

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rybrevant 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50 mg amivantamab.
Ένα φιαλίδιο των 7 ml περιέχει 350 mg amivantamab.

Το amivantamab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο διειδικό αντίσωμα με βάση την Ανοσοσφαιρίνη G1 (IgG1) που στρέφεται έναντι των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) και της μεσεγγυματικής προς επιθηλιακή μετάβασης (MET), το οποίο παράγεται από μια κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωοθήκη Κινεζικού Κρικητού [CHO]) με χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το διάλυμα είναι άχρωμο προς ωχροκίτρινο, με pH 5,7 και ωσμωγραμμομοριακότητα κατά βάρος περίπου 310 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rybrevant ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20 του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), μετά την αποτυχία θεραπείας με βάση την πλατίνα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Rybrevant θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Το Rybrevant θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας με πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για την αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs), εφόσον εμφανιστούν.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Rybrevant, πρέπει να έχει τεκμηριωθεί ο θετικός προσδιορισμός της κατάστασης της μετάλλαξης ένθεσης στο Εξόνιο 20 του EGFR με τη χρήση επικυρωμένης μεθόδου ελέγχου (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Θα πρέπει να χορηγούνται προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRRs με το Rybrevant (βλ. παρακάτω «Τροποποιήσεις της δόσης» και «Συνιστώμενα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα»).

Η συνιστώμενη δόση του Rybrevant δίνεται στον Πίνακα 1 και το δοσολογικό σχήμα δίνεται στον Πίνακα 2 (βλ. παρακάτω «Ρυθμοί έγχυσης»).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση του Rybrevant

Σωματικό βάρος του ασθενούς (κατά την έναρξη *)	Συνιστώμενη δόση	Αριθμός φιαλιδίων
Μικρότερο από 80 kg	1.050 mg	3
Μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg	1.400 mg	4

* Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για επακόλουθες μεταβολές του σωματικού βάρους

Πίνακας 2: Δοσολογικό σχήμα για το Rybrevant

Εβδομάδες	Σχήμα
Εβδομάδες 1 έως 4	Εβδομαδιαία (συνολικά 4 δόσεις)
Εβδομάδα 5 και εφεξής	Κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5

Διάρκεια θεραπείας

Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία με Rybrevant έως την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Παραλειφθείσα δόση

Σε περίπτωση παράλειψης μιας προγραμματισμένης δόσης, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό και το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα, διατηρώντας το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των θεραπειών.

Τροποποιήσεις της δόσης

Η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 μέχρι την αποδρομή της ανεπιθύμητης ενέργειας σε ≤ Βαθμού 1 ή στα αρχικά επίπεδα. Εάν μία διακοπή διαρκέσει 7 ημέρες ή λιγότερο, ξεκινήστε εκ νέου στην τρέχουσα δόση. Εάν μία διακοπή διαρκέσει περισσότερο από 7 ημέρες, συνιστάται επανέναρξη σε μειωμένη δόση, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Βλέπε επίσης τις συγκεκριμένες τροποποιήσεις της δόσης για συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, κάτω από τον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Σωματικό βάρος (κατά την έναρξη)	Αρχική δόση	1 ^η τροποποίηση δόσης	2 ^η τροποποίηση δόσης	3 ^η τροποποίηση δόσης
Μικρότερο από 80 kg	1.050 mg	700 mg	350 mg	Διακόψτε το Rybrevant
Μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg	1.400 mg	1.050 mg	700 mg	

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Διακόψτε την έγχυση με το πρώτο σημείο IRRs. Πρόσθετα υποστηρικτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. πρόσθετα γλυκοκορτικοειδή, αντισταμινικά, αντιυπερτασικά και αντιεμετικά) θα πρέπει να χορηγούνται ως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

- Βαθμού 1-3 (ήπια-σοβαρή): Μετά την αποκατάσταση των συμπτωμάτων, ξεκινήστε εκ νέου την έγχυση στο 50% του προηγούμενου ρυθμού. Εάν δεν υπάρχουν πρόσθετα συμπτώματα, ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί σύμφωνα με τον συνιστώμενο ρυθμό έγχυσης (βλέπε Πίνακα 5). Στην επόμενη δόση θα πρέπει να χορηγηθούν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. Πίνακα 4).
- Υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή): Διακόψτε οριστικά το Rybrevant.

Αντιδράσεις του δέρματος και των ονύχων

Εάν ο ασθενής εμφανίσει μία αντίδραση του δέρματος ή των ονύχων Βαθμού 2, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική φροντίδα. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση μετά από 2 εβδομάδες, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης (βλ. Πίνακα 3). Εάν ο ασθενής εμφανίσει μία αντίδραση του δέρματος ή των ονύχων Βαθμού 3, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική φροντίδα και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Rybrentant μέχρι να βελτιωθεί η ανεπιθύμητη ενέργεια. Μετά την αποκατάσταση της αντίδρασης του δέρματος ή των ονύχων σε \leq Βαθμού 2, Rybrentant θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση. Εάν ο ασθενής εμφανίσει δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 4 (συμπεριλαμβανομένης της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN)), διακόψτε οριστικά το Rybrentant (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Εάν ο ασθενής εμφανίσει διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή ανεπιθύμητες ενέργειες που προσομοιάζουν με ILD (π.χ., πνευμονίτιδα), διακόψτε οριστικά το Rybrentant (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστώμενα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Πριν από την έγχυση (Εβδομάδα 1, Ημέρες 1 και 2), θα πρέπει να χορηγούνται αντισταμινικά, αντιπυρετικά και γλυκοκορτικοειδή, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRRs (βλ. Πίνακα 4). Για τις επόμενες δόσεις, είναι απαραίτητο να χορηγηθούν αντισταμινικά και αντιπυρετικά. Αντιεμετικά θα πρέπει να χορηγούνται όπως απαιτείται.

Πίνακας 4: Δοσολογικό σχήμα των προκαταρκτικών θεραπευτικών αγωγών

Προκαταρκτική θεραπευτική αγωγή	Δόση	Οδός χορήγησης	Συνιστώμενο περιθώριο χορήγησης πριν από τη χορήγηση του Rybrentant
Αντισταμινικό*	Διφαινυδραμίνη (25 έως 50 mg) ή ισοδύναμο	Ενδοφλεβίως	15 έως 30 λεπτά
		Από στόματος	30 έως 60 λεπτά
Αντιπυρετικό*	Παρακεταμόλη/Ακεταμινοφαίνη (650 έως 1.000 mg)	Ενδοφλεβίως	15 έως 30 λεπτά
		Από στόματος	30 έως 60 λεπτά
Γλυκοκορτικοειδές‡	Δεξαμεθαζόνη (10 mg) ή μεθυλοπρεδνιζολόνη (40 mg) ή ισοδύναμο	Ενδοφλεβίως	45 έως 60 λεπτά

* Απαιτείται σε όλες τις δόσεις.

‡ Απαιτείται στην αρχική δόση (Εβδομάδα 1, Ημέρες 1 και 2), προαιρετικό για τις επόμενες δόσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του amivantamab στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης (βλ. παράγραφο 4.8, παράγραφο 5.1 και παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του amivantamab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής (ΦΚ) πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς το amivantamab δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2). Εάν ξεκινήσει η θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες με τροποποιήσεις της δόσης σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του amivantamab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση αναλύσεις ΦΚ πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική

δυσλειτουργία. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς το amivantamab δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2). Εάν ξεκινήσει η θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες με τροποποιήσεις της δόσης σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.

Τρόπος χορήγησης

Το Rybrentant προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση με αποστειρωμένο ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5% ή χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Το Rybrentant πρέπει να χορηγείται με διήθηση εντός της γραμμής.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Ρυθμοί έγχυσης

Μετά την αραίωση, η έγχυση θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως με τους ρυθμούς έγχυσης που παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 παρακάτω. Λόγω της συχνότητας των IRRs κατά την πρώτη δόση, το amivantamab θα πρέπει να εγχύεται μέσω μίας περιφερικής φλέβας την Εβδομάδα 1 και την Εβδομάδα 2. Έγχυση μέσω κεντρικής γραμμής μπορεί να χορηγηθεί κατά τις επόμενες εβδομάδες, όταν ο κίνδυνος IRR είναι χαμηλότερος (βλ. παράγραφο 6.6). Όσον αφορά την πρώτη δόση, συνιστάται η προετοιμασία της να γίνεται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στη χορήγηση, ώστε να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα ολοκλήρωσης της έγχυσης σε περίπτωση μιας IRR.

Πίνακας 5: Ρυθμοί έγχυσης για τη χορήγηση του Rybrentant

Δόση των 1.050 mg			
Εβδομάδα	Δόση (ανά ασκό των 250 ml)	Αρχικός ρυθμός έγχυσης	Επακόλουθος ρυθμός έγχυσης[‡]
Εβδομάδα 1 (έγχυση διαιρεμένης δόσης)			
Εβδομάδα 1 <i>Ημέρα 1</i>	350 mg	50 ml/ώρα	75 ml/ώρα
Εβδομάδα 1 <i>Ημέρα 2</i>	700 mg	50 ml/ώρα	75 ml/ώρα
Εβδομάδα 2	1.050 mg	85 ml/ώρα	
Επόμενες εβδομάδες*	1.050 mg	125 ml/ώρα	
Δόση των 1.400 mg			
Εβδομάδα	Δόση (ανά ασκό των 250 ml)	Αρχικός ρυθμός έγχυσης	Επακόλουθος ρυθμός έγχυσης[‡]
Εβδομάδα 1 (έγχυση διαιρεμένης δόσης)			
Εβδομάδα 1 <i>Ημέρα 1</i>	350 mg	50 ml/ώρα	75 ml/ώρα
Εβδομάδα 1 <i>Ημέρα 2</i>	1.050 mg	35 ml/ώρα	50 ml/ώρα
Εβδομάδα 2	1.400 mg	65 ml/ώρα	
Εβδομάδα 3	1.400 mg	85 ml/ώρα	
Επόμενες εβδομάδες*	1.400 mg	125 ml/ώρα	

* Μετά την Εβδομάδα 5, η χορήγηση των δόσεων στους ασθενείς γίνεται κάθε 2 εβδομάδες.

‡ Αυξήστε τον αρχικό ρυθμό έγχυσης στον επακόλουθο ρυθμό έγχυσης μετά από 2 ώρες, απουσία IRRs.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρουσιάστηκαν συχνά στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από την αρχική έγχυση (Εβδομάδα 1), θα πρέπει να χορηγηθούν αντισταμινικά, αντιπυρετικά και γλυκοκορτικοειδή, για τη μείωση του κινδύνου IRRs. Για τις επόμενες δόσεις, θα πρέπει να χορηγηθούν αντισταμινικά και αντιπυρετικά. Η αρχική έγχυση θα πρέπει να χορηγηθεί σε διαιρεμένες δόσεις την Εβδομάδα 1, τις Ημέρες 1 και 2.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τη θεραπεία σε περιβάλλον με κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για την αντιμετώπιση των IRRs. Οι εγχύσεις θα πρέπει να διακόπτονται με το πρώτο σημείο IRRs οποιασδήποτε βαρύτητας και θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα μετά την έγχυση ως ενδείκνυται κλινικά. Μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων, η έγχυση θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου στο 50% του προηγούμενου ρυθμού. Για υποτροπιάζουσες IRRs βαθμού 3 ή IRRs Βαθμού 4, το Rybrentant θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή ομοιάζουσες με την ILD ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πνευμονίτιδα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας (π.χ. δύσπνοια, βήχας, πυρετός). Εάν εμφανιστούν συμπτώματα, η θεραπεία με Rybrentant θα πρέπει να διακοπεί για όσο διάστημα εκκρεμεί η διερεύνηση αυτών των συμπτωμάτων. Η πιθανολογούμενη ILD θα πρέπει να αξιολογείται και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία, ως απαιτείται. Το Rybrentant θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ILD (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις του δέρματος και των ονύχων

Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή), κνησμός και ξηροδερμία παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab (βλ. παράγραφο 4.8). Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η οδηγία να περιορίζουν την έκθεσή τους στον ήλιο κατά τη διάρκεια και για 2 μήνες μετά τη θεραπεία με Rybrentant. Συνιστάται η χρήση προστατευτικών ρούχων και αντλιακού ευρέος φάσματος UVA/UVB. Για τις ξηρές περιοχές συνιστάται μαλακτική κρέμα χωρίς οινόπνευμα. Εάν εμφανιστούν δερματικές αντιδράσεις, θα πρέπει να χορηγηθούν τοπικά κορτικοστεροειδή και τοπικά και/ή από στόματος αντιβιοτικά. Για συμβάντα Βαθμού 3 ή μη επαρκώς ανεκτά συμβάντα Βαθμού 2, θα πρέπει επίσης να χορηγηθούν συστηματικά αντιβιοτικά και από στόματος στεροειδή. Οι ασθενείς που προσέρχονται με σοβαρό εξάνθημα το οποίο έχει άτυπη εμφάνιση ή κατανομή ή δεν εμφανίζουν βελτίωση εντός 2 εβδομάδων θα πρέπει να παραπέμπονται αμέσως σε δερματολόγο. Θα πρέπει να γίνει μείωση της δόσης, προσωρινή διακοπή ή οριστική διακοπή του Rybrentant, με βάση τη βαρύτητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχει αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN). Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί TEN.

Οφθαλμικές διαταραχές

Οφθαλμικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης κερατίτιδας, παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που προσέρχονται με επιδεινούμενα οφθαλμικά συμπτώματα θα πρέπει να παραπέμπονται αμέσως σε οφθαλμίατρο και θα πρέπει να διακόπτουν τη χρήση φακών επαφής μέχρι την αξιολόγηση των συμπτωμάτων. Για τροποποιήσεις της δόσης λόγω οφθαλμικών διαταραχών Βαθμού 3 ή 4, βλ. παράγραφο 4.2.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αραιωθεί σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου προς έγχυση 9 mg/ml (0,9%). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενο νάτριο (βλ. παράγραφο 6.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Επειδή πρόκειται για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, η νεφρική απέκκριση και ο μεσολαβούμενος από ηπατικά ένζυμα μεταβολισμός του ακέραιου amivantamab δεν είναι πιθανό να αποτελούν μείζονες οδούς αποβολής. Ως εκ τούτου, παραλλαγές σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αποβολή του amivantamab. Εξαιτίας της υψηλής συγγένειας για ένα μοναδικό επίτοπο των EGFR και MET, το amivantamab δεν αναμένεται να επηρεάσει τα ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα.

Εμβόλια

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των εμβολιασμών σε ασθενείς που λαμβάνουν amivantamab. Αποφεύγετε τη χρήση ζώντων ή ζώντων - εξασθενημένων εμβολίων ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν amivantamab.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με amivantamab.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο για την αξιολόγηση του κινδύνου από τη χρήση του amivantamab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα προς ενημέρωση του σχετιζόμενου με το φάρμακο κινδύνου. Η χορήγηση μορίων τα οποία αναστέλλουν τα EGFR και MET σε κυοφορούντα ζώα οδήγησε σε αυξημένη επίπτωση διαταραχής της εμβρυϊκής ανάπτυξης, εμβρυϊκής θνητότητας και αποβολής. Επομένως, με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα ευρήματα σε ζωικά μοντέλα, το amivantamab θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα. Το amivantamab δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα θεωρείται ότι υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων για το έμβρυο. Αν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το amivantamab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Είναι γνωστό ότι οι ανθρώπινες IgG απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό και σύντομα εν συνεχεία μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη διάρκεια αυτού του σύντομου διαστήματος λίγο μετά τον τοκετό, αν και οι IgG είναι πιθανό να αποικοδομούνται στον γαστρεντερικό σωλήνα του παιδιού που θηλάζει και να μην απορροφούνται. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με amivantamab, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του amivantamab στην ανθρώπινη γονιμότητα. Οι επιδράσεις στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Rybrevant μπορεί να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Βλ. παράγραφο 4.8 (π.χ. ζάλη, κόπωση, έκπτωση της όρασης). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την όραση, τα οποία επηρεάζουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης, συνιστάται να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσει η επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών ήταν εξάνθημα (76%), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (67%), τοξικότητα ονύχων (47%), υπολευκωματιναιμία (31%), οίδημα (26%), κόπωση (26%), στοματίτιδα (24%), ναυτία (23%) και δυσκοιλιότητα (23%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν ILD (1,3%), IRR (1,1%) και εξάνθημα (1,1%). Το τρίτο τοις εκατό των ασθενών διέκοψε το Rybrevant λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν IRR (1,1%), ILD (0,5%) και τοξικότητα των ονύχων (0,5%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 6 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν amivantamab.

Τα δεδομένα αποτυπώνουν την έκθεση στο amivantamab σε 380 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μετά την αποτυχία χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς έλαβαν amivantamab σε δόση 1.050 mg (για ασθενείς < 80 kg) ή 1.400 mg (για ασθενείς ≥ 80 kg). Η διάμεση έκθεση στο amivantamab ήταν 4,1 μήνες (εύρος: 0,0 έως 39,7 μήνες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατίθενται ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας.

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν amivantamab

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Οποιοδήποτε Βαθμού (%)	Βαθμού 3-4 (%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Υπολευκωματιναιμία ^α (βλ. παράγραφο 5.1)	Πολύ συχνές	31	2*
Μειωμένη όρεξη		16	0,5*
Υπασβεσταιμία		10	0,3*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ζάλη ^β	Πολύ συχνές	13	0,3*
Οφθαλμικές διαταραχές			
Έκπτωση της όρασης ^γ	Συχνές	3	0
Ανάπτυξη των βλεφαρίδων ^δ		1	0
Άλλες οφθαλμικές διαταραχές ^ε		6	0
Κερατίτιδα	Όχι συχνές	0,5	0
Ραγοειδίτιδα		0,3	0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Διάμεση πνευμονοπάθεια ^{στ}	Συχνές	3	0,5*
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Διάρροια	Πολύ συχνές	11	2*
Στοματίτιδα ^ς		24	0,5*
Ναυτία		23	0,5*
Δυσκοιλιότητα		23	0
Έμετος		12	0,5*
Κοιλιακό άλγος ^η	Συχνές	9	0,8*

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Πολύ συχνές	15	2
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη		13	1
Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη		12	0,5*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Εξάνθημα ^θ	Πολύ συχνές	76	3*
Τοξικότητα των ονύχων ^ι		47	2*
Ξηροδερμία ^{ια}		19	0
Κνησμός		18	0
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	Όχι συχνές	0,3	0,3*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Μυαλγία	Πολύ συχνές	11	0,3*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Οίδημα ^{ιβ}	Πολύ συχνές	26	0,8*
Κόπωση ^{ιγ}		26	0,8*
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			
Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση	Πολύ συχνές	67	2

* Μόνο συμβάματα Βαθμού 3

^α Υπολευκωματιναμία: λευκοματίνη αίματος μειωμένη, υπολευκωματιναμία

^β Ζάλη: ζάλη, ζάλη προσπάθειας, ίλιγγος

^γ Έκπτωση της όρασης: όραση θαμπή, οπτική οξύτητα μειωμένη, έκπτωση της όρασης

^δ Ανάπτυξη των βλεφαρίδων: ανάπτυξη των βλεφαρίδων, τριχομεγαλία

^ε Άλλες οφθαλμικές διαταραχές: βλεφαρίτιδα, υπεραιμία του επιπεφυκότα, ερεθισμός του κερατοειδούς, ξηροφθαλμία, επισκληρίτιδα, οφθαλμική διαταραχή, κνησμός του οφθαλμού, μη μολυσματική επιπεφυκίτιδα, υπεραιμία του οφθαλμού

^{στ} Διάμεση πνευμονοπάθεια: διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα

^ζ Στοματίτιδα: αφθώδες έλκος, χειλίτιδα, γλωσσίτιδα, εξέλκωση των χειλέων, εξέλκωση του στόματος, φλεγμονή βλεννογόνου, στοματίτιδα

^η Κοιλιακό άλγος: κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, επιγαστρική δυσφορία, γαστρεντερικό άλγος

^θ Εξάνθημα: ακμή, δερματίτιδα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα, θυλακίτιδα, μολυσματικό κηρίο, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, περινεϊκό εξάνθημα, περιστοματική δερματίτιδα, φλύκταινα, εξάνθημα, εξάνθημα ερυθρηματώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησιμώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα φυσαλιδώδες, αποφολίδωση δέρματος, βλάβη δέρματος

^ι Τοξικότητα των ονύχων: είσφρωση ονύχου, λοίμωξη της κοίτης των ονύχων, ρωγμές των παρωνυχίων, διαταραχή των ονύχων, αύλακες των ονύχων, ρήξη ονύχα, ονυχόλυση, παρωνυχία

^{ια} Ξηροδερμία: ξηροδερμία, έκζεμα, έκζεμα χωρίς σημηματογόνο έκκριση, ρωγμές δέρματος, ξηρόδερμα

^{ιβ} Οίδημα: οίδημα του οφθαλμού, οίδημα βλεφάρου, οίδημα προσώπου, γενικευμένο οίδημα, εντοπισμένο οίδημα, οίδημα, οίδημα περιφερικό, περικογχικό οίδημα, περικογχική διόγκωση, περιφερική διόγκωση, διόγκωση προσώπου

^{ιγ} Κόπωση: εξασθένιση, κόπωση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 67% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με amivantamab. Το ενενήντα οκτώ τοις εκατό των IRRs ήταν Βαθμού 1-2. Το ενενήντα εννέα τοις εκατό των IRRs εμφανίστηκε στην πρώτη έγχυση και ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 60 λεπτά, και η πλειοψηφία εμφανίστηκε εντός 2 ωρών από την έναρξη της έγχυσης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν ρίγη, δύσπνοια, ναυτία, έξαψη, θωρακική δυσφορία και έμετο (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Διάμεση πνευμονοπάθεια ή ομοιάζουσες με την ILD ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με τη χρήση του amivantamab, καθώς και με άλλους αναστολείς του EGFR. Διάμεση πνευμονοπάθεια ή πνευμονίτιδα αναφέρθηκε στο 2,6% των ασθενών. Ασθενείς με ιατρικό ιστορικό ILD, φαρμακοεπαγόμενη ILD, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία που έρχηζε θεραπείας με στεροειδή ή

οποιαδήποτε ένδειξη κλινικά ενεργής ILD αποκλείστηκαν από την κλινική μελέτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις του δέρματος και των ονύχων

Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή), κνησμός και ξηροδερμία παρουσιάστηκαν στο 76% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με amivantamab. Τα περισσότερα περιστατικά ήταν Βαθμού 1 ή 2, ενώ συμβάντα εξάνθηματος Βαθμού 3 παρουσιάστηκαν στο 3% των ασθενών. Εξάνθημα που οδήγησε σε διακοπή του amivantamab παρουσιάστηκε στο 0,3% των ασθενών. Το εξάνθημα εμφανίστηκε συνήθως εντός των πρώτων 4 εβδομάδων θεραπείας, με διάμεσο χρόνο έως την έναρξη 14 ημέρες. Παρωνυχία εμφανίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με amivantamab. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν Βαθμού 1 ή 2, ενώ παρωνυχία Βαθμού 3 παρουσιάστηκε στο 1,8% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Οφθαλμικές διαταραχές

Οφθαλμικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης κερατίτιδας (0,5%), παρουσιάστηκαν στο 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με amivantamab. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν ανάπτυξη των βλεφαρίδων, έκπτωση της όρασης και άλλες οφθαλμικές διαταραχές. Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 1-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα με το amivantamab σε ασθενείς 75 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών.

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει το ενδεχόμενο ανοσογονικότητας. Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC που έλαβαν θεραπεία με amivantamab, 3 (0,9%) από τους 347 αξιολογήσιμους ασθενείς βρέθηκαν θετικοί για αντι-amivantamab αντισώματα. Δεν υπήρξαν ενδείξεις μεταβολής του προφίλ φαρμακοκινητικής, αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας λόγω των αντι-amivantamab αντισωμάτων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει καθοριστεί μέγιστη ανεκτή δόση σε μια κλινική μελέτη στην οποία οι ασθενείς έλαβαν έως 1.750 mg με ενδοφλέβια χορήγηση. Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με amivantamab. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με Rybrenant θα πρέπει να σταματήσει, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να λαμβάνονται αμέσως τα κατάλληλα γενικά υποστηρικτικά μέτρα μέχρις ότου περιοριστεί ή αποδράμει η κλινική τοξικότητα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, κωδικός ATC: L01FX18.

Μηχανισμός δράσης

Το amivantamab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο, διειδικό για EGFR-MET, χαμηλής περιεκτικότητας σε φουκόζη, με βάση την IgG1 αντίσωμα, με δραστηριότητα καθοδήγησης των ανοσοκυττάρων, το οποίο στοχεύει όγκους με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξώνιο 20 του EGFR. Το amivantamab προσδένεται στις εξωκυττάριας περιοχές των EGFR και MET.

Το amivantamab διαταράσσει τις σηματοδοτικές λειτουργίες των EGFR και MET μέσω αποκλεισμού της σύνδεσης του προσδέτη και ενίσχυσης της αποικοδόμησης των EGFR και MET, προλαμβάνοντας έτσι την ανάπτυξη και εξέλιξη του όγκου. Η παρουσία των EGFR και MET στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων καθιστά επίσης δυνατή τη στόχευση αυτών των κυττάρων προς καταστροφή από ανοσοδραστικά κύτταρα όπως είναι τα κύτταρα-φυσικοί φονείς και τα μακροφάγα, μέσω μηχανισμών εξαρτημένης από αντίσωμα, κυτταρικά επαγόμενης κυτταροτοξικότητας (ADCC) και τρωγοκυττάρωσης, αντίστοιχα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Λευκοματίνη

Το amivantamab μείωσε τη συγκέντρωση της λευκοματίνης στον ορό, κάτι που αποτελεί φαρμακοδυναμική επίδραση της αναστολής του MET, συνήθως κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.8). Στη συνέχεια, η συγκέντρωση της λευκοματίνης σταθεροποιήθηκε για το υπόλοιπο της θεραπείας με amivantamab.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η CHRYSALIS είναι μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη πολλαπλών κοορτών που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Rybrenant σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 114 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC που είχαν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξώνιο 20 του EGFR, των οποίων η νόσος είχε εμφανίσει εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά τη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και η διάμεση παρακολούθηση ήταν 12,5 μήνες. Δείγματα καρκινικού ιστού (93%) και/ή πλάσματος (10%) εξετάστηκαν τοπικά για όλους τους ασθενείς προκειμένου να προσδιοριστεί η κατάσταση μετάλλαξης ένθεσης στο Εξώνιο 20 του EGFR με αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS) στο 46% των ασθενών και/ή με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) στο 41% των ασθενών. Για το 4% των ασθενών οι μέθοδοι ελέγχου δεν προσδιορίστηκαν. Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις για τις οποίες δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ιστορικό ILD που απαιτούσε θεραπεία με παρατεταμένη χρήση στεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων εντός των τελευταίων 2 ετών δεν ήταν επιλέξιμοι για τη μελέτη. Το Rybrenant χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 1.050 mg για ασθενείς < 80 kg ή 1.400 mg για ασθενείς ≥ 80 kg μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την Εβδομάδα 5 έως την απώλεια του κλινικού οφέλους ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή, που ορίζεται ως επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση (CR) ή μερική ανταπόκριση (PR) με βάση τα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1. Επιπλέον, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολογήθηκε και με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση (BICR). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν τη διάρκεια ανταπόκρισης (DOR).

Η διάμεση ηλικία ήταν τα 62 (εύρος: 36–84) έτη, με το 41% των ασθενών να είναι ηλικίας ≥ 65 ετών, το 61% γυναίκες, το 52% Ασιάτες και το 37% Λευκοί. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 7 θεραπείες). Κατά την έναρξη, το 29% είχε κατάσταση απόδοσης ECOG (Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών) 0 και το 70% είχε κατάσταση απόδοσης ECOG 1, το 57% δεν είχε καπνίσει ποτέ, το 100% είχε καρκίνο Σταδίου IV και το 25% είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία για εγκεφαλικές μεταστάσεις. Ενθέσεις στο Εξώνιο 20 παρατηρήθηκαν σε 8 διαφορετικά κατάλοιπα: τα πιο συχνά κατάλοιπα ήταν τα A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) και N771 (11%).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη CHRYSALIS

	Αξιολόγηση ερευνητή (N=114)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης^{α,β} (95% CI)	37% (28%, 46%)
Πλήρης ανταπόκριση	0%
Μερική ανταπόκριση	37%
Διάρκεια ανταπόκρισης	
Διάμεση τιμή ^γ (95% CI), μήνες	12,5 (6,5, 16,1)
Ασθενείς με DOR ≥ 6 μήνες	64%

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης

^α Επιβεβαιωμένη ανταπόκριση

^β Τα αποτελέσματα ORR και DOR βάσει αξιολόγησης ερευνητή ήταν συμβατά με εκείνα που αναφέρθηκαν βάσει αξιολόγησης BICR. Το ORR βάσει αξιολόγησης BICR ήταν 43% (34%, 53%), με ποσοστό CR ίσο με 3% και ποσοστό PR ίσο με 40%, η διάμεση DOR βάσει αξιολόγησης BICR ήταν 10,8 μήνες (95% CI: 6,9, 15,0), και οι ασθενείς με DOR ≥ 6 μήνες βάσει αξιολόγησης BICR ήταν 55%.

^γ Βάσει εκτίμησης Kaplan-Meier.

Αντικαρκινική δράση παρατηρήθηκε στους υποτύπους μεταλλάξεων που μελετήθηκαν.

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rybrenant σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου για το amivantamab ($AUC_{1 \text{ week}}$) αυξάνεται αναλογικά για το εύρος δόσεων από 350 έως 1.750 mg.

Μετά από χορήγηση του Rybrenant στη συνιστώμενη δόση και σχήμα, η μέση $AUC_{1 \text{ week}}$ στον ορό ήταν περίπου 2,9 φορές μεγαλύτερη μετά την πέμπτη δόση έπειτα από εβδομαδιαία χορήγηση δόσεων σε σύγκριση με την πρώτη δόση.

Η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε περίπου 2 μήνες από την έναρξη της περιόδου χορήγησης κάθε 2 εβδομάδες (έως την ένατη έγχυση) με τη δόση των 1.050 mg, και η μέση $AUC_{1 \text{ week}}$ στον ορό ήταν περίπου 2,4 φορές υψηλότερη σε σταθερή κατάσταση συγκριτικά με την πρώτη δόση.

Κατανομή

Ο γεωμετρικός μέσος (CV%) συνολικός όγκος κατανομής του amivantamab, βάσει εκτιμήσεων από παραμέτρους ΦΚ πληθυσμού, ήταν 5,37 (21%) 1 μετά από χορήγηση της συνιστώμενης δόσης του Rybrenant.

Αποβολή

Η κάθαρση του amivantamab είναι υψηλότερη με τις χαμηλές δόσεις (< 350 mg), ενώ είναι γραμμική εντός του εύρους της κλινικής δοσολογίας. Η γεωμετρική μέση (CV%) της γραμμικής κάθαρσης εκτιμήθηκε ίση με 225 (25%) ml/ημέρα, βάσει μοντέλων ΦΚ πληθυσμού. Ο γεωμετρικός μέσος (CV%) της εκτιμώμενης τελικής ημίσειας ζωής που σχετίζεται με κάθαρση γραμμικής κινητικής, προερχόμενος από εκτιμώμενες παραμέτρους ΦΚ πληθυσμού, ήταν 15,7 (26%) ημέρες μετά τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης του Rybrevant ως μονοθεραπεία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του amivantamab με βάση την ηλικία (32-87 ετών).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του amivantamab σε ασθενείς με ήπια ($60 \leq$ κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] < 90 ml/min) και μέτρια ($29 \leq$ CrCl < 60 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ($15 \leq$ CrCl < 29 ml/min) στη φαρμακοκινητική του amivantamab είναι άγνωστη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας δεν είναι πιθανό να έχουν οποιαδήποτε επίδραση στην αποβολή του amivantamab, δεδομένου ότι τα μόρια με βάση την IgG1, όπως το amivantamab, δεν μεταβολίζονται μέσω της ηπατικής οδού.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του amivantamab με βάση την ήπια ηπατική δυσλειτουργία [(ολική χολερυθρίνη \leq ULN και AST > ULN) ή (ULN < ολική χολερυθρίνη $\leq 1,5 \times$ ULN)]. Η επίδραση της μέτριας (ολική χολερυθρίνη 1,5 έως 3 φορές το ULN) και της σοβαρής (ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ULN) ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του amivantamab είναι άγνωστη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του Rybrevant σε παιδιατρικούς πληθυσμούς δεν έχει διερευνηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την τεκμηρίωση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του amivantamab. Οι συνήθεις μελέτες γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης γενικά δεν έχουν εφαρμογή στα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς οι μεγάλες πρωτεΐνες δεν διαχέονται μέσα στα κύτταρα και δεν μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το DNA ή το χρωμοσωματικό υλικό.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των επιδράσεων στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, με βάση τον μηχανισμό δράσης του, το amivantamab μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο ή αναπτυξιακές ανωμαλίες. Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, η μείωση, εξάλειψη ή διαταραχή της εμβρυϊκής ή μητρικής σηματοδότησης του EGFR μπορεί να εμποδίσει την εμφύτευση, να προκαλέσει απώλεια εμβρύου κατά τη διάρκεια διάφορων σταδίων της κύησης (μέσω επιδράσεων στην ανάπτυξη του πλακούντα), να προκαλέσει αναπτυξιακές ανωμαλίες σε πολλαπλά όργανα ή πρώιμο θάνατο στα έμβρυα που επιβιώνουν. Παρόμοια, η απενεργοποίηση του MET ή του προσδέτη του, που είναι ο ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας (HGF), ήταν θανατηφόρα για το έμβρυο λόγω σοβαρών διαταραχών στην ανάπτυξη του πλακούντα, και τα έμβρυα εμφάνισαν διαταραχές στην ανάπτυξη των μυών σε πολλαπλά όργανα. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη

IgG1 διαπερνά τον πλακούντα. Ως εκ τούτου, το amivantamab μπορεί ενδεχομένως να μεταφερθεί από τη μητέρα στο έμβρυο που αναπτύσσεται.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διυδρικό δινατριούχο άλας του αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (EDTA)
L-Ιστιδίνη
L-Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
L-Μεθειονίνη
Πολυσορβικό 80 (E433)
Σακχαρόζη
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
24 μήνες

Μετά την αραίωση

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 10 ώρες στους 15°C έως 25°C σε φωτισμό δωματίου. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

7 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα, ασφάλεια από αλουμίνιο και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης που περιέχει 350 mg amivantamab. Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Παρασκευάστε το διάλυμα προς ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική ως εξής:

Παρασκευή

- Προσδιορίστε τη δόση που απαιτείται (1.050 mg για ασθενείς < 80 kg ή 1.400 mg για ασθενείς ≥ 80 kg) και τον αριθμό των φιαλιδίων Rybrentant που απαιτούνται με βάση το βάρος του ασθενούς κατά την έναρξη (βλ. παράγραφο 4.2). Κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg amivantamab.
- Ελέγξτε ότι το διάλυμα του Rybrentant είναι άχρωμο προς ωχροκίτρινο. Να μην χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αποχρωματισμός ή ορατά σωματίδια.

- Αφαιρέστε και στη συνέχεια απορρίψτε όγκο είτε διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος γλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από τον ασκό έγχυσης 250 ml ίσο με τον απαιτούμενο όγκο του διαλύματος Rybrenant που θα προστεθεί (απορρίψτε 7 ml του αραιωτικού μέσου από τον ασκό έγχυσης για κάθε φιαλίδιο). Οι ασκοί έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυπροπυλένιο (PP), πολυαιθυλένιο (PE) ή μείγμα πολυολεφινών (PP+PE).
- Αφαιρέστε 7 ml Rybrenant από κάθε φιαλίδιο που απαιτείται και στη συνέχεια προσθέστε τα στον ασκό έγχυσης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει όγκο υπερπλήρωσης 0,5 ml για να διασφαλιστεί ότι ο όγκος που μπορεί να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο είναι επαρκής. Ο τελικός όγκος στον ασκό έγχυσης θα πρέπει να είναι 250 ml. Απορρίψτε οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ποσότητα παραμένει στο φιαλίδιο.
- Αναστρέψτε απαλά τον ασκό για να αναμείξετε το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Πριν από τη χορήγηση, εξετάστε οπτικά για αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Να μην χρησιμοποιείται αν παρατηρούνται αποχρωματισμός ή ορατά σωματίδια.

Χορήγηση

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης με προσαρμοσμένο ρυθμιστή ροής και ενσωματωμένο εν σειρά, αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES) (μέγεθος πόρων 0,22 ή 0,2 μικρόμετρα). Τα σετ χορήγησης πρέπει να είναι κατασκευασμένα από πολουρεθάνη (PU), πολυβουταδιένιο (PBD), PVC, PP ή PE.
- Το Rybrenant δεν πρέπει να συγχωρηγείται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.
- Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται εντός 10 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C) και φωτισμό δωματίου.
- Λόγω της συχνότητας των IRRs κατά την πρώτη δόση, το amivantamab θα πρέπει να εγχύεται μέσω περιφερικής φλέβας την Εβδομάδα 1 και την Εβδομάδα 2. Έγχυση μέσω κεντρικής γραμμής μπορεί να χορηγηθεί κατά τις επόμενες εβδομάδες, όταν ο κίνδυνος IRR είναι χαμηλότερος. Για τους ρυθμούς έγχυσης, βλ. παράγραφο 4.2.

Απόρριψη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι μόνο για εφάπαξ χρήση και κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χορηγηθεί εντός 10 ωρών πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1594/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για αυτό το προϊόν εντός 6 μηνών μετά την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου για την περαιτέρω επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του amivantamab στη θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20 του EGFR, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα της μελέτης 61186372NSC3001, μίας τυχαιοποιημένης, ανοικτής επισήμανσης μελέτης Φάσης 3, στην οποία συγκρίνεται το amivantamab σε συνδυασμό με θεραπεία καρβοπλατίνης-πεμετρεξίδης έναντι καρβοπλατίνης-πεμετρεξίδης, σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20 του EGFR ως θεραπεία πρώτης γραμμής.	31/03/2023

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rybrevant 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
amivantamab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 7 ml περιέχει 350 mg amivantamab (50 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA), L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1594/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rybrevant 350 mg στείρο πυκνό διάλυμα
amivantamab
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

7 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Rybrevant 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση amivantamab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Rybrevant και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Rybrevant
3. Πώς χορηγείται το Rybrevant
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rybrevant
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rybrevant και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Rybrevant

Το Rybrevant είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο. Περιέχει τη δραστική ουσία «amivantamab», που είναι ένα αντίσωμα (τύπος πρωτεΐνης) που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει συγκεκριμένους στόχους στο σώμα και να προσδένεται σε αυτούς.

Ποια είναι η χρήση του Rybrevant

Το Rybrevant χρησιμοποιείται σε ενήλικους με έναν τύπο καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται «μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα». Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματός σας και έχει συγκεκριμένες αλλαγές (μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται «EGFR».

Πώς δρα το Rybrevant

Η δραστική ουσία στο Rybrevant, το amivantamab, στοχεύει δύο πρωτεΐνες που βρίσκονται στα καρκινικά κύτταρα:

- τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και
- τον παράγοντα μεσεγχοματικής προς επιθηλιακή μετάβασης (MET).

Αυτό το φάρμακο δρα μέσω πρόσδεσης σε αυτές τις πρωτεΐνες. Αυτό μπορεί να βοηθήσει ώστε να επιβραδυνθεί ή να σταματήσει η ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα. Μπορεί επίσης να συμβάλει στη μείωση του μεγέθους του όγκου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Rybrevant

Μην χρησιμοποιήσετε το Rybrevant

- σε περίπτωση αλλεργίας στο amivantamab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν το παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας δοθεί το Rybrevant εάν:

- έχετε υποφέρει από φλεγμονή στους πνεύμονές σας (μια πάθηση που ονομάζεται «διάμεση πνευμονοπάθεια» ή «πνευμονίτιδα»).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες):

- Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια ενώ το φάρμακο χορηγείται μέσα στη φλέβα σας.
- Ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, βήχα ή πυρετό που μπορεί να υποδηλώνει φλεγμονή στους πνεύμονες.
- Δερματικά προβλήματα. Για να μειώσετε τον κίνδυνο δερματικών προβλημάτων, μην εκτίθεστε στον ήλιο, φοράτε προστατευτικά ρούχα, χρησιμοποιείτε αντηλιακό και χρησιμοποιείτε τακτικά ενυδατικά προϊόντα στο δέρμα και τα νύχια σας ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο. Αυτό θα χρειαστεί να συνεχίσετε να το κάνετε για 2 μήνες αφού σταματήσετε τη θεραπεία.
- Οφθαλμικά προβλήματα. Εάν έχετε προβλήματα όρασης ή πόνο στα μάτια, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Εάν χρησιμοποιείτε φακούς επαφής και εμφανίσετε οποιαδήποτε νέα συμπτώματα στα μάτια, σταματήστε να χρησιμοποιείτε τους φακούς επαφής και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή νέους κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει διότι δεν είναι γνωστό κατά πόσο το φάρμακο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Rybrevant

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Αντισύλληψη

- Εάν θα μπορούσατε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rybrevant και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κόηση

- Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- Αυτό το φάρμακο είναι πιθανό να βλάψει ένα αγέννητο παιδί. Αν μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε αν το όφελος από τη λήψη του φαρμάκου είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το αγέννητο μωρό σας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Rybrevant περνά στο μητρικό γάλα. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε αν το όφελος από τον θηλασμό είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν αισθάνεστε κούραση, αισθάνεστε ζάλη, ή εάν τα μάτια σας είναι ερεθισμένα ή έχει επηρεαστεί η όρασή σας αφού πάρετε το Rybrevant, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

Το Rybrevant περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Ωστόσο, πριν σας δοθεί το Rybrevant, μπορεί να αναμειχθεί με ένα διάλυμα το οποίο περιέχει νάτριο. Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη άλατος.

3. Πώς χορηγείται το Rybrevant

Πόσο χορηγείται

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση του Rybrevant για εσάς. Η δόση αυτού του φαρμάκου θα εξαρτηθεί από το σωματικό βάρος σας την αρχή της θεραπείας σας.

Η συνιστώμενη δόση του Rybrevant είναι:

- 1.050 mg αν το βάρος σας είναι μικρότερο από 80 kg.
- 1.400 mg αν το βάρος σας είναι μεγαλύτερο ή ίσο με 80 kg.

Πώς χορηγείται το φάρμακο

Το φάρμακο αυτό θα σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο. Χορηγείται ως ενστάλαξη σε μια φλέβα («ενδοφλέβια έγχυση») μέσα σε διάστημα αρκετών ωρών.

Το Rybrevant χορηγείται ως εξής:

- μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες
- στη συνέχεια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 5 για όσο διάστημα συνεχίζετε να έχετε όφελος από τη θεραπεία.

Την πρώτη εβδομάδα, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει τη δόση του Rybrevant διαιρεμένη σε δύο ημέρες.

Φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rybrevant

Πριν από κάθε έγχυση του Rybrevant θα σας χορηγούνται φάρμακα που βοηθούν στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Σε αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται:

- φάρμακα για αλλεργική αντίδραση (αντιισταμινικά)
- φάρμακα για φλεγμονή (κορτικοστεροειδή)
- φάρμακα για πυρετό (όπως π.χ. παρακεταμόλη).

Μπορεί επίσης να σας δοθούν πρόσθετα φάρμακα με βάση τυχόν συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσετε.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Rybrevant από την κανονική

Το φάρμακο αυτό θα σας χορηγείται από τον γιατρό τον ή νοσοκόμο σας. Στην απίθανη περίπτωση που θα σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα (υπερδοσολογία), ο γιατρός θα σας ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν ξεχάσετε το ραντεβού σας για να λάβετε το Rybrevant

Είναι πολύ σημαντικό να πηγαίνετε σε όλα τα ραντεβού σας. Αν παραλείψετε ένα ραντεβού, κανονίστε ένα άλλο το συντομότερο δυνατό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Σημεία αντίδρασης στην έγχυση - όπως ρίγη, αίσθημα δύσπνοιας, τάση για έμετο (ναυτία), έξαψη, δυσφορία στον θώρακα και έμετος ενόσω χορηγείται το φάρμακο. Αυτό μπορεί να συμβεί ιδιαίτερα με την πρώτη δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα, ή ίσως να χρειαστεί μείωση του ρυθμού έγχυσης ή διακοπή της έγχυσης.
- Δερματικά προβλήματα - όπως εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης ακμής), μολυσμένο δέρμα γύρω από τα νύχια, ξηροδερμία, φαγούρα, πόνος και ερυθρότητα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν επιδεινωθούν τα προβλήματα του δέρματος ή των νυχιών.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Οφθαλμικά προβλήματα - όπως ξηρότητα του ματιού, πρησμένο βλέφαρο, φαγούρα στα μάτια, προβλήματα με την όραση, ανάπτυξη των βλεφαρίδων.
- Σημεία φλεγμονής στους πνεύμονες - όπως ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, βήχας ή πυρετός. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη («διάμεση πνευμονοπάθεια»). Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να διακόψει το Rybrevant εάν παρουσιάσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- φλεγμονή του κερατοειδούς (του μπροστινού μέρους του ματιού)
- φλεγμονή μέσα στο μάτι που μπορεί να επηρεάσει την όραση
- απειλητικό για τη ζωή εξάνθημα με φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος σε μεγάλο μέρος του σώματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- χαμηλό επίπεδο της πρωτεΐνης «λευκωματίνη» στο αίμα
- πρήξιμο που οφείλεται σε συσσώρευση υγρού στο σώμα
- αίσθημα έντονης κόπωσης
- πληγές στο στόμα
- δυσκοιλιότητα ή διάρροια
- μειωμένη όρεξη
- αυξημένο επίπεδο του ηπατικού ενζύμου «αμινοτρανσφεράση της αλανίνης» στο αίμα, ένα πιθανό σημείο ηπατικών προβλημάτων
- αυξημένο επίπεδο του ηπατικού ενζύμου «ασπαρτική αμινοτρανσφεράση» στο αίμα, ένα πιθανό σημείο ηπατικών προβλημάτων
- αίσθημα ζάλης
- αυξημένο επίπεδο του ενζύμου «αλκαλική φωσφατάση» στο αίμα
- μυϊκοί πόνοι
- χαμηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- πόνος στο στομάχι.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rybrevant

Το Rybrevant θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο ή στην κλινική.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 10 ώρες στους 15°C έως 25°C σε φωτισμό δωματίου. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα απορρίψει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rybrevant

- Η δραστική ουσία είναι το amivantamab. Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50 mg amivantamab. Ένα φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 7 ml περιέχει 350 mg amivantamab.
- Τα άλλα συστατικά είναι αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA), L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα (βλέπε παράγραφο 2).

Εμφάνιση του Rybrevant και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rybrevant είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και είναι ένα άχρωμο έως ωχροκίτρινο υγρό. Το φάρμακο διατίθεται σε χάρτινο κουτί που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο με 7 ml πυκνού διαλύματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική 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: +353 1 800 709 122

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται παρακάτω.

Παρασκευάστε το διάλυμα προς ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική ως εξής:

Παρασκευή

- Προσδιορίστε τη δόση που απαιτείται (1.050 mg ή 1.400 mg) και τον αριθμό των φιαλιδίων Rybrenant που απαιτούνται με βάση το βάρος του ασθενούς κατά την έναρξη. Κάθε φιαλίδιο Rybrenant περιέχει 350 mg amivantamab.
- Ελέγξτε ότι το διάλυμα του Rybrenant είναι άχρωμο προς ωχροκίτρινο. Να μην χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αποχρωματισμός ή ορατά σωματίδια.
- Αφαιρέστε και στη συνέχεια απορρίψτε όγκο είτε διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος γλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από τον ασκό έγχυσης 250 ml ίσο με τον απαιτούμενο όγκο του διαλύματος Rybrenant που θα προστεθεί (απορρίψτε 7 ml του αραιωτικού μέσου από τον ασκό έγχυσης για κάθε φιαλίδιο). Οι ασκοί έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυπροπυλένιο (PP), πολυαιθυλένιο (PE) ή μείγμα πολυολεφινών (PP+PE).
- Αφαιρέστε 7 ml Rybrenant από κάθε φιαλίδιο που απαιτείται και στη συνέχεια προσθέστε τα στον ασκό έγχυσης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει όγκο υπερπλήρωσης 0,5 ml για να διασφαλιστεί ότι ο όγκος που μπορεί να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο είναι επαρκής. Ο τελικός όγκος στον ασκό έγχυσης θα πρέπει να είναι 250 ml. Απορρίψτε οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ποσότητα παραμένει στο φιαλίδιο.
- Αναστρέψτε απαλά τον ασκό για να αναμείξετε το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Πριν από τη χορήγηση, εξετάστε οπτικά για αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Να μην χρησιμοποιείται αν παρατηρούνται αποχρωματισμός ή ορατά σωματίδια.

Χορήγηση

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης με προσαρμοσμένο ρυθμιστή ροής και ενσωματωμένο εν σειρά, αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES) (μέγεθος πόρων 0,22 ή 0,2 μικρόμετρα). Τα σετ χορήγησης πρέπει να είναι κατασκευασμένα από πολυουρεθάνη (PU), πολυβουταδιένιο (PBD), PVC, PP ή PE.
- Το Rybrenant δεν πρέπει να συγχωρηγείται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.
- Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται εντός 10 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C) και φωτισμό δωματίου.
- Λόγω της συχνότητας των IRRs κατά την πρώτη δόση, το amivantamab θα πρέπει να εγχύεται μέσω περιφερικής φλέβας την Εβδομάδα 1 και την Εβδομάδα 2. Έγχυση μέσω κεντρικής γραμμής μπορεί να χορηγηθεί κατά τις επόμενες εβδομάδες, όταν ο κίνδυνος IRR είναι χαμηλότερος.

Απόρριψη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι μόνο για εφάπαξ χρήση και κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χορηγηθεί εντός 10 ωρών πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.