi sigħat.

Rybrevant tinghata 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' tiehu l-benefiċċju mit-trattament.

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

Mediċini li jinghataw waqt it-trattament b'Rybrevant

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

- mediċini għal reazzjoni allergika (antistamini)
- mediċini għal infjammazzjoni (kortikosteroidi)
- mediċini għad-deni (bħal paracetamol).

Tista' wkoll tinghata medicini addizzjonali abbażi ta' kull sintomu li tista' tesperjenza.

Jekk tinghata Rybrevant aktar milli suppost

Din il-medicina ser tinghatalek mit-tabib jew l-infermier tiegħek. F'każ mhux probabbli li ser tinghata aktar milli suppost (doża eċċessiva), it-tabib tiegħek ser jiċċekkja għal effetti sekondarji.

Jekk tinsa l-appuntament tiegħek biex tiehu Rybrevant

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

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-infuzjoni - bhal sirdat, thossok b'nifsejk maqtugħin, thossok imdardar (dardir), fwawar, skomfort fis-sider, u remettar waqt li l-medicina tkun qed tinghata. Dan jista' jsehh speċjalment wara l-ewwel doża. It-tabib tiegħek għandu mnejn jagħtik medicini oħrajn, jew l-infuzjoni għandha mnejn tkun trid titnaqqas jew titwaqqaf.
- Meta jinghata flimkien ma' 'lazertinib' jew kimoterapija (carboplatin u pemetrexed), jista' jsehh embolu tad-demm fil-vini, speċjalment fil-pulmun jew riglejn. Sinjali jistgħu jinkludu wġiġ tas-sider f'daqqa, qtugħ ta' nifs, nifs mgħaġġel, uġiġ fir-riglejn, u nefha fid-dirgħajn u r-riglejn.

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

- Sinjali ta' infjammazzjoni fil-pulmun - bhal diffikultà f'daqqa biex tiehu 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.
- Sinjali ta' kornea infjammata, li hija l-parti ta' quddiem tal-għajn (keratite) – bhal uġiġ fl-għajnejn, sensittività għad-dawl, ħmura, bidliet fil-vista jew tnixxija mill-għajnejn. Jekk tesperjenza dawn is-sintomi għandek twaqqaf l-użu tal-lentijiet tal-kuntatt sakemm tkun tkellimt mat-tabib tiegħek.

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

- raxx li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja b'infafet u tqaxxir tal-ġilda fuq parti kbira tal-ġisem (nekroliżi epidermali tossika).
- infjammazzjoni ġewwa l-għajn li tista' taffettwa l-vista (uveite).

Effetti sekondarji oħra

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

- raxx fil-ġilda
- problemi bid-dwiefer
- numru baxx ta' tip ta' ċellula bajda tad-demm (newtropenija)^b
- livell baxx tal-proteina 'albumina' fid-demm
- problemi fil-fwied^a
- nefha kkawżata minn akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem (edema)
- dardir
- feriti fil-ħalq
- thossok għajjen ħafna

- numru baxx ta' 'plejtlits' (ċelloli li jgħinu lid-demm jagħqad)^b
- stitikezza
- sensazzjoni mhux tas-soltu fil-ġilda (bħal tnefnim jew sensazzjoni ta' tkaxkir)^a
- tnaqqis fl-aptit
- diġarea
- zieda fil-livell tal-enzima tal-fwied 'alanine aminotransferase' fid-demm
- ġilda xotta
- ħakk
- zieda fil-livell tal-enzima tal-fwied 'aspartate aminotransferase' fid-demm
- rimettar
- livell baxx ta' kalċju fid-demm
- problemi ohra fl-għajnejn
- livell baxx ta' potassju fid-demm
- spażmi fil-muskoli^a
- deni
- livell baxx ta' manjeżju fid-demm
- tħossok sturdut
- uġiġh fil-muskoli
- zieda fil-livell tal-enzima tal-fwied 'alkaline phosphatase' fid-demm
- uġiġh fl-istonku.

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

- murliti
- ħmura, nefha, tqaxxir jew sensittività, prinċipalment fuq l idejn u s-saqajn (sindrome ta' eritrodisesteżja palmari-plantari)
- ulċeri (feriti) fuq il-ġilda
- problemi bil-vista
- tkabbir tax-xagħar tal-għajnejn
- ħorriqja.^a

^a Dehru biss flimkien ma' lazertinib

^b Dehru biss flimkien ma' carboplatin u pemetrexed

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rybrevant

Rybrevant għandu jinżamm fi sptar jew klinika.

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

Tużax din il-medicina 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 għet 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 mikrobjali, il-prodott għandu jiġi użat minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

Aħżen fil-frigġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' 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 wiehed ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 50 mg amivantamab. Kunjett wiehed ta' konċentrat ta' 7 mL fih 350 mg ta' amivantamab.
- Is-sustanzi l-oħra huma ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) disodium salt dihydrate, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80 (E433), sukrożju, 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 minghajr 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-Tqeghid 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-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: 0800 93 377

info_belux@its.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: 800 29 504

info_belux@its.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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

UAB “JOHNSON & JOHNSON” filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti tal-kura tas-saħha:

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn għajr dawk imsemmija hawn taħt.

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

Preparazzjoni

- Stabilixxi d-doża meħtieġa u l-ghadd ta' kunjetti ta' Rybrevant meħtieġa abbażi tal-linja bażi tal-piż tal-pazjent. Kull kunjett ta' Rybrevant fih 350 mg ta' amivantamab
- Għal doża ta' kull ġimagħtejn, pazjenti < 80 kg jirċievu 1 050 mg u għal pazjenti ≥ 80 kg, 1 400 mg darba fil ġimgħa għal total ta' 4 doži, imbagħad kull ġimagħtejn b'bidu f'Ġimgħa 5.
- Għal doża ta' kull 3 ġimgħat, pazjenti < 80 kg jirċievu 1 400 mg darba fil ġimgħa għal total ta' 4 doži, 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 doži, 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' glukozju 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 židu 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 thalla fil-kunjett.
- Bil-mod aqleb il-borża biex thallat is-soluzzjoni. M'għandekx thawwad.
- Spezzjoni viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-ghoti. 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-ghoti jridu jkunu magħmulin jew minn polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP, jew PE.
- Is-sett tal-ghoti 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-hin tal-infużjoni) f'temperatura ambjentali tal-kamra (15°C sa 25°C) u f'temperatura tal-kamra.
- Minhabba 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' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Rybrevant 1 600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Rybrevant 2 240 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Rybrevant 2 400 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Rybrevant 3 520 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

amivantamab

▼ Dan 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 tinghata 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 tinghata Rybrevant
3. Kif jinghata Rybrevant
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen 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 jehel ma' miri 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'gene li tissejjaħ 'EGFR'.

Rybrevant jista' jiġi preskritt lilek:

- bħala l-ewwel mediċina li tirċievi għall-kanċer tiegħek flimkien ma' lazertinib
- f'kombinazzjoni ma' kimoterapija (carboplatin u pemetrexed) wara falliment ta' terapija preċedenti li tinkludi inibitur ta' tyrosine kinase (TKI, tyrosine kinase inhibitor) EGFR, jew
- bħala l-ewwel mediċina li tirċievi għall-kanċer tiegħek flimkien mal-kimoterapija (carboplatin u pemetrexed), 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.

Rybrewant jista' jinghata flimkien ma' medicini oħra kontra l-kanċer. Huwa importanti li inti taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif ta' dawn il-medicini l-oħra. Jekk ikollok kwalunkwe mistoqsija dwar dawn il-medicini, taqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Rybrewant

Tihux Rybrewant

- jekk inti allergiku għal amivantamab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla f'sezzjoni 6).

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Rybrewant jekk:

- batejt minn xi infjammazzjoni fil-pulmuni tiegħek (kundizzjoni msejha 'mard tal-pulmun interstizzjali' jew 'pnewmonite').

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

- Kull effett sekondarju waqt li l-medicina tkun qed tiġi injettata.
- Diffikultà f'daqqa biex tiehu n-nifs, sogħla, jew deni li jista' jissuġerixxi infjammazzjoni fil-pulmun. Il-kundizzjoni tista' tkun ta' periklu għall-ħajja, għalhekk il-professionisti tal-kura tas-saħħa se jimmonitorjawk għal sintomi potenzjali.
- Meta tintuża ma' medicina oħra msejha lazertinib, jistgħu jseħħu effetti sekondarji ta' periklu għall-ħajja (miħabba emboli tad-demmi fil-vini). It-tabib tiegħek se jagħtik medicini addizzjonali biex jgħin tipprevjeni emboli tad-demmi waqt il-kors tat-trattament tiegħek u se jimmonitorjak għal sintomi potenzjali.
- Problemi tal-ġilda. Biex tnaqqas ir-riskju u s-severità ta' problemi tal-ġilda, ilbes ilbies protettiv, applika protezzjoni mix-xemx bi spettu UVA/UVB wiesgħa, u uża idratanti (formulazzjonijiet ibbażati fuq is-ceramidi jew formulazzjonijiet oħra li jipprovdu idratazzjoni tal-ġilda fit-tul u jeskludu aġenti li jnissxu l-ġilda huma preferuti) regolarment fuq wiċċek u ġismek kollu (hlief il-ġilda tal-qorriegħa tar-ras) waqt li tkun qed tiehu din il-medicina. Se jkollok b'żonn iżżomm 'il bogħod mix-xemx u tibqa' tagħmel dan għal xahrejn wara li twaqqaf it-trattament. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tibda antibijotiku(ċi) u antisettiku biex taħsel idejk u saqajk biex tnaqqas ir-riskju u s-severità ta' problemi tal-ġilda, u jista' jitrattak b'medicina(i), jew jibagħtek biex tara speċjalista tal-ġilda (dermatologista) jekk ikollok reazzjonijiet tal-ġilda waqt it-trattament.
- Problemi fl-għajnejn. Jekk għandek problemi bil-vista jew uġiġh fl-għajnejn, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-infermier minnufih. Jekk għandek il-lentijiet tal-kuntatt, u għandek xi sintomi godda tal-għajnejn, ieqaf milli tuża aktar il-lentijiet ta' kuntatt u għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Rybrewant

Għid lit-tabib tiegħek jew lill-infermier jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

Kontraċezzjoni

- Jekk tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Rybrewant 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 tinghata din il-medicina.
- Huwa possibbli li din il-medicina tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwiolda. Jekk tinqabad tqila waqt li tkun qed tiġi trattata b'din il-medicina, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih. Inti u t-tabib tiegħek ser tiddeċiedu jekk il-benefiċċju li tiegħu l-medicina jisboqx ir-riskju għat-tarbija mhix imwiolda tiegħek.

Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok għajjen, thossok 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-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull doża, jiġifieri essenżjalment hija 'hielsa mis-sodium'.

Rybrevant fih polysorbate

Din il-medicina fiha 0.6 mg polysorbate 80 f'kull mL, li huwa ekwivalenti għal 6 mg għal kull kunjett ta' 10 mL, 8.4 mg għal kull kunjett ta' 14 mL, 9 mg għal kull kunjett ta' 15 mL jew 13.2 mg għal kull kunjett ta' 22 mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif jinghata Rybrevant

Kemm jinghata

It-tabib tiegħek ser jaħdimlek id-doża korretta tiegħek ta' Rybrevant soluzzjoni għal injezzjoni taht il-ġilda għalik. Id-doża ta' din il-medicina ser tiddependi fuq il-piż tal-ġisem fil-bidu tat-terapija. Inti se tiġi ttrattat b'Rybrevant darba fil-ġimgħa għall-ewwel 4 ġimgħat, imbagħad darba kull 2, 3 jew 4 ġimgħat skont it-trattament li jiddeċiedi għalik it-tabib tiegħek.

Id-doża rakkomandata ta' Rybrevant soluzzjoni għal injezzjoni taht il-ġilda meta tinghata wahedha jew flimkien ma' lazertinib

Kull 4 ġimgħat:

- 1 600 mg kull ġimgħa għall-ewwel 4 dożi, imbagħad 3 520 mg kull 4 ġimgħat jekk tiżen inqas minn 80 kg.
- 2 240 mg kull ġimgħa għall-ewwel 4 dożi, imbagħad 4 640 mg kull 4 ġimgħat jekk tiżen aktar minn jew uguali għal 80 kg.
-

Kull ġimgħatejn:

- 1 600 mg kull ġimgħa għall-ewwel 4 dożi, imbagħad kull ġimgħatejn jekk tiżen inqas minn 80 kg.
- 2 240 mg kull ġimgħa għall-ewwel 4 dożi, imbagħad kull ġimgħatejn jekk tiżen aktar minn jew uguali għal 80 kg.

Id-doża rakkomandata ta' Rybrevant soluzzjoni għal injezzjoni taht il-ġilda meta tinghata flimkien ma' kimoterapija (carboplatin u pemetrexed)

Kull 3 ġimgħat:

- 1 600 mg għall-ewwel doża, imbagħad 2 400 mg kull ġimgħa għat-3 dożi li jmiss, imbagħad kull 3 ġimgħat jekk tiżen inqas minn 80 kg.

- 2 240 mg għall-ewwel doża, imbagħad 3 360 mg kull gimgħa għat-3 dozi li jmiss jekk tiżen aktar minn jew ugħwali għal 80 kg.

Kif tingħata din il-mediċina

Rybrevant soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda ser tingħatalek minn tabib jew infermier bħala injezzjoni taħt il-ġilda tiegħek (injezzjoni taħt il-ġilda) fuq bejn wieħed u ieħor 5 minuti għal kull injezzjoni. Tingħata fl-erja tal-istonku (addome), mhux f'partijiet oħra tal-ġisem, u mhux f'erja tal-addome fejn il-ġilda tkun ħamra, mbengħla, sensittiva, iebša, jew fejn ikun hemm tatus jew ċikatriċi.

Jekk ikollok uġiġh waqt l-injezzjoni, it-tabib jew l-infermier jistgħu jinterrompu l-injezzjoni u jagħtuk l-injezzjoni li jkun fadal f'żona oħra ta' żaqkek.

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 allergika (antistamini)
- mediċini għal infjammazzjoni (kortikosteroidi)
- 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 jiċċekkja għal effetti sekondarji.

Jekk tinsa l-appuntament tiegħek biex tiehu Rybrevant

Huwa importanti ħafna li tmur għall-appuntamenti kollha tiegħek. Jekk ma tmurx għal appuntament, aghmel 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'kulhadd.

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):

- Meta jingħata flimkien ma' 'lazertinib' jew kimoterapija (carboplatin u pemetrexed), jista' jseħh embolu tad-demm fil-vini, speċjalment fil-pulmun jew riglejn. Sinjali jistgħu jinkludu wġiġh tas-sider f'daqqa, qtugħ ta' nifs, nifs mgħaġġel, uġiġh fir-riglejn, u nefha fid-dirgħajn u r-riglejn.
- Sinjali ta' reazzjoni għall-injezzjoni - bħal sirdat, thossok b'nifsejk maqtugħin, thossok imdardar (dardir), fwawar, skomfort fis-sider, u deni. Dan jista' jseħh speċjalment wara l-ewwel doża. It-tabib tiegħek għandu mnejn jagħtik mediċini oħrajn, jew l-injezzjoni għandha mnejn tkun trid titwaqqaf.

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

- Sinjali ta' infjammazzjoni fil-pulmun - bħal diffikultà f'daqqa biex tiehu 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.
- Sinjali ta' kornea infjammata, li hija il-parti ta' quddiem tal-għajn (keratite) – bħal uġiġh fl-għajnejn, sensittività għad-dawl, ħmura, bidliet fil-vista jew tnixxija mill-għajnejn. Jekk

tesperjenza dawn is-sintomi, għandek twaqqaf l-użu tal-lentijiet tal-kuntatt sakemm tkun tkellimt mat-tabib tiegħek.

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

- raxx li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja b'infafet u tqaxxir tal-ġilda fuq parti kbira tal-ġisem (nekrolizi epidermali tossika).
- infjammazzjoni ġewwa l-ġajnejn li tista' taffettwa l-vista (uveite).

Effetti sekondarji oħra

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

- raxx fil-ġilda
- problemi bid-dwiefer
- numru baxx ta' tip ta' ċellula bajda tad-demem (newtropenija)^b
- livell baxx tal-proteina 'albumina' fid-demem
- thossok għajnejn ħafna
- dardir
- feriti fil-ħalq
- problemi fil-fwied^a
- nefha kkawżata minn akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem (edema)
- numru baxx ta' 'plejtlits' (ċelloli li jgħinu lid-demem jagħqad)^b
- stitikezza
- dijarea
- tnaqqis fl-aptit
- sensazzjoni mhux tas-soltu fil-ġilda (bħal tnefnim jew sensazzjoni ta' tkaxkir)^a
- zieda fil-livell tal-enzima tal-fwied 'alanine aminotransferase' fid-demem
- zieda fil-livell tal-enzima tal-fwied 'aspartate aminotransferase' fid-demem
- ġilda xotta
- ħakk
- rimettar
- livell baxx ta' potassju fid-demem
- problemi oħra fl-ġajnejn
- livell baxx ta' kalċju fid-demem
- uġiġħ fil-muskoli
- thossok sturdut
- spażmi fil-muskoli^a
- deni
- uġiġħ fl-istonku
- zieda fil-livell tal-enzima tal-fwied 'alkaline phosphatase' fid-demem
- livell baxx ta' manjeżju fid-demem

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

- murliti
- irritazzjoni jew uġiġħ fejn tingħata l-injezzjoni
- ulċeri (feriti) fuq il-ġilda
- problemi bil-vista
- ħmura, nefha, tqaxxir jew sensitività, prinċipalment fuq l-idejn u s-saqajn (sindrome ta' eritrodisesteżja palmari-plantari)
- tkabbir tax-xagħar tal-ġajnejn
- horriqija.^a

^a Dehru biss flimkien ma' lazertinib

^b Dehru biss flimkien ma' carboplatin u pemetrexed

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Rybrevant

Rybrevant soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda għandu jinżamm fi sptar jew klinika.

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

Tużax din il-medicina 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.

Ahzen fil-frigġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friza.

Ahzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

L-istabilità kimika u fizika 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 mikrobijologiku, 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' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

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. Kunjett wieħed ta' 15 mL soluzzjoni għall-injezzjoni fih 2 400 mg ta' amivantamab. Kunjett wieħed ta' 22 mL soluzzjoni għall-injezzjoni fih 3 520 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, sukrożju, 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 soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda huwa likwidu mingħajr kulur għal safrani ċar. Din il-medicina hija disponibbli f'pakkett tal-kartun li fih kunjett 1 tal-ħġieġ ta' 10 mL ta' soluzzjoni, kunjett 1 tal-ħġieġ ta' 14 mL ta' soluzzjoni, kunjett 1 tal-ħġieġ ta' 15 mL ta' soluzzjoni jew kunjett 1 tal-ħġieġ ta' 22 mL ta' soluzzjoni.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 800 29 504
info_belux@its.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: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

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 jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn għajr dawġ imsemmija hawn taħt.

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

Preparazzjoni

- Stabilixxi d-doża meħtieġa u l-kunjett(i) xieraq/xierqa tal-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant meħtieġ abbażi tal-linja bażi tal-piż tal-pazjent.
- Għal doża ta' kull 4 ġimghat, pazjenti < 80 kg jirċievu 1 600 mg kull ġimgha minn Ġimghat 1 sa 4, imbagħad 3 520 mg kull 4 ġimghat li tibda minn Ġimgha 5 'il quddiem. Pazjenti ≥ 80 kg jirċievu 2 240 mg kull ġimgha minn Ġimghat 1 sa 4, imbagħad 4 640 mg kull 4 ġimghat li tibda minn Ġimgha 5 'il quddiem.
- Għal doża ta' kull ġimagħtejn, Pazjenti < 80 kg jirċievu 1 600 mg u pazjenti ≥ 80 kg jirċievu 2 240 mg darba fil-ġimgha minn Ġimghat 1 sa 4 imbagħad kull ġimagħtejn b'bidu f'Ġimgha 5 'il quddiem.
- Għal doża ta' kull 3 ġimghat, pazjenti < 80 kg jirċievu 1 600 mg f'Ġimgha 1 Jum 1, imbagħad 2 400 mg kull ġimgha minn Ġimghat 2 sa 4, imbagħad kull 3 ġimghat li tibda minn Ġimgha 7 'il quddiem. Pazjenti ≥ 80 kg jirċievu 2 240 mg f'Ġimgha 1 Jum 1, imbagħad 3 360 mg kull ġimgha minn Ġimghat 2 sa 4, u imbagħad kull 3 ġimghat li tibda minn Ġimgha 7 'il quddiem.
- Nehhi l-kunjett(i) xieraq/xierqa tal-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant meħtieġ mill-ħażna mkessha (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. Thawwadx.
- Iġbed il-volum tal-injezzjoni meħtieġ tal-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant mill-kunjett go siringa ta' daqs xieraq bl-użu ta' siringa ta' trasferiment. Siringi iktar żgħir jeħtieġu inqas saħħa waqt il-preparazzjoni u l-għoti.
- Kull volum tal-injezzjoni m'għandux jaqbeż 15 mL. Aqşam id-dożi li jeħtieġu aktar minn 15 mL f'volumi bejn wiehded u ieħor ugwali f'aktar minn siringa waħda.
- Il-formulazzjoni taħt il-ġilda ta' Rybrevant hija kompatibbli ma' labar tal-injezzjoni tal-azzar li ma jsaddadx, siringi tal-polypropylene 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 tiffilaxxa 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.

Hażna tas-siringa ppreparata

Is-siringa ppreparata għandha tingħata mallewwel. Jekk għoti mallewwel ma jkunx possibbli, aħżen is-siringa ppreparata mkessha 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 mkessha jew iktar minn 24 siegħa f'temperature tal-kamra. Jekk tinhażen fil-friġġ, halli s-soluzzjoni titla' għal temperatura 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 jigu 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.