

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rybrevant 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține amivantamab 50 mg.
Un flacon de 7 ml conține 350 mg de amivantamab.

Amivantamab este un anticorp bispecific complet uman, pe bază de imunoglobulină G1 (IgG1), care vizează factorul de creștere epidermică (EGF) și receptorii de tranziție mezenchimal-epidermică (TME), produși de o linie de celule ale mamiferelor (ovar de hamster chinezesc [CHO]) utilizând tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipienți cu efect cunoscut:

Un ml de soluție conține 0,6 mg de polisorbat 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluția este de la incoloră până la galben deschis, are un pH de 5,7 și osmolalitate de aproximativ 310 mOsm/Kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rybrevant este indicat:

- în asociere cu lazertinib pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu deleții în Exonul 19 al EGFR sau cu mutații de substituție în Exonul 21 L858R.
- în asociere cu carboplatină și pemetrexed pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC în stadiu avansat, cu deleții în Exonul 19 al EGFR sau cu mutații de substituție în Exonul 21 L858R, după eșecul tratamentului anterior care a inclus un inhibitor de tirozin kinază (TKI) al EGFR.
- în asociere cu carboplatină și pemetrexed pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu NSCLC în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR.
- în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR, după eșecul terapiei pe bază de platină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Rybrevant trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Rybrevent trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, care să aibă acces la asistență medicală adecvată pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de perfuzie (RALP-uri), dacă apar.

Înainte de inițierea tratamentului cu Rybrevent, trebuie determinată existența mutației EGFR în eșantioanele de țesut tumoral sau plasmatic utilizând o metodă de testare validată. Dacă nu se detectează nicio mutație în eșantionul plasmatic, trebuie testat dacă țesutul tumoral este disponibil într-o cantitate suficientă și are o calitate adecvată, din cauza potențialului de rezultate fals-negative ale unui test bazat pe plasmă. Testarea poate fi efectuată în orice moment de la diagnosticul inițial până la inițierea tratamentului; nu este necesară repetarea testării odată ce statusul mutației EGFR a fost stabilit (vezi pct. 5.1).

Doze

Trebuie administrate medicații prealabile pentru a reduce riscul de RALP-uri asociate cu Rybrevent (vezi mai jos „Ajustările dozei” și „Medicația concomitentă recomandată”).

La fiecare 3 săptămâni

Dozele recomandate de Rybrevent, atunci când este utilizat în asociere cu carboplatină și pemetrexed, sunt prezentate în Tabelul 1 (vezi mai jos „Vitezele de perfuzare” și Tabelul 5).

Tabelul 1: Doza recomandată de Rybrevent la fiecare 3 săptămâni

Greutatea corporală a pacientului la momentul inițial ^a	Doza de Rybrevent	Schemă	Număr de flacoane
Mai mică de 80 kg	1400 mg	Săptămânal (în total 4 doze) din săptămâna 1 până în săptămâna 4 - Săptămâna 1 – perfuzare cu doză împărțită în ziua 1 și ziua 2 - Săptămânile 2 până la 4 – perfuzare în ziua 1	4
	1750 mg	La fiecare 3 săptămâni, începând cu săptămâna 7	5
Mai mare sau egală cu 80 kg	1750 mg	Săptămânal (în total 4 doze) – săptămânile 1 până la 4 - Săptămâna 1 – perfuzare cu doză împărțită în ziua 1 și ziua 2 - Săptămânile 2 până la 4 – perfuzare în ziua 1	5
	2100 mg	La fiecare 3 săptămâni, începând cu săptămâna 7	6

^a Ajustările dozei nu sunt necesare pentru modificările ulterioare ale greutății corporale.

Atunci când se utilizează în asociere cu carboplatină și pemetrexed, Rybrevent trebuie administrat după carboplatină și pemetrexed în următoarea ordine: pemetrexed, carboplatină și apoi Rybrevent. Pentru instrucțiunile de dozare pentru carboplatină și pemetrexed, vezi pct. 5.1 și informațiile de prescriere ale fabricantului.

La fiecare 2 săptămâni

Dozele recomandate de Rybrevent în monoterapie sau în asociere cu lazertinib sunt prezentate în Tabelul 2 (vezi mai jos „Vitezele de perfuzare” și Tabelul 6).

Tabelul 2: Doză recomandată de Rybrevant la fiecare 2 săptămâni

Greutatea corporală a pacientului la momentul inițial ^a	Doza de Rybrevant	Schemă	Număr de flacoane de Rybrevant 350 mg/7 ml
Mai mică de 80 kg	1050 mg	Săptămânal (în total 4 doze) din săptămâna 1 până în săptămâna 4 - Săptămâna 1 – perfuzare cu doză împărțită în ziua 1 și ziua 2 - Săptămânile 2 până la 4 – perfuzare în ziua 1	3
		La fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5	
Mai mare sau egală cu 80 kg	1400 mg	Săptămânal (în total 4 doze) – săptămânile 1 până la 4 - Săptămâna 1 - perfuzare cu doză împărțită în ziua 1 și ziua 2 - Săptămânile 2 până la 4 – perfuzare în ziua 1	4
		La fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5	

^a Ajustările dozei nu sunt necesare pentru modificările ulterioare ale greutății corporale.

Dacă se administrează în asociere cu lazertinib, se recomandă administrarea Rybrevant în orice moment după administrarea lazertinib, dacă sunt administrate în aceeași zi. Consultați pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru lazertinib pentru informațiile privind dozele recomandate de lazertinib.

Durata tratamentului

Se recomandă ca pacienților să li se administreze Rybrevant până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Doza omisă

Dacă se omite o doză planificată, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie ajustată în consecință, menținând intervalul de tratament.

Ajustările dozei

În cazul reacțiilor adverse de grad 3 sau 4, administrarea trebuie întreruptă până la momentul ameliorării reacțiilor adverse până la reacții adverse de grad ≤ 1 sau revenirea la starea inițială. Dacă o întrerupere durează 7 zile sau mai puțin, reîncepeți cu doza curentă. Dacă o întrerupere durează mai mult de 7 zile, se recomandă reînceperea tratamentului cu o doză redusă, așa cum este prezentat în Tabelul 3. După Tabelul 3 sunt prezentate, de asemenea, și modificările specifice ale dozei în funcție de reacțiile adverse specifice.

Dacă se administrează în asociere cu lazertinib, consultați pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru lazertinib pentru informații privind ajustările dozei.

Tabelul 3: Recomandări privind modificarea dozei în cazul apariției reacțiilor adverse

Doza la care au apărut reacțiile adverse	Doza după prima întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse	Doza după a doua întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse	Doză după a treia întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse
1050 mg	700 mg	350 mg	Se oprește tratamentul cu Rybrevant
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	

2100 mg	1750 mg	1400 mg	
---------	---------	---------	--

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de perfuzie

Perfuzia trebuie întreruptă la primul semn de RALP. Tratamente suplimentare de susținere a funcțiilor vitale (de exemplu, glucocorticoizi i, antihistaminice, antipiretice și antiemetice suplimentare) trebuie administrate conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

- Gradul 1-3 (ușor-sever): Odată cu recuperarea în urma simptomelor, se reia perfuzia cu 50% din viteza anterioară. Dacă nu există alte simptome, viteza de perfuzare poate fi crescută în funcție de viteza de perfuzare recomandată (vezi Tabelul 5 și Tabelul 6). Medicamentele administrate concomitent trebuie administrate cu următoarea doză [inclusiv dexametazonă (20 mg) sau echivalent] (vezi Tabelul 4).
- Recidivă de grad 3 sau grad 4 (cu potențial letal): Întrerupeți definitiv tratamentul cu Rybrevant.

Evenimente tromboembolice venoase (TEV) asociate cu administrarea în asociere cu lazertinib

La inițierea tratamentului, trebuie administrate profilactic anticoagulante, pentru a preveni evenimentele TEV la pacienții cărora li se administrează Rybrevant în asociere cu lazertinib. Conform ghidurilor clinice, pacienților trebuie să li se administreze tratament profilactic fie cu un anticoagulant oral cu acțiune directă (AOAD), fie cu o heparină cu masă moleculară mică (HMMM). Utilizarea antagoniștilor vitaminei K nu este recomandată.

Pentru evenimentele TEV asociate cu instabilitate clinică (de ex. insuficiență respiratorie sau disfuncție cardiacă), administrarea ambelor medicamente trebuie oprită până când pacientul este stabil clinic. După aceea, administrarea ambelor medicamente poate fi reluată în aceleași doze. În cazul recurenței, în ciuda tratamentului adecvat cu anticoagulant, se întrerupe administrarea Rybrevant. Tratamentul poate continua cu lazertinib în aceeași doză.

Reacții cutanate și unghiale

Pacienții trebuie sfătuiți să limiteze expunerea la soare pe durata tratamentului cu Rybrevant și timp de 2 luni după acesta. Pentru zonele uscate se recomandă utilizarea de creme emoliente fără alcool. Pentru informații suplimentare despre profilaxia reacțiilor cutanate și unghiale, vezi pct. 4.4. Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 1-2, trebuie inițiată terapia de susținere; dacă nu există nicio ameliorare după 2 săptămâni, pentru erupția cutanată persistentă de gradul 2, trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi Tabelul 3). Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 3, trebuie inițiat tratamentul de susținere și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rybrevant până la ameliorarea reacției adverse. După dispariția reacției cutanate sau unghiale ≤ grad 2, tratamentul cu Rybrevant trebuie reluat cu o doză redusă. Dacă pacientul dezvoltă reacții cutanate de gradul 4, tratamentul cu Rybrevant trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.4).

Boala pulmonară interstițială

Tratamentul cu Rybrevant trebuie oprit dacă se suspectează boală pulmonară interstițială (BPI) sau reacții adverse asemănătoare BPI (pneumonită). Dacă se confirmă că pacientul a dezvoltat BPI sau reacții adverse similare BPI (de exemplu, pneumonită), tratamentul cu Rybrevant trebuie oprit permanent (vezi pct. 4.4).

Medicația concomitentă recomandată

Cu două zile înaintea primei perfuzii:

În decursul celor două zile înainte de perfuzia inițială cu Rybrevant, pacienților trebuie să li se administreze oral, 8 mg dexametazonă pe cale orală, de două ori pe zi.

În ziua perfuziei:

În ziua perfuziei inițiale (săptămâna 1, ziua 1), pacienților trebuie să li se administreze 8 mg dexametazonă pe cale orală, cu o oră înainte de perfuzie, suplimentar la dexametazona administrată intravenos, pentru a reduce și mai mult riscul de RALP-uri.

Înainte de perfuzie (săptămâna 1, zilele 1 și 2), trebuie administrate antihistaminice, antipiretice și glucocorticoizi pentru a reduce riscul de RALP-uri (vezi Tabelul 4). Pentru dozele ulterioare, este

necesară administrarea de antihistaminice și antipiretice. După o perioadă prelungită de întrerupere a administrării dozei, trebuie reluată de asemenea administrarea de glucocorticoizi. Trebuie administrate antiemetice, dacă este necesar.

Tabelul 4: Schema de administrare a premedicației

Medicație prealabilă	Doză	Cale de administrare	Interval recomandat de administrare înainte de administrarea Rybrevant
Antihistaminic*	Difenhidramină (25 până la 50 mg) sau echivalent	Intravenoasă	15 până la 30 de minute
		Orală	30 până la 60 de minute
Antipiretic*	Paracetamol/Acetaminofen (650 până la 1000 mg)	Intravenoasă	15 până la 30 de minute
		Orală	30 până la 60 de minute
Glucocorticoid†	Dexametazonă (8 mg)	Orală	60 de minute
Glucocorticoid‡	Dexametazonă (20 mg) sau echivalent	Intravenoasă	60 până la 120 de minute
Glucocorticoid+	Dexametazonă (10 mg) sau echivalent	Intravenoasă	45 până la 60 de minute

* Necesară la toate dozele.

† Necesară la doza inițială (săptămâna 1, ziua 1) sau la următoarea doză ulterioară în cazul unei RALP

+ Necesară la a doua doză (săptămâna 1, ziua 2); opțional pentru dozele ulterioare.

Categorii speciale de populație

Copii și adolescenți

Utilizarea amivantamab nu se justifică la copii și adolescenți în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici.

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 4.8, pct. 5.1 și pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii specifice cu amivantamab la pacienți cu insuficiență renală. Pe baza analizelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece amivantamabul nu a fost studiat la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2). În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse, cu modificări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice cu amivantamab la pacienți cu insuficiență hepatică. Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, deoarece amivantamab nu a fost studiat la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2). În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse, cu ajustări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

Mod de administrare

Rybrevant este destinat administrării intravenoase. Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluarea cu soluție injectabilă sterilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Rybrevant trebuie administrat cu un filtru inclus în linia de perfuzie.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Vitezele de perfuzare

După diluare, perfuzia trebuie administrată intravenos la vitezele de perfuzare prezentate în Tabelul 5 sau în Tabelul 6 de mai jos. Din cauza frecvenței RALP-urilor la prima doză, amivantamab trebuie

perfuzat în vena periferică în săptămâna 1 și în săptămâna 2; perfuzia cu o linie centrală poate fi administrată în săptămânile următoare, când riscul de RALP este mai mic (vezi pct. 6.6). Se recomandă ca prima doză să fie preparată cât mai aproape posibil de administrare, pentru a maximiza probabilitatea terminării perfuziei în cazul unei RALP.

Tabelul 5: Vitezele de perfuzare pentru administrarea Rybrevant la fiecare 3 săptămâni

Greutate corporală mai mică de 80 kg			
Săptămână	Doză (per pungă de 250 ml)	Viteza de perfuzare inițială	Viteza de perfuzare ulterioară [†]
Săptămâna 1 (perfuzare cu doză împărțită)			
Săptămâna 1 Ziua 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Săptămâna 1 Ziua 2	1050 mg	33 ml/h	50 ml/h
Săptămâna 2	1400 mg	65 ml/h	
Săptămâna 3	1400 mg	85 ml/h	
Săptămâna 4	1400 mg	125 ml/h	
Săptămânile ulterioare *	1750 mg	125 ml/h	
Greutate corporală mai mare sau egală cu 80 kg			
Săptămână	Doză (per pungă de 250 ml)	Viteza de perfuzare inițială	Viteza de perfuzare ulterioară [†]
Săptămâna 1 (perfuzare cu doză împărțită)			
Săptămâna 1 Ziua 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Săptămâna 1 Ziua 2	1400 mg	25 ml/h	50 ml/h
Săptămâna 2	1750 mg	65 ml/h	
Săptămâna 3	1750 mg	85 ml/h	
Săptămâna 4	1750 mg	125 ml/h	
Săptămânile ulterioare *	2100 mg	125 ml/h	

* Începând cu săptămâna 7, se administrează pacienților la fiecare 3 săptămâni.

† Creșteți viteza de perfuzare inițială la viteza de perfuzare ulterioară după 2 ore, în absența RALP-urilor.

Tabelul 6: Vitezele de perfuzare pentru administrarea Rybrevant la fiecare 2 săptămâni

Greutate corporală mai mică de 80 kg			
Săptămână	Doză (per pungă de 250 ml)	Viteza de perfuzare inițială	Viteza de perfuzare ulterioară [‡]
Săptămâna 1 (perfuzare cu doză împărțită)			
Săptămâna 1 Ziua 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Săptămâna 1 Ziua 2	700 mg	50 ml/h	75 ml/h
Săptămâna 2	1050 mg	85 ml/h	
Săptămânile ulterioare*	1050 mg	125 ml/h	
Greutate corporală mai mare sau egală cu 80 kg			
Săptămână	Doză (per pungă de 250 ml)	Viteza de perfuzare inițială	Viteza de perfuzare ulterioară [‡]
Săptămâna 1 (perfuzare cu doză împărțită)			
Săptămâna 1 Ziua 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Săptămâna 1 Ziua 2	1050 mg	35 ml/h	50 ml/h
Săptămâna 2	1400 mg	65 ml/h	
Săptămâna 3	1400 mg	85 ml/h	
Săptămânile ulterioare*	1400 mg	125 ml/h	

* După săptămâna 5, se administrează pacienților la fiecare 2 săptămâni.

‡ Creșteți viteza de perfuzare inițială la viteza de perfuzare ulterioară după 2 ore, în absența RALP-urilor.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții adverse legate de perfuzie

Reacțiile adverse legate de perfuzie au apărut frecvent la pacienții tratați cu amivantamab (vezi pct. 4.8).

Înainte de perfuzia inițială (Săptămâna 1), trebuie administrate antihistaminice, antipiretice și glucocorticoizi pentru a reduce riscul de RALP-uri. Pentru dozele ulterioare, trebuie administrate antihistaminice și antipiretice. Perfuzia inițială trebuie administrată în doze divizate în Săptămâna 1, Ziua 1 și 2.

Pacienții trebuie tratați în unități medicale adecvate abordului terapeutic al RALP. Perfuziile trebuie întrerupte la primul semn de RALP-uri de orice severitate, iar medicamentele administrate după perfuzie trebuie administrate conform indicațiilor clinice. După remisiunea simptomelor, perfuzia trebuie reluată la 50% din viteza anterioară. În cazul RALP-urilor recurente de grad 3 sau grad 4, tratamentul cu Rybrevant trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.2).

Boala pulmonară interstițială

La pacienții cărora li se administrează amivantamab au fost raportate boli pulmonare interstițiale (BPI) sau reacții adverse similare BPI (de exemplu, pneumonită), inclusiv evenimente cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome care indică BPI/pneumonită (de exemplu, dispnee, tuse, febră). Dacă apar simptome, tratamentul cu Rybrevant trebuie întrerupt până la evaluarea acestor simptome. Trebuie evaluată BPI suspectată sau reacțiile adverse asemănătoare BPI și, dacă este cazul, trebuie inițiat tratamentul adecvat. Rybrevant trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu BPI confirmată sau reacții adverse asemănătoare BPI (vezi pct. 4.2).

Evenimente tromboembolice venoase (TEV) asociate cu administrarea în asociere cu lazertinib

La pacienții cărora li s-a administrat Rybrevant în asociere cu lazertinib au fost raportate evenimente tromboembolice venoase (TEV), inclusiv tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP) și evenimente cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Evenimentele TEV au apărut predominant în primele patru luni de tratament. Ar trebui administrate profilactic anticoagulante în primele patru luni de tratament, pentru a preveni TEV. Conform ghidurilor clinice, pacienților trebuie să li se administreze preventiv fie un anticoagulant oral cu acțiune directă (AOAD), fie o heparină cu masă moleculară mică (HMMM). Utilizarea antagoniștilor vitaminei K nu este recomandată.

Semnele și simptomele de evenimente TEV trebuie monitorizate. Pacienții cu evenimente TEV trebuie tratați cu anticoagulante după cum este indicat clinic. Pentru evenimentele TEV asociate cu instabilitate clinică, tratamentul trebuie oprit până când pacientul este stabil clinic. După aceea, ambele medicamente pot fi reluate în aceeași doză.

În cazul recurenței apărute în ciuda tratamentului adecvat cu anticoagulant, tratamentul cu Rybrevant trebuie oprit definitiv. Tratamentul poate continua cu lazertinib în aceeași doză (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate și unghiale

La pacienții cărora li se administrează amivantamab au apărut erupții cutanate (inclusiv dermatită acneiformă), prurit, xerodermie și ulceratii cutanate (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie instruiți să limiteze expunerea la soare în timpul și timp de 2 luni după tratamentul cu Rybrevant. Se recomandă echipament de protecție și utilizarea de creme cu factor protecție solară cu spectru larg UVA/UVB. Crema emolientă fără alcool este recomandată pentru zonele uscate. Trebuie avută în vedere o abordare profilactică pentru prevenirea erupțiilor cutanate. Aceasta include terapie profilactică cu un

antibiotic oral (de ex. doxiciclină sau minociclină, 100 mg, de două ori pe zi) începând cu Ziua 1, în primele 12 săptămâni de tratament, iar după finalizarea terapiei cu antibiotic oral, aplicarea topică a unei loțiuni cu antibiotic pe scalp (de ex. clindamicină 1%) pentru următoarele 9 luni de tratament. Trebuie avută în vedere utilizarea unei creme hidratante necomedogenă pe față și pe întregul corp (cu excepția scalpului) și a unei soluții de clorhexidină pentru spălarea mâinilor și a picioarelor începând în Ziua 1 și în continuare în primele 12 luni de tratament.

Se recomandă ca, la momentul administrării dozei inițiale, să fie disponibile prescripții pentru antibiotice de uz topic și/sau cu administrare orală și corticosteroizi de uz topic pentru a reduce la minimum orice întârziere în abordarea terapeutică a erupției cutanate tranzitorii, în cazul în care aceasta se manifestă în ciuda tratamentului profilactic. Dacă apar reacții cutanate, trebuie administrați corticosteroizi topici și antibiotice topice și/sau orale. În cazul evenimentelor de grad 3 sau al celor slab tolerate de grad 2, trebuie administrate, de asemenea, antibiotice sistemice și corticosteroizi cu administrare orală. Pacienții care prezintă erupții cutanate severe care au un aspect sau o distribuție atipică sau care nu prezintă o ameliorare în decurs de 2 săptămâni trebuie să se adreseze imediat unui dermatolog. Rybrevant trebuie redus, întrerupt sau întrerupt permanent în funcție de severitate (vezi pct. 4.2).

S-a raportat apariția necrolizei epidermice toxice (NET). Tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt dacă se confirmă NET.

Tulburări oculare

La pacienții cărora li se administrează amivantamab au apărut tulburări oculare, inclusiv cheratită (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă agravarea simptomelor oculare trebuie îndrumați imediat către un oftalmolog și trebuie să întrerupă utilizarea lentilelor de contact până la evaluarea simptomelor. Vezi pct. 4.2 pentru modificările de doză în cazul reacțiilor adverse oculare de grad 3 sau 4.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Pentru a prepara soluția perfuzabilă, acest medicament trebuie diluat în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Acest aspect trebuie avut în vedere în cazul pacienților care urmează o dietă cu restricție sodată (vezi pct. 6.6).

Conținutul de polisorbit

Acest medicament conține 0,6 mg de polisorbit 80 în fiecare ml, echivalent cu 4,2 mg per flacon de 7 ml. Polisorbitații pot cauza reacții de hipersensibilitate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente. Ca anticorp monoclonal IgG1, este puțin probabil ca excreția renală și metabolizarea mediată prin intermediul enzimelor hepatice a amivantamabului nemodificat să fie căi majore de eliminare. Ca atare, nu se așteaptă ca variațiile enzimelor de metabolizare a medicamentului să afecteze eliminarea amivantamab. Datorită afinității mari față de un epitop unic al EGFR și TME, nu se anticipează ca amivantamab să modifice enzimele care metabolizează medicamentul.

Vaccinare

Nu există informații clinice disponibile legate de eficacitatea și profilul de siguranță ale administrării vaccinurilor la pacienții cărora li se administrează amivantamab. Evitați administrarea de vaccinuri cu virusuri vii sau cu virusuri vii-atenuate la pacienții cărora li se administrează amivantamab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul și până la 3 luni după întreruperea tratamentului cu amivantamab.

Sarcina

Nu există date la om pentru a evalua riscul utilizării amivantamab în timpul sarcinii. Nu au fost efectuate studii de reproducere pe animale pentru a identifica un risc asociat medicamentului. Administrarea moleculelor inhibitoare de TME și EGFR la animalele gestante a determinat o incidență crescută a afectării dezvoltării embrion-fetale, a mortalității embrionare și a avortului. Prin urmare, pe baza mecanismului său de acțiune și a rezultatelor obținute pe modele animale, amivantamab poate dăuna fătului atunci când este administrat unei femei gravide. Amivantamabul nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul tratamentului cu amivantamab depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă amivantamabul este excretat în laptele matern uman. Se știe că IgG uman este excretat în laptele matern în primele câteva zile după naștere, concentrația acestuia scăzând ulterior până la valori joase. În timpul acestei scurte perioade nu poate fi exclus un anumit risc pentru copilul alăptat la sân, deși imunoglobulinele de tip IgG sunt degradate în tractul gastro-intestinal al sugarului alăptat la sân și, astfel, nu sunt absorbite. Trebuie luată o decizie fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/a omite tratamentul cu amivantamab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date pentru determinarea efectelor amivantamabului asupra fertilității la om. Efectele asupra fertilității la bărbați și femei nu au fost evaluate în cadrul unor studii efectuate pe animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rybrevant poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Vă rugăm să consultați pct. 4.8 (de ex., amețea, fatigabilitate, tulburări de vedere). Dacă în urma tratamentului pacienții prezintă simptome, inclusiv reacții adverse legate de vedere, care le afectează capacitatea de concentrare și reacție, acestora li se recomandă să nu conducă sau să nu folosească utilaje până la dispariția efectului medicamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În setul de date referitoare la amivantamab administrat în monoterapie (N=380), cele mai frecvente reacții adverse de toate gradele au fost erupții cutanate tranzitorii (76%), reacții adverse legate de perfuzie (67%), toxicitate unghială (47%), hipoalbuminemie (31%), edem (26%), fatigabilitate (26%), stomatită (24%), greață (23%) și constipație (23%). Reacțiile adverse grave au inclus BPI (1,3%), RALP (1,1%) și erupții cutanate (1,1%). Trei procente dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu Rybrevant din cauza reacțiilor adverse. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost RALP (1,1%), BPI (0,5%) și toxicitatea unghială (0,5%).

Tabelul reacțiilor adverse

Tabelul 7 prezintă pe scurt reacțiile adverse la medicament care au apărut la pacienții cărora li s-a administrat amivantamab în monoterapie.

Datele reflectă expunerea la amivantamab a 380 de pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, după eșecul chimioterapiei pe bază de platină. Pacienților li s-a administrat amivantamab 1050 mg (pentru pacienții cu greutatea < 80 kg) sau 1400 mg (pentru pacienții cu greutatea ≥ 80 kg). Valoarea mediană a expunerii la amivantamab a fost de 4,1 luni (interval: 0,0 până la 39,7 luni).

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvențe sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100

și < 1/10); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și < 1/100); rare ($\geq 1/10000$ și < 1/1000); foarte rare (< 1/10000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 7: Reacții adverse la pacienții cărora li se administrează amivantamab în monoterapie

Sisteme și organe Reacții adverse	Categoria de frecvență	Toate gradele (%)	Grad 3-4 (%)
Tulburări metabolice și de nutriție			
Hipoalbuminemie* (vezi pct.5.1)	Foarte frecvente	31	2 [†]
Scăderea poftei de mâncare		16	0,5 [†]
Hipocalcemie		10	0,3 [†]
Hipopotasemie	Frecvente	9	2
Hipomagnezemie		8	0
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeală*	Foarte frecvente	13	0,3 [†]
Tulburări oculare			
Tulburări de vedere*	Frecvente	3	0
Creșterea genelor*		1	0
Alte tulburări oculare*		6	0
Cheratiță	Mai puțin frecvente	0,5	0
Uveită		0,3	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Boală pulmonară interstițială*	Frecvente	3	0,5 [†]
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente	11	2 [†]
Stomatită*		24	0,5 [†]
Greață		23	0,5 [†]
Constipație		23	0
Vărsături		12	0,5 [†]
Durere abdominală*	Frecvente	9	0,8 [†]
Hemoroizi		3,7	0
Tulburări hepatobiliare			
Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Foarte frecvente	15	2
Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei		13	1
Valori crescute ale fosfatazei alcaline serice		12	0,5 [†]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată tranzitorie*	Foarte frecvente	76	3 [†]
Toxicitate unghială*		47	2 [†]
Xerodermie*		19	0
Prurit		18	0
Ulcerație cutanată	Mai puțin frecvente	0,8	0
Necroliză epidermică toxică		0,3	0,3 [†]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Mialgie	Foarte frecvente	11	0,3 [†]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Edem*	Foarte frecvente	26	0,8 [†]
Fatigabilitate*		26	0,8 [†]
Pirexie		11	0
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			
Reacții adverse legate de perfuzie	Foarte frecvente	67	2

- * Termeni grupați
† Doar reacții de Grad 3

Rezumatul profilului de siguranță

În setul de date referitoare la amivantamab administrat în asociere cu carboplatină și pemetrexed (N=301), cele mai frecvente reacții adverse de toate gradele au fost erupții cutanate (83%), neutropenie (57%), toxicitate unghială (53%), reacții adverse legate de perfuzie (51%), oboseală (43%), stomatită (39%), greață (43%), trombocitopenie (40%), constipație (40%), edem (40%), scăderea poftei de mâncare (33%), hipoalbuminemie (32%), valori crescute ale alanin-aminotransferazei (26%), valori crescute ale aspartat-aminotransferazei (23%), vărsături (22%) și hipopotasemie (20%). Reacțiile adverse grave au inclus erupții cutanate (2,7%), tromboembolism venos (2,3%), trombocitopenie (2,3%) și BPI (2,0%). Opt la sută dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu Rybrevant din cauza reacțiilor adverse. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului au fost RALP (2,7%), erupții cutanate (2,3%), BPI (2,3%), și toxicitate unghială (1,0%).

Tabelul 8 prezintă pe scurt reacțiile adverse la medicamente care au apărut la pacienții cărora li s-a administrat amivantamab în asociere cu chimioterapie.

Datele reflectă expunerea la amivantamab în asociere cu carboplatină și pemetrexed la 301 pacienți cu cancer pulmonar cu celule mici, avansat local sau metastazat. Pacienților li s-a administrat amivantamab 1400 mg (pentru pacienți < 80 kg) sau 1750 mg (pentru pacienți ≥ 80 kg) săptămânal, timp de 4 săptămâni. Începând cu săptămâna 7, pacienților li s-a administrat amivantamab 1750 mg (pentru pacienți < 80 kg) sau 2100 mg (pentru pacienți ≥ 80 kg) la fiecare 3 săptămâni. Expunerea medie la amivantamab în asociere cu carboplatină și pemetrexed a fost de 7,7 luni (interval: 0,0 până la 28,1 luni).

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos în funcție de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: Foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100); rare (≥ 1/10000 și < 1/1000); foarte rare (< 1/10000); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 8: Reacții adverse la pacienții cărora li se administrează amivantamab în asociere cu carboplatină și pemetrexed

Sisteme și organe Reacții adverse	Categoria de frecvență	Toate gradele (%)	Grad 3-4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice			
Neutropenie	Foarte frecvente	57	39
Trombocitopenie		40	12
Tulburări metabolice și de nutriție			
Scăderea poftei de mâncare	Foarte frecvente	33	1,3
Hipoalbuminemie*		32	3,7
Hipopotasemie		20	6,6
Hipomagnezemie		13	1,3
Hipocalcemie		12	1,0
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeală*	Frecvente	10	0,3
Tulburări vasculare			
Tromboembolism venos*	Foarte frecvente	14	3,0
Tulburări oculare			
Alte tulburări oculare*	Frecvente	7,3	0
Tulburări de vedere*		3,0	0
Creșterea genelor	Mai puțin frecvente	0,3	0
Cheratită		0,3	0

Uveită		0,3	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Boală pulmonară interstițială*	Frecvente	2,3	1,7
Tulburări gastro-intestinale			
Greață	Foarte frecvente	43	1,0
Constipație		40	0,3
Stomatită*		39	3,0
Vărsături		22	2,0
Diaree		19	2,3
Durere abdominală*	Frecvente	11	0,3
Hemoroizi		9,3	0,7
Tulburări hepatobiliare			
Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Foarte frecvente	26	4,3
Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei		23	0,7
Valori crescute ale fosfatazei alcaline serice	Frecvente	10	0,3
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată*	Foarte frecvente	83	14
Toxicitate unghială*		53	4,3
Xerodermie*		16	0
Prurit		10	0
Ulcerație cutanată	Frecvente	3,7	0,7
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Mialgie	Frecvente	5,0	0,7
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Fatigabilitate*	Foarte frecvente	43	4,7
Edem*		40	1,3
Pirexie		14	0
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			
Reacții adverse legate de perfuzie	Foarte frecvente	51	3,0

* Termeni grupați

Rezumatul profilului de siguranță

În setul de date referitor la amivantamab în asociere cu lazertinib (N=421), cele mai frecvente reacții adverse de toate gradele au fost erupții cutanate tranzitorii (89%), toxicitate la nivelul unghiilor (71%), reacții adverse legate de perfuzie (63%), hipoalbuminemie (48%), hepatotoxicitate (47%), edem (47%), stomatită (43%), tromboembolism venos (37%), parestezie (lazertinib) (34%), fatigabilitate (32%), diaree (29%), constipație (29%), xerodermie (26%), prurit (24%), scăderea poftei de mâncare (24%), hipocalcemie (21%), greață (21%) și alte tulburări oculare (21%). Cele mai frecvente reacții adverse grave au inclus tromboembolism venos (11%), pneumonie (4,0%), erupție cutanată tranzitorie (3,1%), BPI/pneumonie (2,9%), hepatotoxicitate (2,4%), COVID-19 (2,4%) și RALP și efuziune pleurală (2,1%). 23% dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu Rybrevant din cauza reacțiilor adverse. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului cu Rybrevant au fost erupție cutanată tranzitorie (5,5%), reacții adverse legate de perfuzie (4,5%), toxicitate unghială (3,6%), BPI (2,9%) și TEV (2,9%).

Tabelul 9 prezintă pe scurt reacțiile adverse la medicament care au apărut la pacienții cărora li s-a administrat amivantamab în asociere cu lazertinib.

Datele reflectă expunerea la amivantamab în asociere cu lazertinib la 421 de pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici avansat local sau metastazat. Pacienților li s-a administrat amivantamab 1050 mg (la pacienți cu greutatea < 80 kg) sau 1400 mg (la pacienți cu greutatea ≥ 80 kg) o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni, apoi o dată la 2 săptămâni. Expunerea mediană la tratamentul de

studiu în grupul de tratament cu amivantamab în asociere cu lazertinib a fost de 18,5 luni (interval: 0,2 până la 31,4 luni).

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 9: Reacții adverse la pacienții tratați cu amivantamab în asociere cu lazertinib

Clasa de aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Orice grad (%)	Grad 3-4 (%)
Reacție adversă			
Tulburări metabolice și de nutriție			
Hipoalbuminemie*	Foarte frecvente	48	5
Apetit alimentar scăzut		24	1,0
Hipocalcemie		21	2,1
Hipopotasemie		14	3,1
Hipomagneziemie	Frecvente	5,0	0
Tulburări ale sistemului nervos			
Paraestezie* ‡	Foarte frecvente	34	1,7
Amețeală*		13	0
Tulburări vasculare			
Tromboembolism venos*	Foarte frecvente	37	11
Tulburări oculare			
Alte tulburări oculare*	Foarte frecvente	21	0,5
Tulburări de vedere*	Frecvente	4,5	0
Cheratiță		2,6	0,5
Creșterea genelor*		1,9	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Boală pulmonară interstițială/pneumonită*	Frecvente	3,1	1,2
Tulburări gastro-intestinale			
Stomatită*	Foarte frecvente	43	2,4
Diaree		29	2,1
Constipație		29	0
Greață		21	1,2
Vărsături		12	0,5
Dureri abdominale*		11	0
Hemoroizi	Frecvente	10	0,2
Tulburări hepatobiliare			
Hepatotoxicitate†	Foarte frecvente	47	9
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată tranzitorie*	Foarte frecvente	89	27
Toxicitate la nivelul unghiilor*		71	11
Piele uscată*		26	1,0
Prurit		24	0,5
Sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară	Frecvente	6	0,2
Ulcerație cutanată		5	0,7
Urticarie		1,2	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Spasme musculare	Foarte frecvente	17	0,5
Mialgie		13	0,7

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Edem*	Foarte frecvente	47	2,9
Fatigabilitate*		32	3,8
Pirexie		12	0
Leziuni, intoxicații și complicații legate de proceduri			
Reacție adversă legată de perfuzie	Foarte frecvente	63	6

* Termeni grupați

† Evaluată ca reacție adversă numai pentru lazertinib.

† Cele mai frecvente evenimente au inclus creșterea valorilor ALT (36%), creșterea valorilor AST (29%) și creșterea fosfatazei alcaline sanguine (12%).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse legate de perfuzie

La pacienții tratați cu amivantamab în monoterapie, reacțiile adverse legate de perfuzie au apărut la 67% dintre pacienți. 98% din RALP-uri au fost de gradul 1-2. 99% din RALP-uri au apărut la prima perfuzie, cu un timp median până la debut de 60 de minute, iar majoritatea au survenit în primele 2 ore de la debutul perfuziei. Cele mai frecvente semne și simptome includ frisoane, dispnee, greață, înroșirea feței, disconfort toracic și vărsături (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse legate de perfuzie au apărut la 50% dintre pacienții tratați cu amivantamab în asociere cu carboplatină și pemetrexed. Peste 94% din RALP-uri au fost de gradul 1-2. Majoritatea RALP-urilor au apărut la prima perfuzie, cu un timp median până la debut de 60 de minute (interval de 0-7 ore), iar majoritatea au survenit în primele 2 ore de la debutul perfuziei. Ocazional, RALP-urile pot apărea la reluarea administrării de amivantamab după o perioadă prelungită de întrerupere a administrării dozei de peste 6 săptămâni.

La pacienții tratați cu amivantamab în asociere cu lazertinib, reacțiile adverse legate de perfuzie au apărut la 63% dintre pacienți. 94% dintre RALP-uri au fost de grad 1-2. Majoritatea RALP-urilor au apărut la prima perfuzie, cu un timp median până la debut de 1 oră, iar majoritatea au apărut în decurs de 2 ore de la începerea perfuziei. Cele mai frecvente semne și simptome includ frisoane, dispnee, greață, înroșirea feței, disconfort toracic și vărsături (vezi pct. 4.4). Ocazional, poate să apară o RALP la reluarea tratamentului cu amivantamab după întreruperi prelungite ale dozei de peste 6 săptămâni.

Într-un studiu de fază 2, deschis, multicentric, efectuat la pacienții cu NSCLC, pacienților li s-au administrat 8 mg dexametazonă pe cale orală, de două ori pe zi, în fiecare din cele două zile înainte de prima perfuzie cu Rybrevant și 8 mg administrat oral, cu 60 de minute înainte de perfuzie în ziua primei perfuzii (5 doze în total), suplimentar la perfuzia cu dexametazonă. Odată cu adăugarea de dexametazonă administrată oral, în ziua perfuziei inițiale s-a raportat o incidență de 22,5% a RALP și nicio RALP de grad ≥ 3 (vezi pct. 4.2).

Boală pulmonară interstițială

Boala pulmonară interstițială sau reacțiile adverse similare BPI au fost raportate la utilizarea amivantamab, precum și la administrarea altor inhibitori ai EGFR. Boala pulmonară interstițială sau pneumonita a fost raportată la 2,6% dintre pacienții tratați cu amivantamab în monoterapie, la 2,3% dintre pacienții tratați cu amivantamab în asociere cu carboplatină și pemetrexed și la 3,1% dintre pacienții tratați cu amivantamab în asociere cu lazertinib, inclusiv 1 (0,2%) caz mortal. Pacienții cu istoric medical de BPI, BPI indusă medicamentos, pneumonită de iradiere care a necesitat tratament cu steroizi sau orice dovadă de BPI activă clinic au fost excluși din studiul clinic (vezi pct. 4.4).

Evenimente tromboembolice venoase (TEV) asociate cu administrarea în asociere cu lazertinib

Atunci când Rybrevant este utilizat în asociere cu lazertinib, evenimentele TEV, inclusiv tromboza venoasă profundă (TVP) și embolia pulmonară (EP), au fost raportate la 37% dintre cei 421 de pacienți cărora li s-a administrat Rybrevant în asociere cu lazertinib. Majoritatea evenimentelor au fost de gradul 1 sau 2, evenimentele de gradul 3-4 survenind la 11% dintre pacienții cărora li s-a administrat Rybrevant în asociere cu lazertinib, iar decesele survenind la 0,5% dintre pacienții cărora li

s-a administrat Rybrevant în asociere cu lazertinib. Pentru informații privind anticoagulantele profilactice și abordarea terapeutică a evenimentelor TEV, vezi pct. 4.2 și 4.4.

La pacienții tratați cu Rybrevant în asociere cu lazertinib, mediana intervalului de timp până la primul debut al evenimentului TEV a fost de 84 zile. Evenimentele TEV au dus la oprirea tratamentului cu Rybrevant la 2,9% dintre pacienți.

Reacții cutanate și unghiale

Erupțiile cutanate tranzitorii (inclusiv dermatita acneiformă), pruritul și pielea uscată au apărut la 76% dintre pacienții tratați cu amivantamab în monoterapie. Majoritatea cazurilor au fost de grad 1 sau 2, cu evenimente de erupții cutanate tranzitorii de gradul 3 care au apărut la 3% dintre pacienți. Erupțiile cutanate tranzitorii care au dus la întreruperea tratamentului cu amivantamab au apărut la 0,3% dintre pacienți. Erupțiile cutanate au apărut, de obicei, în primele 4 săptămâni de tratament, cu un timp median până la debut de 14 zile. Au fost înregistrate cazuri de toxicitate unghială la pacienții tratați cu amivantamab. Majoritatea evenimentelor au fost de grad 1 sau 2, toxicitatea unghială de grad 3 apărând la 1,8% dintre pacienți.

Erupțiile cutanate tranzitorii (inclusiv dermatita acneiformă) au apărut la 83% dintre pacienții tratați cu amivantamab în asociere cu carboplatină și pemetrexed. Majoritatea cazurilor au fost de grad 1 sau 2, cu evenimente de erupții cutanate tranzitorii de gradul 3 apărând la 14% dintre pacienți. Erupțiile cutanate tranzitorii care au dus la întreruperea tratamentului cu amivantamab au apărut la 2,3% dintre pacienți. Erupțiile cutanate au apărut, de obicei, în primele 4 săptămâni de tratament, cu un timp median până la debut de 14 zile. Au fost înregistrate cazuri de toxicitate unghială la pacienții tratați cu amivantamab în asociere cu carboplatină și pemetrexed. Majoritatea evenimentelor au fost de grad 1 sau 2, toxicitatea unghială de grad 3 apărând la 4,3 % dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Erupțiile cutanate tranzitorii (inclusiv dermatita acneiformă) au apărut la 89% dintre pacienții tratați cu amivantamab în asociere cu lazertinib. Majoritatea cazurilor au fost de grad 1 sau 2, cu evenimente de erupții cutanate tranzitorii de gradul 3 care au apărut la 27% dintre pacienți. Erupțiile cutanate tranzitorii care au dus la întreruperea administrării de amivantamab au apărut la 5,5% dintre pacienți. Erupțiile cutanate tranzitorii au apărut de regulă în primele 4 săptămâni de tratament, cu o mediană a intervalului de timp până la debut de 14 zile. La pacienții tratați cu amivantamab în asociere cu lazertinib a apărut toxicitatea la nivelul unghiilor. Majoritatea evenimentelor au fost de grad 1 sau 2, evenimentele de toxicitate la nivelul unghiilor de gradul 3 survenind la 11% dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Tulburări oculare

Tulburările oculare, inclusiv cheratita (0,5%), au apărut la 9% dintre pacienții tratați cu amivantamab în monoterapie. Alte reacții adverse raportate au inclus creșterea genelor, afectarea vederii și alte tulburări oculare. Toate evenimentele au fost de grad 1-2.

Tulburările oculare, inclusiv cheratita (0,3%), au apărut la 11% dintre pacienții tratați cu amivantamab în asociere cu carboplatină și pemetrexed. Alte reacții adverse raportate au inclus creșterea genelor, afectarea vederii, uveită și alte tulburări oculare. Toate evenimentele au fost de grad 1-2 (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu amivantamab în asociere cu lazertinib au apărut tulburări oculare, inclusiv cheratită (2,6%). Alte reacții adverse raportate au inclus creștere a genelor, tulburări de vedere și alte tulburări oculare. Majoritatea evenimentelor au fost de grad 1-2 (vezi pct. 4.4).

Categorii speciale de populație

Vârstnici

Există informații clinice limitate privind administrarea amivantamab la pacienții cu vârstă ≥ 75 ani (vezi pct. 5.1). În general, nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța administrării la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani față de pacienții cu vârstă < 65 ani.

Imunogenitatea

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există un potențial de imunogenitate. În studiile clinice efectuate la pacienți cu NSCLC avansat local sau metastazat tratați cu amivantamab, 4 (0,2%) dintre cei 1862 de participanți cărora li s-a administrat Rybrevant și care au fost evaluabili pentru prezența anticorpilor anti-medicament (AAM), au fost testați pozitiv pentru anticorpii anti-amivantamab apăruiți ca urmare a tratamentului. Nu au existat dovezi de modificare a profilului farmacocinetic, a eficacității sau a profilului de siguranță din cauza apariției anticorpilor anti-amivantamab.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice suspiciune de reacție adversă prin **intermediul sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu s-a determinat doza maximă tolerată într-un studiu clinic în care pacienților li s-au administrat intravenos până la 2100 mg. Nu se cunoaște un antidot specific pentru supradozajul cu amivantamab. În cazul unui supradozaj, tratamentul cu Rybrevant trebuie întrerupt, pacientul trebuie monitorizat pentru orice semne sau simptome de evenimente adverse și trebuie instituite imediat măsuri generale adecvate de asistență până la diminuarea sau remisiunea toxicității clinice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Anticorpi monoclonali și conjugați anticorp-medicament, codul ATC: L01FX18.

Mecanism de acțiune

Amivantamab este un anticorp bispecific EGFR-TME cu conținut scăzut de fucoză, complet uman, de tip IgG1, cu activitate imunitară mediată celular, care vizează tumorile cu mutații activatoare de EGFR, cum ar fi delețiile în Exonul 19, substituția în Exonul 21 L858R și mutațiile de inserție în Exonul 20. Amivantamab se leagă de domeniile extracelulare ale EGFR și TME.

Amivantamab întrerupe funcțiile de semnalizare ale EGFR și TME prin blocarea legării ligandului și intensificarea degradării EGFR și a TME, prevenind astfel creșterea și progresia tumorii. Prezența EGFR și MET pe suprafața celulelor tumorale permite, de asemenea, țintirea acestor celule pentru distrugere de către celulele efectoare imune, cum ar fi celulele natural killer și macrofagele, prin citotoxicitate dependentă de anticorpi mediată celular (CDAC) și, respectiv, mecanisme de trogocitoză.

Efecte farmacodinamice

Albumină

Amivantamabul a scăzut concentrația serică de albumină, un efect farmacodinamic al inhibării TME, de obicei în primele 8 săptămâni (vezi pct. 4.8); ulterior, concentrația de albumină s-a stabilizat pentru restul tratamentului cu amivantamab.

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) netratat anterior, cu deleții în Exonul 19 al EGFR sau cu mutații de substituție în Exonul 21 L858R (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) este un studiu multicentric de fază 3, randomizat, în regim deschis, controlat activ, de evaluare a eficacității și a siguranței Rybrevant în asociere cu lazertinib comparativ cu osimertinib în monoterapie ca tratament de primă linie la pacienții cu NSCLC cu mutații EGFR,

avansat local sau metastatic, care nu răspunde la terapia curativă. Trebuia ca probele pacienților să aibă una dintre cele două mutații comune din EGFR (deleție a Exonului 19 sau mutație de substituție L858R a Exonului 21), identificată prin testare la nivel local. Probele de țesut tumoral (94%) și/sau de plasmă (6%) prelevate de la toți pacienții au fost testate la nivel local pentru a determina statusul deleției Exonului 19 al EGFR și/sau al mutației de substituție L858R a Exonului 21, utilizând reacția de polimerizare în lanț (polymerase chain reaction, PCR) la 65% dintre pacienți și secvențierea de generație următoare (NGS) la 35% dintre pacienți.

În total, 1074 de pacienți au fost randomizați (în raport de 2:2:1) pentru a li se administra Rybrevant în asociere cu lazertinib, osimertinib în monoterapie sau lazertinib în monoterapie până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă. Rybrevant a fost administrat intravenos în doze de 1050 mg (la pacienți cu greutatea < 80 kg) sau de 1400 mg (la pacienți cu greutatea ≥ 80 kg), o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni, și ulterior, începând cu săptămâna 5, la fiecare 2 săptămâni. Lazertinib a fost administrat în doze de 240 mg oral o dată pe zi. Osimertinib a fost administrat în doze de 80 mg oral o dată pe zi. Randomizarea a fost stratificată în funcție de tipul mutației din EGFR (deleție a Exonului 19 sau Exonul 21 L858R), rasă (asiatică sau non-asiatică) și antecedente de metastaze cerebrale (da sau nu).

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între grupurile de tratament. Mediana vârstei a fost de 63 (interval: 25-88) de ani, 45% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 de ani; 62% au fost femei; 59% au fost asiatici și 38% caucazieni. Statusul de performanță la momentul inițial al Grupului Estic pentru Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) a fost 0 (34%) sau 1 (66%); 69% nu fumaseră niciodată; 41% aveau metastaze cerebrale anterioare, iar 90% aveau cancer în stadiul IV la diagnosticul inițial. În ceea ce privește statusul mutațiilor la nivelul EGFR, 60% erau deleții ale Exonului 19 și 40% erau mutații de substituție L858R ale Exonului 21.

Rybrevant în asociere cu lazertinib a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) pe baza evaluării BICR.

Analiza finală privind SG a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG în cazul tratamentului cu Rybrevant în asociere cu lazertinib în comparație cu tratamentul cu osimertinib (vezi Tabelul 10 și Figura 2).

Tabelul 10: Rezultate privind eficacitatea în studiul MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP) ^a		
Număr de evenimente	192 (45%)	252 (59%)
Mediană, luni (ÎÎ 95%)	2,7 (19,1, 27,7)	16,6 (14,8, 18,5)
Risc relativ (ÎÎ 95%); valoarea p	0,70 (0,58, 0,85); p=0,0002	
Supraviețuire globală (SG)		
Număr de evenimente	173 (40%)	217 (51%)
Mediană, luni (ÎÎ 95%)	NE (42,9, NE)	36,7 (33,4, 41,0)
Risc relativ (ÎÎ 95%); valoarea p	0,75 (0,61, 0,92); p=0,0048	
Rata răspunsului obiectiv (RRO) ^{a, b}		
RRO % (ÎÎ 95%)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Durata răspunsului (DR) ^{a, b}		
Mediană, luni (ÎÎ 95%)	25,8 (20,3, 33,9)	18,1 (14,8, 20,1)

BICR = analiză centrală independentă în regim orb; ÎI = interval de încredere; NE = nu se poate estima.

Rezultatele privind SFP se referă la data centralizării datelor 11 august 2023, cu o perioadă mediană de urmărire de 22,0 luni. Rezultatele privind RRO și DR se referă la data centralizării datelor 13 mai 2024, cu o perioadă mediană de urmărire de 31,3 luni. Rezultatele privind SG se referă la data centralizării datelor 4 decembrie 2024, cu o perioadă mediană de urmărire de 37,8 luni.

^a BICR pe baza criteriilor RECIST v1.1.

^b Pe baza respondenților confirmați.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a SFP la pacienți cu NSCLC netratați anterior, obținută în urma evaluării BICR

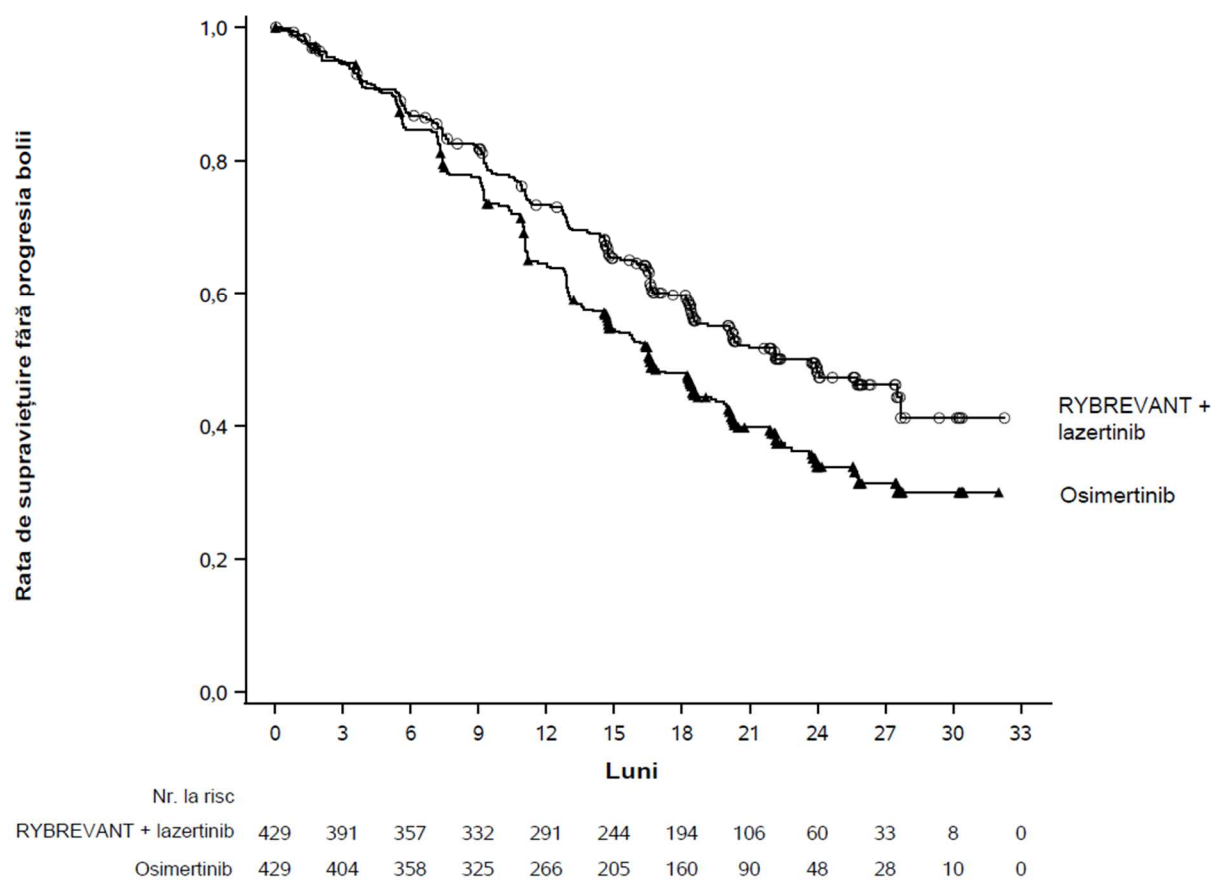
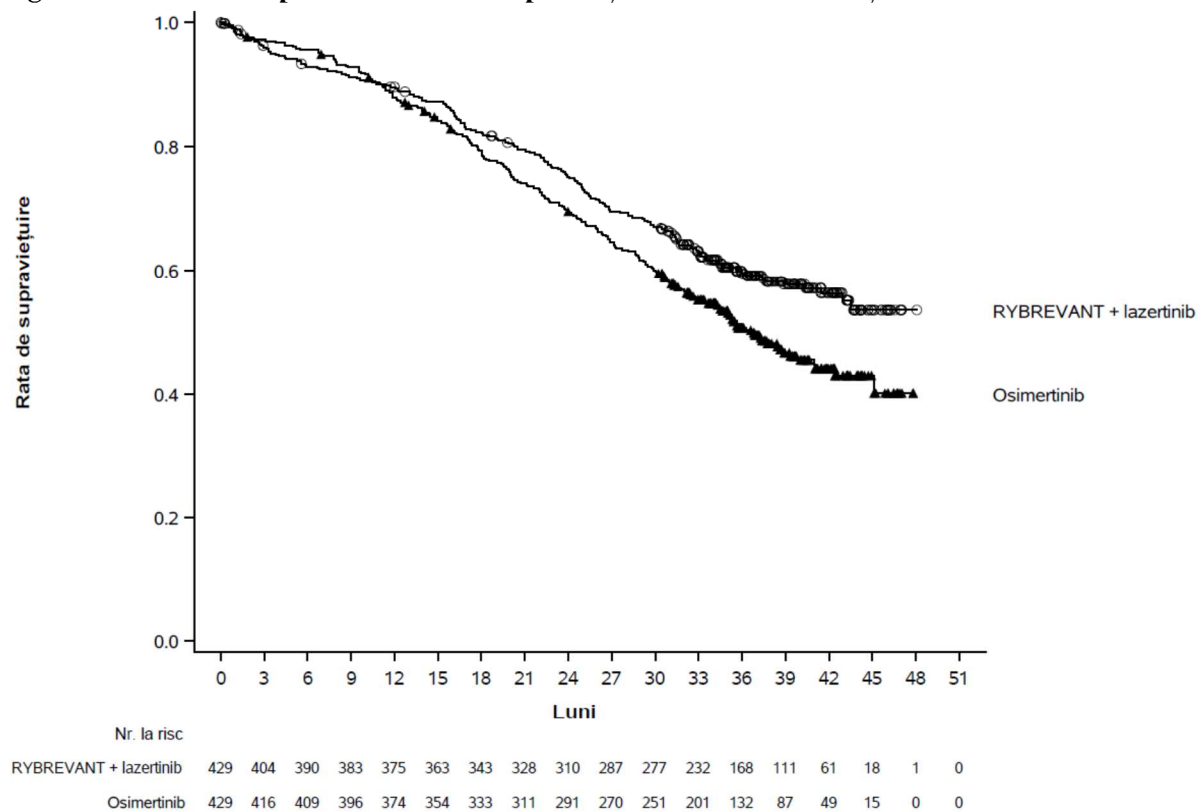


Figura 2: Curba Kaplan-Meier a SG la pacienți cu NSCLC netratați anterior



În studiul MARIPOSA, RRO intracranian și DR pe baza evaluării BICR au fost criterii finale de evaluare pre-specificate. În subșetul de pacienți cu leziuni intracraniene la momentul inițial, asocierea Rybrevant și lazertinib a demonstrat un RRO intracranian similar cu cel al elementului de control. Conform protocolului, toți pacienții din studiul MARIPOSA au fost supuși unei serii de examinări IRM pentru a evalua răspunsul intracranian și durata. Rezultatele sunt prezentate pe scurt în Tabelul 11.

Tabelul 11: RRO intracranian și DR pe baza evaluării BICR la subiecții cu leziuni intracraniene la momentul inițial - MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (N=180)	Osimertinib (N=186)
Evaluarea răspunsului tumoral intracranian		
RRO intracranian (RC+RP), % (Î 95%)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Răspuns complet	64%	59%
DR intracranian		
Număr de respondenți	140	144
Mediană, luni (Î 95%)	35,0 (20,4, NE)	25,1 (22,1, 31,2)

Î = interval de încredere

NE = nu se poate estima

Rezultatele privind RRO intracranian și DR se referă la data centralizării datelor 4 decembrie 2024, cu o perioadă mediană de urmărire de 37,8 luni.

Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) tratat anterior, cu deleții în Exonul 19 al EGFR sau cu mutații de substituție în Exonul 21 L858R (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 este un studiu randomizat (2:2:1), în regim deschis, multicentric, de fază 3, efectuat la pacienți cu NSCLC avansat local sau metastazat, cu deleții în Exonul 19 al EGFR sau cu mutații de substituție în Exonul 21 L858R (testarea mutațiilor ar fi putut fi efectuată în momentul sau după diagnosticul de boală local avansată sau metastatică. Testarea nu trebuia repetată la momentul intrării în studiu, odată ce statutul mutației EGFR fusese deja stabilit anterior), după eșecul tratamentului anterior care a inclus un inhibitor de tirozin kinază (TKI) de generația a treia al EGFR. În total, în cadrul studiului au fost randomizați 657 de pacienți, dintre care 263 au primit carboplatină și pemetrexed (CP), iar 131 au primit Rybrevant în asociere cu carboplatină și pemetrexed (Rybrevant-CP). În plus, 263 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra Rybrevant în asociere cu lazertinib, carboplatină și pemetrexed într-un braț separat al studiului. Rybrevant a fost administrat intravenos în doză de 1400 mg (la pacienți cu greutatea < 80 kg) sau 1750 mg (la pacienți cu greutatea ≥ 80 kg), o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni, apoi la fiecare 3 săptămâni, în doză de 1750 mg (la pacienți cu greutatea < 80 kg) sau 2100 mg (la pacienți cu greutatea ≥ 80 kg), începând cu săptămâna 7, până la progresia bolii sau la atingerea unei toxicități inacceptabile. Carboplatina a fost administrată intravenos, la o valoare a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de 5 mg/ml pe minut (ASC 5), o dată la 3 săptămâni, timp de până la 12 săptămâni. Pemetrexed a fost administrat intravenos în doză de 500 mg/m², o dată la 3 săptămâni, până la progresia bolii sau la atingerea unei toxicități inacceptabile.

Pacienții au fost stratificați în funcție de linia de tratament cu osimertinib (prima linie sau a doua linie), de prezența metastazelor cerebrale anterioare (da sau nu) și de apartenența la rasa asiatică (da sau nu).

Pentru cei 394 de pacienți randomizați în brațul Rybrevant-CP sau în brațul CP, vârsta mediană a fost de 62 de ani (interval: 31-85 de ani), cu 38% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 de ani; 60% au fost femei; 48% au fost asiatici și 46% au fost caucazieni. La momentul inițial, scorul de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a fost 0 (40%) sau 1 (60%); 66% nu au fumat niciodată; 45% au avut antecedente de metastaze cerebrale și 92% au avut cancer în stadiul IV la diagnosticul inițial.

Rybrevant în asociere cu carboplatină și pemetrexed a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii fără progresie a bolii (SFP) comparativ cu carboplatină și pemetrexed, cu un

RR de 0,48 (Î 95%: 0,36, 0,64; p<0,0001). La momentul celei de-a doua analize intermediare pentru SG, cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 18,6 luni pentru Rybrevant-CP și aproximativ 17,8 luni pentru CP, RR pentru SG a fost 0,73 (Î 95%: 0,54, 0,99; p=0,0386). Acest lucru nu a fost semnificativ statistic (testat la un nivel de semnificație prestabilit de 0,0142).

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în Tabelul 12.

Tabelul 12: Rezultatele privind eficacitatea în MARIPOSA-2

	Rybrevant+ carboplatină+ pemetrexed (N=131)	carboplatină+ pemetrexed (N=263)
Supraviețuire fără progresie a bolii (SFP) ^a		
Număr de evenimente (%)	74 (57)	171 (65)
Valoarea mediană, luni (Î 95%)	6,3 (5,6, 8,4)	4,2 (4,0, 4,4)
RR (Î 95%); valoarea p	0,48 (0,36, 0,64); p<0,0001	
Supraviețuirea globală (SG)		
Număr de evenimente (%)	65 (50)	143 (54)
Valoarea mediană, luni (Î 95%)	17,7 (16,0, 22,4)	15,3 (13,7, 16,8)
RR (Î 95%); valoarea p ^b	0,73 (0,54, 0,99); p=0,0386	
Rata de răspuns obiectiv ^a		
RRO, % (Î 95%)	64% (55%, 72%)	36% (30%, 42%)
Raportul probabilităților (Î 95%); valoarea p	3,10 (2,00, 4,80); p<0,0001	
Durata răspunsului (DR) ^a		
Mediana DR (Î 95%), luni	6,90 (5,52, NE)	5,55 (4,17, 9,56)
Pacienți cu DR ≥ 6 luni	31.9%	20.0%

Î = Interval de încredere

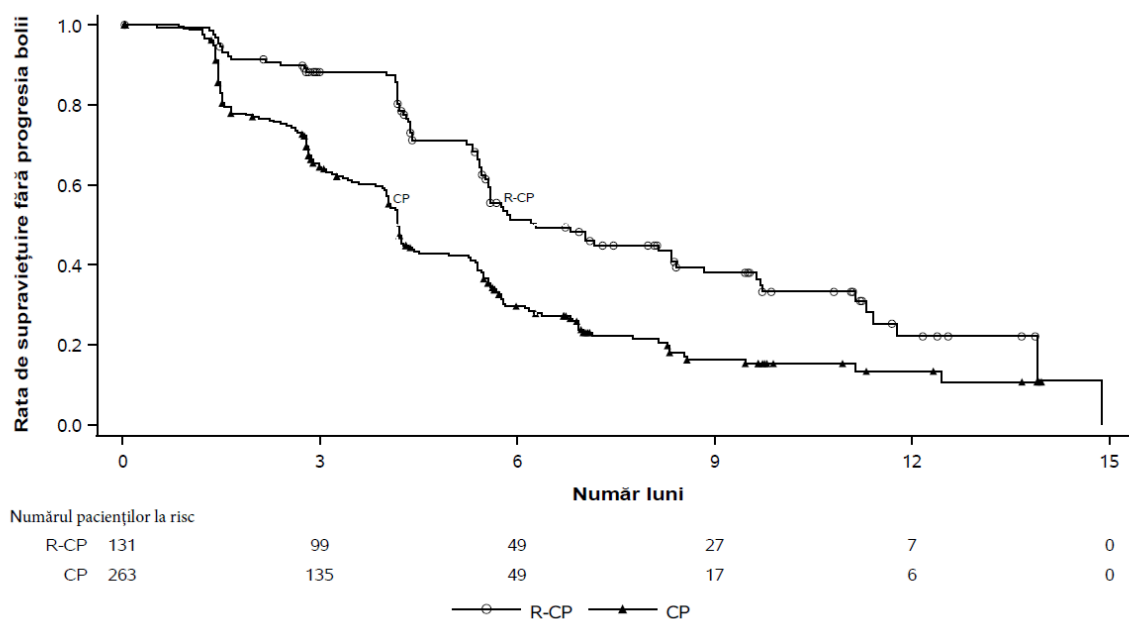
NE = nu poate fi estimat

Rezultatele SFP, DR și RRO provin din datele din 10 iulie 2023 atunci când s-au efectuat testarea ipotezelor și analiza finală pentru aceste criterii finale de evaluare. Rezultatele privind SG provin din datele din 26 aprilie 2024, din cea de-a doua analiză intermediară privind SG.

^a Analiză centrală independentă în regim orb (BICR)

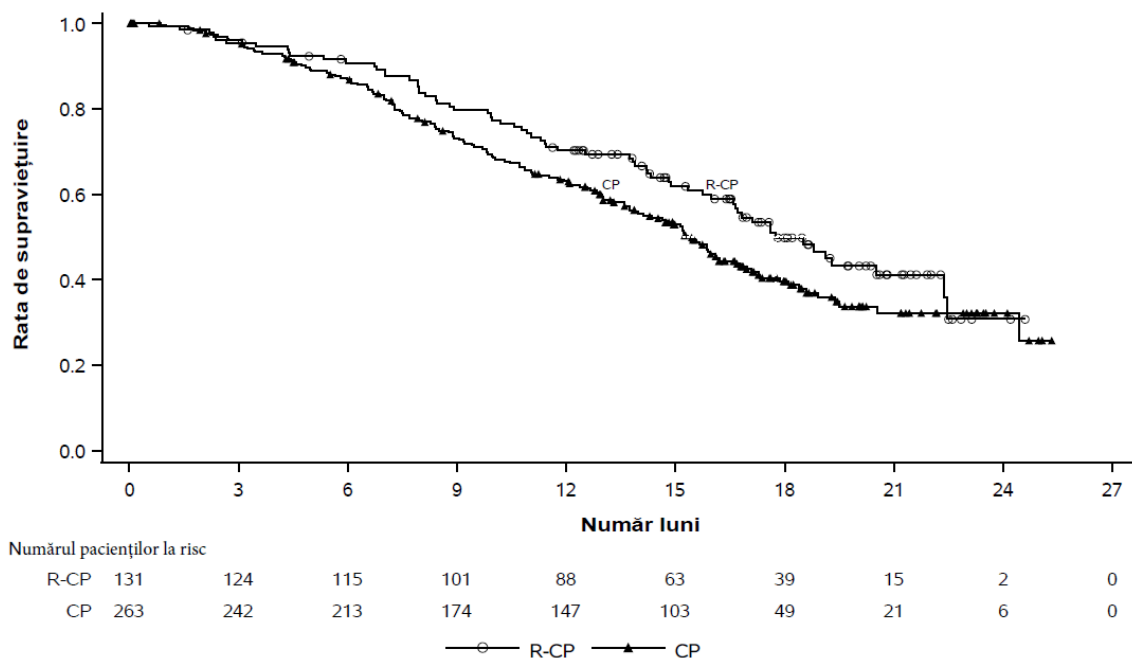
^b Valoarea p este comparată cu un nivel bilateral de eficacitate de 0,0142. Astfel rezultatele SG nu sunt semnificative la a doua analiză intermediară.

Figura 3: Curba Kaplan-Meier a SFP la pacienți cu NSCLC tratați anterior, obținută în urma evaluării BICR



Beneficiul SFP al Rybrevant-CP comparativ cu CP a fost constant în toate subgrupurile predefinite analizate, care au inclus etnia, vârsta, sexul, antecedentele de fumător și statusul metastazelor din sistemul nervos central la intrarea în studiu.

Figura 4: Curba Kaplan-Meier a SG la pacienți cu NSCLC tratați anterior



Date privind eficacitatea pentru metastazele intracraniene

Pacienții cu metastaze intracraniene asimptomatice sau tratate anterior și stabile au fost eligibili pentru a fi randomizați în MARIPOSA-2.

Tratamentul cu Rybrevant-CP a fost asociat cu o creștere numerică a RRO intracraniene (23,3% pentru Rybrevant-CP comparativ cu 16,7% pentru CP, risc relativ de 1,52; ÎI 95% (0,51, 4,50) și durata răspunsului intracranian (13,3 luni; ÎI 95% (1,4, NE) în brațul cu Rybrevant-CP, comparativ cu

2,2 luni; Î 95% (1,4, NE) în brațul cu CP). Perioada mediană de urmărire pentru Rybrevant-CP a fost de aproximativ 18,6 luni.

Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) netratat anterior, cu mutații ale inserției Exon 20 (PAPILLON).

PAPILLON este un studiu randomizat, în regim deschis, multicentric, de fază 3, care compară tratamentul cu Rybrevant în asociere cu carboplatină și pemetrexed cu chimioterapia în monoterapie (carboplatină și pemetrexed) la pacienți care nu au fost tratați anterior, cu NSCLC avansat local sau metastazat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 EGFR. Eșantioanele de țesut tumoral (92,2%) și/sau plasmatic (7,8%) pentru toți cei 308 de pacienți au fost testate la nivel local pentru a determina statusul mutației de inserție Exon 20 EGFR utilizând secvențierea de generație următoare (NGS) la 55,5% dintre pacienți și/sau reacția în lanț a polimerazei (PCR) la 44,5% dintre pacienți. Testarea centrală a fost efectuată, de asemenea, utilizând testul de țesut AmoyDx® LC10, testul țintă Thermo Fisher Oncomine Dx și testul de plasmă Guardant 360® CDx.

Pacienții care au prezentat metastaze cerebrale la screening au fost eligibili pentru participare după ce au fost tratați definitiv, stabili din punct de vedere clinic, asimptomatici și în afara tratamentului cu corticosteroizi timp de cel puțin 2 săptămâni înainte de randomizare.

Rybrevant a fost administrat intravenos în doză de 1400 mg (la pacienți cu greutatea < 80 kg) sau 1750 mg (la pacienți cu greutatea ≥ 80 kg), o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni, apoi la fiecare 3 săptămâni, în doză de 1750 mg (la pacienți cu greutatea < 80 kg) sau 2100 mg (la pacienți cu greutatea ≥ 80 kg), începând cu săptămâna 7, până la progresia bolii sau la atingerea unei toxicități inacceptabile. Carboplatina a fost administrată intravenos, la o valoare a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de 5 mg/ml pe minut (ASC 5), o dată la 3 săptămâni, timp de până la 12 săptămâni. Pemetrexed a fost administrat intravenos în doză de 500 mg/m², o dată la 3 săptămâni, până la progresia bolii sau la atingerea unei toxicități inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul de performanță ECOG (0 sau 1) și de prezența metastazelor cerebrale anterioare (da sau nu). Pacienților randomizați tratați cu carboplatină și pemetrexed, cărora li s-a confirmat progresia bolii, li s-a permis să treacă la administrarea de Rybrevant în monoterapie. În total, au fost randomizați 308 de subiecți (1:1) pentru a li se administra Rybrevant în asociere cu carboplatină și pemetrexed (N=153) sau carboplatină și pemetrexed (N=155). Vârsta mediană a fost de 62 de ani (interval: 27 până la 92 de ani), 39% dintre subiecți având vârsta ≥ 65 de ani; 58% au fost femei; 61% au fost asiatici și 36% au fost caucazieni. La momentul inițial, scorul de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a fost 0 (35%) sau 1 (64%); 58% nu au fumat niciodată; 23% au avut antecedente de metastaze cerebrale și 84% au avut cancer în stadiul IV la diagnosticul inițial.

Obiectivul principal pentru PAPILLON a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), astfel cum a fost evaluat de BICR. Perioada mediană de monitorizare a fost de 14,9 luni (interval: 0,3 până la 27,0).

Rezultatele eficacității sunt rezumate în tabelul 13.

Tabelul 13: Rezultatele eficacității în PAPILLON

	Rybrewant+ carboplatină+ pemetrexed (N=153)	carboplatină+ pemetrexed (N=155)
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP) ^a		
Număr de evenimente	84 (55%)	132 (85%)
Valoarea mediană, luni (Î 95%)	11,4 (9,8, 13,7)	6,7 (5,6, 7,3)
RR (Î 95%); valoarea p	0,395 (0,29, 0,52); p<0,0001	
Rata de răspuns obiectiv ^{a, b}		
RRG, % (Î 95%)	73% (65%, 80%)	47% (39%, 56%)
Raportul probabilităților (Î 95%); valoarea p	3,0 (1,8, 4,8); p<0,0001	
Răspuns complet	3.9%	0.7%

Răspuns parțial	69%	47%
Supraviețuire globală (SG)^c		
Număr de evenimente	40	52
Valoarea mediană SG, luni (Î 95%)	NE (28,3, NE)	28,6 (24,4, NE)
RR (Î 95%); valoarea p	0,756 (0,50, 1,14); p=0,1825	

Î = Interval de încredere

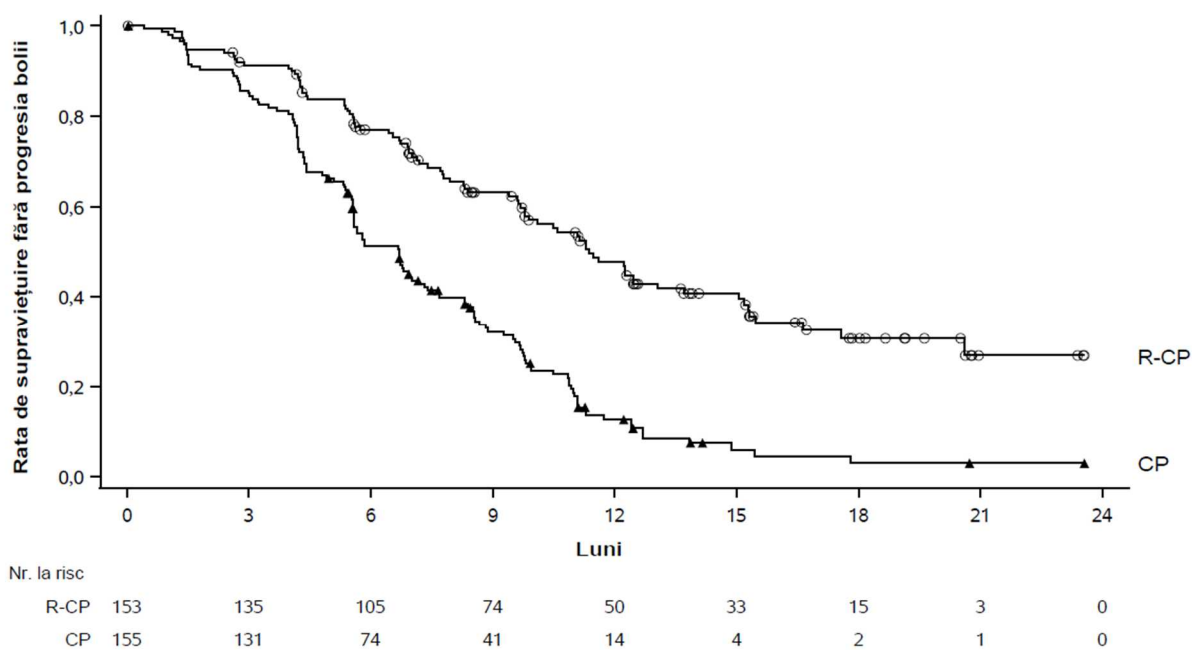
NE = nu poate fi estimat

^a Analiză centrală independentă în regim orb (BICR) efectuată de RECIST v1.1

^b Pe baza estimării Kaplan-Meier.

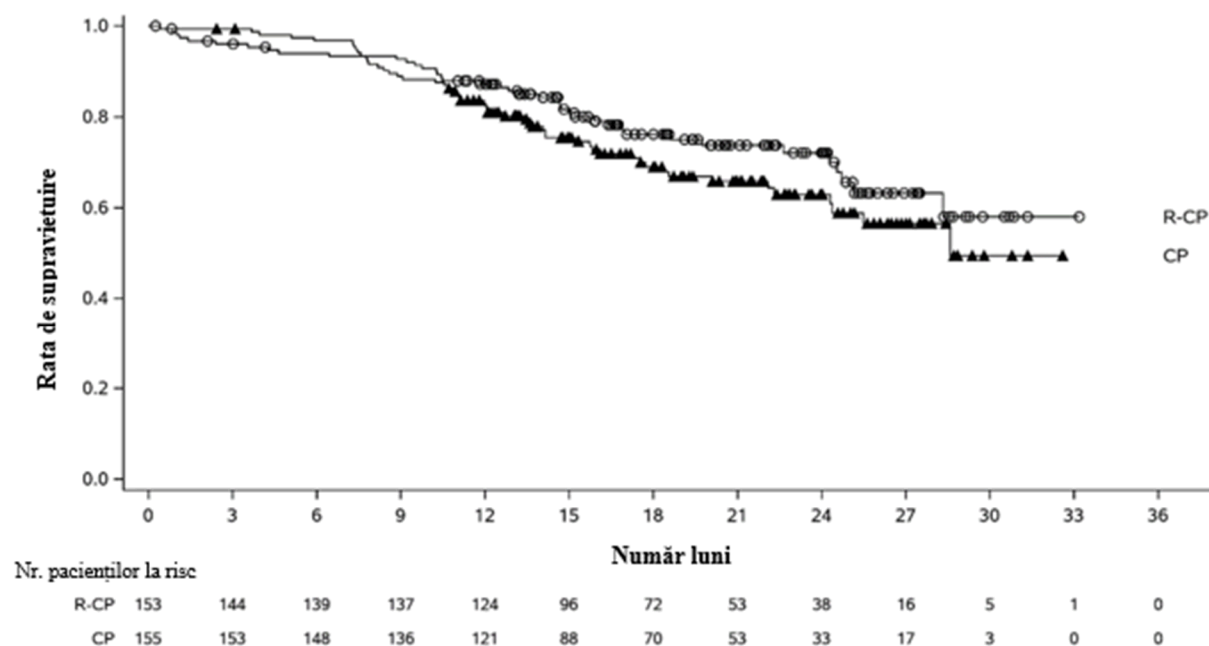
^c Pe baza rezultatelor unei SG actualizate cu o perioadă mediană de monitorizare de 20,9 luni. Analiza SG nu a fost ajustată pentru efectele de confuzie potențiale ale schimbării tratamentului (78 [50.3%] de pacienți din grupul cu carboplatină + pemetrexed cărora li s-a administrat ulterior un tratament cu Rybrevant în monoterapie).

Figura 5: Curba Kaplan-Meier a SFP la pacienți cu NSCLC netratați anterior, obținută în urma evaluării BICR



Beneficiul SFP al Rybrevant în asociere cu carboplatină și pemetrexed, comparativ cu carboplatină și pemetrexed, a fost constant în toate subgrupurile predefinite de metastaze cerebrale la intrarea în studiu (da sau nu), vârstă (< 65 sau ≥ 65), sex (masculin sau feminin), rasă (asiatică sau non-asiatică), greutate (< 80 kg sau ≥ 80 kg), scor de performanță ECOG (0 sau 1) și antecedente de fumător (da sau nu).

Figura 6: Curba Kaplan-Meier a SG la pacienți cu NSCLC netratați anterior



Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC), tratat anterior, cu mutații ale inserției Exon 20 (CHRYSLIS)

CHRYSLIS este un studiu multicentric, în regim deschis, cu mai multe cohorte, efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea Rybrevant la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastazat. Eficacitatea a fost evaluată la 114 pacienți cu NSCLC avansat local sau metastazat, care prezentau mutații de inserție Exon 20 EGFR, a căror boală progresase în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină și care au avut o perioadă mediană de urmărire de 12,5 luni. Eșantioane de țesut tumoral (93%) și/sau plasmatic (10%) pentru toți pacienții au fost testate la nivel local pentru a determina statusul mutației de inserție Exon 20 EGFR utilizând secvențierea de generație următoare (NGS) la 46% dintre pacienți și/sau reacția în lanț a polimerazei (PCR) la 41% dintre pacienți; pentru 4% dintre pacienți, metodele de testare nu au fost specificate. Pacienții care au prezentat în ultimii 2 ani metastaze cerebrale netratate sau cu antecedente de boli pulmonare interstițiale (BPI) care necesită tratament cu steroizi cu acțiune prelungită sau alți agenți imunosupresori nu au fost eligibili pentru studiu. Rybrevant a fost administrat intravenos în doză de 1050 mg la pacienți cu greutatea < 80 kg sau 1400 mg la pacienți cu greutatea ≥ 80 kg, o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni, apoi la fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5, până la dispariția beneficiului clinic sau a toxicității inacceptabile. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns global (RRG) evaluată de investigator, definită ca răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP) confirmat pe baza RECIST v1.1. În plus, criteriul de evaluare final principal a fost evaluat prin intermediul unei evaluări centrale independente în regim orb (BICR). Criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au inclus durata răspunsului (DR).

Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 36–84) ani, cu 41% dintre pacienți cu vârsta ≥ 65 ani; 61% au fost femei; și 52% au fost asiatici și 37% au fost caucazieni. Numărul median de tratamente anterioare a fost de 2 (interval: 1 până la 7 terapii). La momentul inițial, 29% din pacienți aveau scorul de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 și 70% aveau scorul de performanță ECOG de 1; 57% nu au fumat niciodată; 100% aveau cancer în stadiul IV; iar 25% aveau tratament anterior pentru metastaze cerebrale. Inserțiile din Exon 20 au fost observate la 8 reziduuri diferite; cele mai frecvente reziduuri au fost A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) și N771 (11%).

Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate pe scurt în Tabelul 14.

Tabelul 14: Rezultatele eficacității în CHRYSALIS

	Evaluare Investigator (N=114)
Rata de răspuns global^{a, b} (ÎI 95%)	37% (28%, 46%)
Răspuns complet	0%
Răspuns parțial	37%
Durata răspunsului	
Valoarea mediană ^c (ÎI 95%), luni	12,5 (6,5; 16,1)
Pacienți cu DR ≥ 6 luni	64%

ÎI = Interval de încredere

^a Răspuns confirmat

^b Rezultatele RRG și DR obținute în urma evaluării efectuate de investigator au fost similare cu cele raportate în urma evaluării BICR; valorile RRG obținute de BICR au fost 43% (34%, 53%), cu 3% rata RC și 40% rata RP, DR mediană obținută de BICR a fost 10,8 luni (ÎI 95%: 6,9, 15,0) iar pacienții cu DR ≥ 6 luni conform evaluării BICR au reprezentat 55%.

^c Pe baza estimării Kaplan-Meier.

Activitatea antitumorală a fost observată în toate cazurile purtătoare de mutație.

Vârșnici

Nu s-au observat diferențe la modul general în ceea ce privește eficacitatea la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani față de pacienții cu vârstă < 65 ani.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rybrevant la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pe baza datelor privind tratamentul cu Rybrevant în monoterapie, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{1 \text{ săptămână}}$) a amivantamabului crește proporțional în intervalul de doze de la 350 la 1750 mg.

Pe baza simulărilor din modelul farmacocinetic populațional, $ASC_{1 \text{ săptămână}}$ a fost de aproximativ 2,8 ori mai mare după cea de-a cincea doză pentru schema de tratament la 2 săptămâni și de 2,6 ori mai mare după cea de-a patra doză pentru schema de tratament la 3 săptămâni. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale amivantamab au fost atinse până în săptămâna 13 atât pentru schema de tratament la 3 săptămâni, cât și pentru schema de tratament la 2 săptămâni, iar acumularea sistemică a fost de 1,9 ori.

Distribuție

Pe baza estimărilor parametrilor farmacocinetici individuali ai amivantamab din analiza farmacocinetică populațională, valoarea mediei geometrice (CV%) a volumului total de distribuție este de 5,12 (27,8%) l, după administrarea dozei recomandate de Rybrevant.

Eliminare

Pe baza estimărilor parametrilor farmacocinetici individuali ai amivantamab din analiza farmacocinetică populațională, valoarea mediei geometrice (CV%) a clearance-ului liniar (CL) și a timpului de înjumătățire plasmatică asociat cu clearance-ul liniar este de 0,266 (30,4%) l/zi, respectiv de 13,7 (31,9%) zile.

Categorii speciale de populație

Vârșnici

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica amivantamab în funcție de vârstă (21-88 de ani).

Insuficiență renală

Nu s-a observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii amivantamab la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($60 \leq \text{clearance-ul creatininei [ClCr]} < 90 \text{ ml/min}$), moderată ($29 \leq \text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$) sau severă ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$). Datele referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate ($n=1$), dar nu există dovezi care să sugereze necesitatea ajustării dozei la acești pacienți. Nu se cunoaște efectul bolii renale în stadiu terminal ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) asupra farmacocineticii amivantamabului.

Insuficiență hepatică

Este puțin probabil ca modificările funcției hepatice să aibă vreun efect asupra eliminării amivantamabului, deoarece moleculele pe bază de IgG1, cum este amivantamabul, nu sunt metabolizate pe cale hepatică.

Nu s-a observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii amivantamab pe baza insuficienței hepatice ușoare [(bilirubina totală $\leq \text{LSVN}$ și $\text{AST} > \text{LSVN}$) sau ($\text{LSVN} < \text{bilirubina totală} \leq 1,5 \times \text{LSVN}$)] sau moderate ($1,5 \times \text{LSVN} < \text{bilirubina totală} \leq 3 \times \text{LSVN}$ și orice AST). Datele referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sunt limitate ($n=1$), dar nu există dovezi care să sugereze necesitatea ajustării dozei la acești pacienți. Nu se cunoaște efectul insuficienței hepatice severe (bilirubină totală $> 3 \text{ ori LSVN}$) asupra farmacocineticii amivantamabului.

Copii și adolescenți

Nu s-a studiat farmacocinetica Rybrevant la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate.

Carcinogenitate și mutagenitate

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a stabili potențialul carcinogen al amivantamabului. Studiile de genotoxicitate și carcinogenitate de rutină nu sunt, în general, aplicabile produselor farmaceutice biologice, deoarece proteinele mari nu pot difuza în celule și nu pot interacționa cu ADN-ul sau materialul cromozomial.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a evalua efectele asupra reproducerii și dezvoltării fetale; cu toate acestea, pe baza mecanismului său de acțiune, amivantamabul poate cauza leziuni fetale sau anomalii de dezvoltare. Așa cum este raportat în literatura de specialitate, reducerea, eliminarea sau întreruperea semnalizării EGFR embrionare sau materno pot preveni implantarea, pot cauza pierderea embrionului fetal în timpul diferitelor etape ale gestației (prin efecte asupra dezvoltării placentare), pot cauza anomalii de dezvoltare la nivelul mai multor organe sau moartea precocă la fete și supraviețuitori. În mod similar, inactivarea TME sau a factorului său de creștere hepatocit ligand (HGF) a fost embrionar letal datorită defectelor severe în dezvoltarea placentară, iar fete și au prezentat defecte în dezvoltarea musculară la nivelul mai multor organe. Se cunoaște că IgG1 uman traversează placenta; prin urmare, amivantamabul are potențial de a fi transmis de la mamă la făt în dezvoltare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic (EDTA) dihidrat
L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
L-metionină
Polisorbat 80 (E433)
Zahăr
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis
3 ani

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru o perioadă de 10 ore la temperaturi de 15°C până la 25°C la lumina camerei. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția situației în care metoda de diluție a soluției exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie administrat imediat. Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de folosire revine utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C la 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluția medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

7 ml de concentrat într-un flacon din sticlă de tip 1 cu capac din elastomer și capsă din aluminiu cu cap detașabil, conținând amivantamab 350 mg. Pachet cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se prepara soluția pentru perfuzie intravenoasă utilizând o tehnică aseptică după cum urmează:

Preparare

- A se determina doza necesară și numărul de flacoane de Rybrevant necesare în funcție de greutatea inițială a pacientului (vezi pct. 4.2). Fiecare flacon conține amivantamab 350 mg.
- Pentru tratamentul la fiecare 2 săptămâni, pacienților cu greutate corporală < 80 kg li se administrează 1050 mg, iar pacienților cu greutate corporală ≥ 80 kg li se administrează 1400 mg, o dată pe săptămână, în total 4 doze, apoi la fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5.
- Pentru tratamentul la fiecare 3 săptămâni, pacienților cu greutate corporală < 80 kg li se administrează 1400 mg, o dată pe săptămână, în total 4 doze, apoi 1750 mg la fiecare 3 săptămâni începând cu săptămâna 7, iar pacienților cu greutate corporală ≥ 80 kg li se administrează 1750 mg, o dată pe săptămână, în total 4 doze, apoi 2100 mg la fiecare 3 săptămâni, începând cu săptămâna 7.

- A se verifica dacă soluția de Rybrevant este incoloră până la galben deschis. A nu se utiliza în caz de decolorare sau dacă sunt prezente particule vizibile.
- A se extrage și apoi a se arunca un volum de soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) din punga de perfuzie de 250 ml, care este egal cu volumul necesar de soluție de Rybrevant care trebuie adăugată (aruncați 7 ml de solvent din punga de perfuzie pentru fiecare flacon). Pungile de perfuzie trebuie să fie fabricate din clorură de polivinil (PVC), polipropilenă (PP), polietilenă (PE) sau amestec poliolefinic (PP+PE).
- A se extrage 7 ml de Rybrevant din fiecare flacon necesar, apoi adăugați-l în punga de perfuzie. Fiecare flacon este umplut în exces cu 0,5 ml pentru a asigura un volum extractibil suficient. Volumul final din punga de perfuzie trebuie să fie de 250 ml. A se arunca orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.
- A se răsturna ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția. A nu se agita.
- A se inspecta vizual înainte de administrare, pentru detectarea conținutului de particule și a modificărilor de culoare. A nu se utiliza în caz de decolorare sau dacă se observă particule vizibile.

Administrare

- A se administra soluția diluată prin perfuzie intravenoasă utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un regulator de debit și cu un filtru de polietersulfonă (PES) în linie, steril, apirogen, cu capacitate redusă de fixare a proteinelor (dimensiunea porilor de 0,22 sau 0,2 micrometri). Seturile de administrare trebuie realizate fie din poliuretan (PU), polibutadienă (PBD), PVC, PP sau PE.
- Înainte de inițierea fiecărei perfuzii cu Rybrevant, setul de administrare cu filtru trebuie pregătit fie cu soluție de glucoză 5%, fie cu soluție de clorură de sodiu 0,9%.
- A nu se perfuza Rybrevant concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase.
- Soluția diluată trebuie administrată în decurs de 10 ore (inclusiv timpul de perfuzare) la temperatura camerei (15 °C până la 25 °C) și la lumina camerei.
- Datorită apariției frecvente a reacțiilor adverse legate de perfuzie la momentul administrării primei doze, amivantamab trebuie administrat prin intermediul unei căi venoase periferice în Săptămâna 1 și Săptămâna 2; administrarea perfuzabilă pe cale centrală se va efectua în următoarele săptămâni când riscul de RALP este mai mic. Vezi vitezele de perfuzare la pct. 4.2.

Eliminare

Acest medicament este de unică folosință și orice medicament neutilizat care nu este administrat în decurs de 10 ore trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1594/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 decembrie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rybrevant 1600 mg soluție injectabilă

Rybrevant 2240 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Rybrevant 1600 mg soluție injectabilă

Un ml de soluție injectabilă conține 160 mg de amivantamab.

Un flacon de 10 ml soluție injectabilă conține 1600 mg de amivantamab.

Rybrevant 2240 mg soluție injectabilă

Un ml de soluție injectabilă conține 160 mg de amivantamab.

Un flacon de 14 ml soluție injectabilă conține 2240 mg de amivantamab.

Amivantamab este un anticorp bispecific complet uman, pe bază de imunoglobulină G1 (IgG1), care vizează factorul de creștere epidermică (EGF) și receptorii de tranziție mezenchimal-epidermică (TME), produși de o linie de celule ale mamiferelor (ovar de hamster chinezesc [CHO]) utilizând tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipienți cu efect cunoscut:

Un ml de soluție conține 0,6 mg de polisorbit 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este de la incoloră până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată este indicat:

- în asociere cu lazertinib pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu deleții în Exonul 19 al EGFR sau cu mutații de substituție în Exonul 21 L858R.
- în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR, după eșecul terapiei pe bază de platină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Înainte de inițierea tratamentului cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată, trebuie determinată existența mutației EGFR în eșantioanele de țesut tumoral sau plasmatic utilizând o metodă de testare validată. Dacă nu se detectează nicio mutație în eșantionul plasmatic, trebuie testat dacă țesutul tumoral este disponibil într-o cantitate suficientă și are o calitate adecvată, din cauza potențialului de rezultate fals-negative ale unui test bazat pe plasmă. Nu este necesară repetarea testării odată ce statusul mutației EGFR a fost stabilit (vezi pct. 5.1).

Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, care să aibă acces la asistență medicală adecvată pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de administrare, dacă apar.

Doze

Trebuie administrate medicații prealabile pentru a reduce riscul de reacții adverse legate de administrare asociate cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată (vezi mai jos „Ajustările dozei” și „Medicația concomitentă recomandată”).

Dozele recomandate de Rybrevant, atunci când este utilizat în asociere cu lazertinib sau în monoterapie, în funcție de greutatea corporală a pacientului la momentul inițial, sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Doza recomandată de Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată

Greutatea corporală a pacientului la momentul inițial*	Doza recomandată	Schemă
Mai mică de 80 kg	1600 mg	• Săptămânal (în total 4 doze) din săptămâna 1 până în săptămâna 4 • La fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5
Mai mare sau egală cu 80 kg	2240 mg	• Săptămânal (în total 4 doze) din săptămâna 1 până în săptămâna 4 • La fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5

* Ajustările dozei nu sunt necesare pentru modificările ulterioare ale greutății corporale.

Dacă se administrează în asociere cu lazertinib, se recomandă administrarea Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată în orice moment după administrarea lazertinib, dacă sunt administrate în aceeași zi. Consultați pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru lazertinib pentru informațiile privind dozele recomandate de lazertinib.

Durata tratamentului

Se recomandă ca pacienților să li se administreze Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Doza omisă

Dacă se omite o doză de Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată între săptămâna 1 și săptămâna 4, aceasta trebuie administrată în decurs de 24 de ore. Dacă se omite o doză de Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată începând cu săptămâna 5, aceasta trebuie administrată în decurs de 7 zile. În caz contrar, doza omisă nu trebuie administrată, iar următoarea doză trebuie administrată conform schemei de administrare obișnuite.

Ajustările dozei

În cazul reacțiilor adverse de grad 3 sau 4, administrarea trebuie întreruptă până la momentul ameliorării reacțiilor adverse până la reacții adverse de grad ≤ 1 sau revenirea la starea inițială. Dacă o întrerupere durează 7 zile sau mai puțin, reîncepeți cu doza curentă. Dacă o întrerupere durează mai

mult de 7 zile, se recomandă reînceperea tratamentului cu o doză redusă, așa cum este prezentat în Tabelul 2. După Tabelul 2 sunt prezentate, de asemenea, și modificările specifice ale dozei în funcție de reacțiile adverse specifice.

Dacă se administrează în asociere cu lazertinib, consultați pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru lazertinib pentru informații privind ajustările dozei.

Tabelul 2: Recomandări privind modificarea dozei în cazul apariției reacțiilor adverse

Doza*	Doza după prima întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse	Doza după a doua întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse	Doză după a treia întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse
1600 mg	1050 mg	700 mg	Se oprește tratamentul cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată
2240 mg	1600 mg	1050 mg	

* Doza la care a survenit reacția adversă.

Reacții adverse legate de administrare

Trebuie administrate medicații prealabile pentru a reduce riscul de reacții adverse legate de administrare asociate cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată (vezi „Medicația concomitentă recomandată”). Injecțiile trebuie întrerupte la primul semn de reacții adverse legate de administrare. Medicamente suplimentare de susținere (de exemplu, glucocorticoizi, antihistaminice, antipiretice și antiemetice suplimentare) trebuie administrate conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

- Grad 1-3 (ușor-sever): Odată cu recuperarea în urma simptomelor, se reia administrarea injectabilă a Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată. Medicamentele administrate concomitent trebuie administrate cu următoarea doză, inclusiv dexametazonă (20 mg) sau echivalent (vezi Tabelul 3).
- Recidivă de grad 3 sau grad 4 (cu potențial letal): Întrerupeți definitiv tratamentul cu Rybrevant.

Evenimente tromboembolice venoase (TEV) asociate cu administrarea în asociere cu lazertinib

La inițierea tratamentului, trebuie administrate profilactic anticoagulante, pentru a preveni evenimentele TEV la pacienții cărora li se administrează Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată în asociere cu lazertinib. Conform ghidurilor clinice, pacienților trebuie să li se administreze tratament profilactic fie cu un anticoagulant oral cu acțiune directă (AOAD), fie cu o heparină cu masă moleculară mică (HMMM). Utilizarea antagoniștilor vitaminei K nu este recomandată.

Pentru evenimentele TEV asociate cu instabilitate clinică (de ex. insuficiență respiratorie sau disfuncție cardiacă), administrarea ambelor medicamente trebuie oprită până când pacientul este stabil clinic. După aceea, administrarea ambelor medicamente poate fi reluată în aceleași doze. În cazul recurenței, în ciuda tratamentului adecvat cu anticoagulant, se întrerupe administrarea Rybrevant. Tratamentul poate continua cu lazertinib în aceeași doză (vezi pct. 4.4).

Reacții cutanate și unghiale

Pacienții trebuie sfătuiți să limiteze expunerea la soare pe durata tratamentului cu Rybrevant și timp de 2 luni după acesta. Pentru zonele uscate se recomandă utilizarea de creme emoliente fără alcool. Pentru informații suplimentare despre profilaxia reacțiilor cutanate și unghiale, vezi pct. 4.4. Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 1-2, trebuie inițiată terapia de susținere; dacă nu există nicio ameliorare după 2 săptămâni, pentru erupția cutanată persistentă de gradul 2, trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi Tabelul 2). Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 3, trebuie inițiat tratamentul de susținere și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată până la ameliorarea reacției adverse. După dispariția reacției cutanate sau unghiale ≤ grad 2,

tratamentul cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată trebuie reluat cu o doză redusă. Dacă pacientul dezvoltă reacții cutanate de gradul 4, tratamentul cu Rybrevant trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.4).

Boala pulmonară interstițială

Tratamentul cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată trebuie oprit dacă se suspectează boală pulmonară interstițială (BPI) sau reacții adverse asemănătoare BPI (pneumonită). Dacă se confirmă că pacientul a dezvoltat BPI sau reacții adverse similare BPI (de exemplu, pneumonită), tratamentul cu Rybrevant trebuie oprit permanent (vezi pct. 4.4).

Medicația concomitentă recomandată

Înainte de doza inițială (săptămâna 1, ziua 1), trebuie administrate antihistaminice, antipiretice și glucocorticoizi pentru a reduce riscul de reacții adverse legate de administrare (vezi Tabelul 3). Pentru dozele ulterioare, este necesară administrarea de antihistaminice și antipiretice. După o perioadă prelungită de întrerupere a administrării dozei, trebuie reluată de asemenea administrarea de glucocorticoizi. Trebuie administrate antiemetice, dacă este necesar.

Tabelul 3: Schema de administrare a premedicației

Medicație prealabilă	Doză	Cale de administrare	Interval recomandat de administrare înainte de administrarea de Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată
Antihistaminic*	Difenhidramină (25 până la 50 mg) sau echivalent	Intravenoasă	15 până la 30 de minute
		Orală	30 până la 60 de minute
Antipiretic*	Paracetamol/Acetaminofen (650 până la 1000 mg) sau echivalent	Intravenoasă	15 până la 30 de minute
		Orală	30 până la 60 de minute
Glucocorticoid†	Dexametazonă (20 mg) sau echivalent	Intravenoasă	45 până la 60 de minute
		Orală	Cel puțin 60 de minute
Glucocorticoid‡	Dexametazonă (10 mg) sau echivalent	Intravenoasă	45 până la 60 de minute
		Orală	60 până la 90 de minute

* Necesar la toate dozele.

† Necesar la doza inițială (săptămâna 1, ziua 1) sau la următoarea doză ulterioară în cazul unei reacții adverse legate de administrare.

‡ Opțional pentru dozele ulterioare.

Categorii speciale de populație

Copii și adolescenți

Utilizarea amivantamab nu se justifică la copii și adolescenți în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici.

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 4.8, pct. 5.1 și pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii specifice cu amivantamab la pacienți cu insuficiență renală. Pe baza analizelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece amivantamabul nu a fost studiat la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2). În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse, cu modificări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice cu amivantamab la pacienți cu insuficiență hepatică. Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, deoarece amivantamab nu a fost studiat la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2). În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse, cu ajustări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

Mod de administrare

Rybrevant soluție injectabilă este doar pentru administrare subcutanată.

Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat doar prin injecție subcutanată, în dozele specificate. A se vedea pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare.

Se injectează volumul recomandat de Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată în țesutul subcutanat de la nivelul abdomenului, într-un interval de aproximativ 5 minute. Nu se administrează în alte zone ale corpului deoarece nu există date disponibile.

Dacă pacientul resimte durere, se face o pauză sau se micșorează viteza de administrare. În cazul în care durerea nu se ameliorează prin întreruperea administrării sau prin micșorarea vitezei de administrare, se poate alege un al doilea loc de injectare, pe partea opusă a abdomenului, pentru a administra restul dozei.

În cazul administrării prin intermediul unui set de perfuzie subcutanată, asigurați-vă că întreaga doză de medicament este administrată prin setul de perfuzie. Se poate utiliza soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a împinge produsul medicamentos rămas de-a lungul liniei de perfuzie.

Injecția nu se administrează la nivelul tatuajelor sau cicatricilor sau în zonele în care pielea este de culoare roșie, cu echimoze, sensibilă, dură, nu este intactă sau la mai puțin de 5 cm periombilical. Locurile de injectare trebuie alternate în cazul injecțiilor succesive.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții adverse legate de administrare

Reacții adverse legate de administrare au apărut la pacienții tratați cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată (vezi pct. 4.8).

Înainte de injecția inițială (săptămâna 1, ziua 1), trebuie administrate antihistaminice, antipiretice și glucocorticoizi pentru a reduce riscul de reacții adverse legate de administrare. Pentru dozele ulterioare, trebuie administrate antihistaminice și antipiretice.

Pacienții trebuie tratați în unități medicale adecvate suportului terapeutic al reacțiilor adverse legate de administrare. Injecțiile trebuie întrerupte la primul semn de reacții adverse legate de administrare de orice severitate, dacă sunt în curs de administrare, iar medicamentele administrate după injecție trebuie administrate conform indicațiilor clinice. După remisiunea simptomelor, injecția trebuie reluată. În cazul reacțiilor adverse legate de administrare de grad 4 sau recurente de grad 3, tratamentul cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.2).

Boala pulmonară interstițială

La pacienții cărora li s-a administrat amivantamab au fost raportate boli pulmonare interstițiale (BPI) sau reacții adverse similare BPI (de exemplu, pneumonită), inclusiv evenimente cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome care indică BPI/pneumonită (de exemplu, dispnee, tuse, febră). Dacă apar simptome, tratamentul cu Rybrevant trebuie întrerupt până la evaluarea acestor simptome. Trebuie evaluată BPI suspectată sau reacțiile adverse asemănătoare BPI și, dacă este cazul, trebuie inițiat tratamentul adecvat. Rybrevant trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu BPI confirmată sau reacții adverse asemănătoare BPI (vezi pct. 4.2).

Evenimente tromboembolice venoase (TEV) în contextul administrării în asociere cu lazertinib

La pacienții cărora li s-a administrat amivantamab în asociere cu lazertinib au fost raportate evenimente tromboembolice venoase (TEV), inclusiv tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP) (vezi pct. 4.8). Evenimente cu evoluție letală au fost observate în cazul amivantamab formă farmaceutică cu administrare intravenoasă. Conform ghidurilor clinice, pacienților trebuie să li se administreze preventiv fie un anticoagulant oral cu acțiune directă (AOAD), fie o heparină cu masă moleculară mică (HMMM). Utilizarea antagoniștilor vitaminei K nu este recomandată.

Semnele și simptomele de evenimente TEV trebuie monitorizate. Pacienții cu evenimente TEV trebuie tratați cu anticoagulante după cum este indicat clinic. Pentru evenimentele TEV asociate cu instabilitate clinică, tratamentul trebuie oprit până când pacientul este stabil clinic. După aceea, ambele medicamente pot fi reluate în aceeași doză.

În cazul recurenței apărute în ciuda tratamentului adecvat cu anticoagulant, tratamentul cu Rybrevant trebuie oprit definitiv. Tratamentul poate continua cu lazertinib în aceeași doză (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate și unghiale

La pacienții cărora li se administrează amivantamab au apărut erupții cutanate (inclusiv dermatită acneiformă), prurit, xerodermie și ulcerații cutanate (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie instruiți să limiteze expunerea la soare în timpul și timp de 2 luni după tratamentul cu Rybrevant. Se recomandă echipament de protecție și utilizarea de creme cu factor protecție solară cu spectru larg UVA/UVB. Crema emolientă fără alcool este recomandată pentru zonele uscate. Trebuie avută în vedere o abordare profilactică pentru prevenirea erupțiilor cutanate. Aceasta include terapie profilactică cu un antibiotic oral (de ex. doxiciclină sau minociclină, 100 mg, de două ori pe zi) începând cu Ziua 1, în primele 12 săptămâni de tratament, iar după finalizarea terapiei cu antibiotic oral, aplicarea topică a unei loțiuni cu antibiotic pe scalp (de ex. clindamicină 1%) pentru următoarele 9 luni de tratament. Trebuie avută în vedere utilizarea unei creme hidratante necomedogenă pe față și pe întregul corp (cu excepția scalpului) și a unei soluții de clorhexidină pentru spălarea mâinilor și a picioarelor începând în Ziua 1 și în continuare în primele 12 luni de tratament.

Se recomandă ca, la momentul administrării dozei inițiale, să fie disponibile prescripții pentru antibiotice de uz topic și/sau cu administrare orală și corticosteroizi de uz topic pentru a reduce la minimum orice întârziere în abordarea terapeutică a erupției cutanate tranzitorii, în cazul în care aceasta se manifestă în ciuda tratamentului profilactic. Dacă apar reacții cutanate, trebuie administrați corticosteroizi topici și antibiotice topice și/sau orale. În cazul evenimentelor de grad 3 sau al celor slab tolerate de grad 2, trebuie administrate, de asemenea, antibiotice sistemice și corticosteroizi cu administrare orală. Pacienții care prezintă erupții cutanate severe care au un aspect sau o distribuție atipică sau care nu prezintă o ameliorare în decurs de 2 săptămâni trebuie să se adreseze imediat unui dermatolog. Rybrevant trebuie redus, întrerupt sau întrerupt permanent în funcție de severitate (vezi pct. 4.2).

S-a raportat apariția necrolizei epidermice toxice (NET). Tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt dacă se confirmă NET.

Tulburări oculare

La pacienții cărora li se administrează amivantamab au apărut tulburări oculare, inclusiv cheratită (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă agravarea simptomelor oculare trebuie îndrumați imediat către

un oftalmolog și trebuie să întrerupă utilizarea lentilelor de contact până la evaluarea simptomelor. Vezi pct. 4.2 pentru modificările de doză în cazul reacțiilor adverse oculare de grad 3 sau 4.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per doză, adică practic „nu conține sodiu” (vezi pct. 6.6).

Conținutul de polisorbate

Acest medicament conține 0,6 mg de polisorbate 80 în fiecare ml, echivalent cu 6 mg per flacon de 10 ml sau cu 8,4 mg per flacon de 14 ml. Polisorbații pot cauza reacții de hipersensibilitate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente. Ca anticorp monoclonal IgG1, este puțin probabil ca excreția renală și metabolizarea mediata prin intermediul enzimelor hepatice a amivantamabului nemodificat să fie căi majore de eliminare. Ca atare, nu se așteaptă ca variațiile enzimelor de metabolizare a medicamentului să afecteze eliminarea amivantamab. Datorită afinității mari față de un epitop unic al EGFR și TME, nu se anticipează ca amivantamab să modifice enzimele care metabolizează medicamentul.

Vaccinare

Nu există informații clinice disponibile legate de eficacitatea și profilul de siguranță ale administrării vaccinurilor la pacienții cărora li se administrează amivantamab. Evitați administrarea de vaccinuri cu virusuri vii sau cu virusuri vii-atenuate la pacienții cărora li se administrează amivantamab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 3 luni după întreruperea tratamentului cu amivantamab.

Sarcina

Nu există date la om pentru a evalua riscul utilizării amivantamab în timpul sarcinii. Nu au fost efectuate studii de reproducere pe animale pentru a identifica un risc asociat medicamentului. Administrarea moleculelor inhibitoare de TME și EGFR la animalele gestante a determinat o incidență crescută a afectării dezvoltării embrion-fetale, a mortalității embrionare și a avortului. Prin urmare, pe baza mecanismului său de acțiune și a rezultatelor obținute pe modele animale, amivantamab poate dăuna fătului atunci când este administrat unei femei gravide. Amivantamabul nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul tratamentului cu amivantamab depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă amivantamabul este excretat în laptele matern uman. Se știe că IgG uman este excretat în laptele matern în primele câteva zile după naștere, concentrația acestuia scăzând ulterior până la valori joase. În timpul acestei scurte perioade nu poate fi exclus un anumit risc pentru copilul alăptat la sân, deși imunoglobulinele de tip IgG sunt degradate în tractul gastro-intestinal al sugarului alăptat la sân și, astfel, nu sunt absorbite. Trebuie luată o decizie fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/a omite tratamentul cu amivantamab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date pentru determinarea efectelor amivantamabului asupra fertilității la om. Efectele asupra fertilității la bărbați și femei nu au fost evaluate în cadrul unor studii efectuate pe animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rybrevant poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Vă rugăm să consultați pct. 4.8 (de ex., amețală, fatigabilitate, tulburări de vedere). Dacă în urma tratamentului pacienții prezintă simptome, inclusiv reacții adverse legate de vedere, care le afectează capacitatea de concentrare și reacție, acestora li se recomandă să nu conducă sau să nu folosească utilaje până la dispariția efectului medicamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Rybrevant în monoterapie

În setul de date referitoare la Rybrevant formă farmaceutică cu administrare intravenoasă, administrat în monoterapie (N=380), cele mai frecvente reacții adverse de toate gradele au fost erupții cutanate tranzitorii (76%), reacții adverse legate de perfuzie (67%), toxicitate unghială (47%), hipoalbuminemie (31%), edem (26%), fatigabilitate (26%), stomatită (24%), greață (23%) și constipație (23%). Reacțiile adverse grave au inclus BPI (1,3%), RALP (1,1%) și erupții cutanate (1,1%). Trei procente dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu Rybrevant din cauza reacțiilor adverse. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost RALP (1,1%), BPI (0,5%) și toxicitatea unghială (0,5%).

Tabelul reacțiilor adverse

Tabelul 4 prezintă pe scurt reacțiile adverse la medicament care au apărut la pacienții cărora li s-a administrat Rybrevant în monoterapie.

Datele reflectă expunerea la Rybrevant formă farmaceutică cu administrare intravenoasă a 380 de pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, după eșecul chimioterapiei pe bază de platină. Pacienților li s-a administrat amivantamab 1050 mg (pentru pacienții cu greutatea < 80 kg) sau 1400 mg (pentru pacienții cu greutatea ≥ 80 kg). Valoarea mediană a expunerii la amivantamab a fost de 4,1 luni (interval: 0,0 până la 39,7 luni).

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvențe sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100); rare (≥ 1/10000 și < 1/1000); foarte rare (< 1/10000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Reacții adverse la pacienții cărora li se administrează Rybrevant în monoterapie (N=380)

Sisteme și organe Reacții adverse	Categoria de frecvență	Toate gradele (%)	Grad 3-4 (%)
Tulburări metabolice și de nutriție			
Hipoalbuminemie* (vezi pct.5.1)	Foarte frecvente	31	2 [†]
Scăderea poftei de mâncare		16	0,5 [†]
Hipocalcemie		10	0,3 [†]
Hipopotasemie	Frecvente	9	2
Hipomagnezemie		8	0
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeală*	Foarte frecvente	13	0,3 [†]
Tulburări oculare			
Tulburări de vedere*	Frecvente	3	0
Creșterea genelor*		1	0
Alte tulburări oculare*		6	0

Cheratită	Mai puțin frecvente	0,5	0
Uveită		0,3	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Boală pulmonară interstițială*	Frecvente	3	0,5 [†]
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente	11	2 [†]
Stomatită*		24	0,5 [†]
Greață		23	0,5 [†]
Constipație		23	0
Vărsături		12	0,5 [†]
Durere abdominală*	Frecvente	9	0,8 [†]
Hemoroizi		3,7	0
Tulburări hepatobiliare			
Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Foarte frecvente	15	2
Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei		13	1
Valori crescute ale fosfatazei alcaline serice		12	0,5 [†]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată tranzitorie*	Foarte frecvente	76	3 [†]
Toxicitate unghială*		47	2 [†]
Xerodermie*		19	0
Prurit		18	0
Ulcerație cutanată	Mai puțin frecvente	0,8	0
Necroliză epidermică toxică		0,3	0,3 [†]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Mialgie	Foarte frecvente	11	0,3 [†]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Edem*	Foarte frecvente	26	0,8 [†]
Fatigabilitate*		26	0,8 [†]
Pirexie		11	0
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			
Reacții adverse legate de perfuzie	Foarte frecvente	67	2

* Termeni grupați

† Doar reacții de grad 3

Rybrevent în asociere cu lazertinib

În general, profilul de siguranță al Rybrevent formă farmaceutică cu administrare subcutanată a fost în concordanță cu profilul de siguranță confirmat al Rybrevent formă farmaceutică cu administrare intravenoasă, cu o incidență mai scăzută a reacțiilor adverse legate de administrare și a TEV observată în cazul formei farmaceutice cu administrare subcutanată, în comparație cu forma farmaceutică cu administrare intravenoasă

În setul de date referitor la Rybrevent (formă farmaceutică cu administrare subcutanată sau formă farmaceutică cu administrare intravenoasă) în asociere cu lazertinib (N=752), cele mai frecvente reacții adverse de toate gradele ($\geq 20\%$ dintre pacienți) au fost erupții cutanate tranzitorii (87%), toxicitate la nivelul unghiilor (67%), hipoalbuminemie (48%), hepatotoxicitate (43%), stomatită (43%), edem (42%), fatigabilitate (35%), parestezie (29%), constipație (26%), diaree (26%), xerodermie (25%), scăderea poftei de mâncare (24%), greață (24%) și prurit (23%).

S-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic între forma farmaceutică cu administrare subcutanată și forma farmaceutică cu administrare intravenoasă, atunci când sunt administrate în asociere cu lazertinib, în ceea ce privește reacțiile legate de administrare (63% în cazul administrării intravenoase vs. 14% în cazul administrării subcutanate) și TEV (37% în cazul administrării intravenoase vs. 11% în cazul administrării subcutanate).

Reacții adverse grave au fost raportate la 14% dintre pacienții care au primit Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată în asociere cu lazertinib, incluzând BPI (4,2%), TEV (2,7%), hepatotoxicitate (2,1%) și fatigabilitate (1,5%). Șapte la sută dintre pacienți au întrerupt administrarea Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată din cauza reacțiilor adverse. În cazul pacienților cărora li s-a administrat Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată în asociere cu lazertinib, cele mai frecvente reacții adverse de orice grad ($\geq 1\%$ dintre pacienți) care au condus la întreruperea tratamentului cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată au fost BPI (3,6%) și erupție cutanată tranzitorie (1,5%).

Tabelul reacțiilor adverse

Reacțiile adverse ale Rybrevant (formă farmaceutică cu administrare subcutanată sau formă farmaceutică cu administrare intravenoasă) atunci când este administrat în asociere cu lazertinib sunt prezentate în Tabelul 5.

Datele de siguranță de mai jos reflectă expunerea la Rybrevant (formă farmaceutică cu administrare subcutanată sau formă farmaceutică cu administrare intravenoasă) în asociere cu lazertinib la 752 de pacienți cu NSCLC în stadiu avansat local sau metastazat, inclusiv 421 de pacienți în studiul MARIPOSA, 125 de pacienți în cohortele 1 și 6 din studiul PALOMA-2 și 206 pacienți în brațul cu administrare subcutanată din studiul PALOMA-3. Pacienții au primit tratament cu Rybrevant (formă farmaceutică cu administrare subcutanată sau formă farmaceutică cu administrare intravenoasă) până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Durata mediană a tratamentului cu amivantamab per ansamblu, atât pentru forma farmaceutică cu administrare subcutanată, cât și pentru forma farmaceutică cu administrare intravenoasă, a fost de 9,9 luni (interval: 0,1 până la 31,4 luni). Durata mediană a tratamentului pentru formă farmaceutică cu administrare subcutanată a fost de 5,7 luni (interval: 0,1 până la 13,2 luni), în timp ce durata mediană a tratamentului pentru formă farmaceutică cu administrare intravenoasă a fost de 18,5 luni (interval: 0,2 până la 31,4 luni).

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos în funcție de categoria de frecvență. Categoriile de frecvențe sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 5: Reacții adverse la pacienții tratați cu Rybrevant (formă farmaceutică cu administrare subcutanată sau formă farmaceutică cu administrare intravenoasă) în cazul administrării în asociere cu lazertinib (N=752)

în cazul administrării în asociere cu faza II (N = 752)			
Clasa de aparate, sisteme și organe Reacție adversă	Categoria de frecvență	Orice grad (%)	Grad 3-4 (%)
Tulburări metabolice și de nutriție			
Hipoalbuminemie*	Foarte frecvente	48	4,5
Apetit alimentar scăzut		24	0,8
Hipocalcemie		19	1,2
Hipopotasemie		13	2,7
Hipomagneziemie	Frecvente	6	0
Tulburări ale sistemului nervos			
Parestezie*. ^a	Foarte frecvente	29	1,3
Amețeală*		12	0
Tulburări oculare			
Alte tulburări oculare*	Foarte frecvente	19	0,5
Tulburări de vedere*	Frecvente	3.6	0
Cheratiță		1,7	0,3
Creștere a genelor*		1,7	0
Tulburări vasculare			
Tromboembolism venos			
Amivantamab cu administrare intravenoasă*. ^b	Foarte frecvente	37	11

Amivantamab cu administrare subcutanată*, c	Foarte frecvente	11	0,9
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Boală pulmonară interstițială*	Frecvente	3,6	1,7
Tulburări gastro-intestinale			
Stomatită*	Foarte frecvente	43	2,0
Constipație		26	0
Diaree		26	1,7
Greață		24	0,8
Vărsături		15	0,5
Dureri abdominale*		10	0,1
Hemoroizi	Frecvente	8	0,1
Tulburări hepatobiliare			
Hepatotoxicitate *	Foarte frecvente	43	7
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată tranzitorie*	Foarte frecvente	87	23
Toxicitate la nivelul unghiilor*		67	8
Piele uscată*		25	0,7
Prurit		23	0,3
Ulcerație cutanată	Frecvente	3,9	0,5
Sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară		3,9	0,1
Urticarie		1,6	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Mialgie	Foarte frecvente	15	0,5
Spasme musculare		13	0,4
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Edem*	Foarte frecvente	42	2,7
Fatigabilitate*		35	3,5
Pirexie		11	0
Reacții la locul de injectare*, c, d	Frecvente	8	0
Leziuni, intoxicații și complicații legate de proceduri			
Reacții adverse legată de perfuzie/administrare			
Amivantamab cu administrare intravenoasă b, c	Foarte frecvente	63	6
Amivantamab cu administrare subcutanată c, f	Foarte frecvente	14	0,3

* Termeni grupați.

^a Se aplică doar pentru lazertinib.

^b Frecvență bazată doar pe studiul cu amivantamab cu administrare intravenoasă (MARIPOSA [N=421]).

^c Frecvență bazată doar pe studiile cu amivantamab cu administrare subcutanată (cohortele 1 și 6 din studiul PALOMA-2 [N=125] și brațul cu administrare subcutanată din studiul PALOMA-3 [N=206]).

^d Reacțiile adverse la locul de injectare sunt semne și simptome locale asociate cu modul de administrare subcutanat.

^e Reacțiile adverse legate de perfuzie sunt semne și simptome sistemice asociate cu administrarea intravenoasă a perfuziei cu amivantamab.

^f Reacțiile adverse legate de administrare sunt semne și simptome sistemice asociate cu administrarea de amivantamab subcutanat.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse legate de administrare

În total, reacțiile adverse legate de administrare au apărut la 14% dintre pacienții tratați cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată în asociere cu lazertinib. În studiul PALOMA-3, reacțiile adverse legate de administrare au fost raportate la 13% dintre pacienții tratați cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată în asociere cu lazertinib, comparativ cu 66% dintre pacienții tratați cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare intravenoasă în asociere cu lazertinib. Cele mai frecvente semne și simptome ale reacțiilor adverse legate de administrare includ

dispnee, înroșire a feței, febră, frisoane, greață și disconfort toracic. Timpul median până la apariția primelor reacții adverse legate de administrare a fost de 2,1 ore (interval: 0,0 până la 176,5 ore). Majoritatea reacțiilor adverse legate de administrare (98%) au fost de gradul 1 sau 2 din punct de vedere al severității.

Reacții adverse la locul de injectare

În total, au apărut reacții adverse la locul de injectare la 8% dintre pacienții tratați cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată în asociere cu lazertinib. Toate reacțiile adverse la locul injectării au fost de gradul 1 sau 2 din punct de vedere al severității. Cel mai frecvent simptom al reacțiilor adverse la locul de injectare a fost eritemul.

Boală pulmonară interstițială

Boala pulmonară interstițială (BPI) sau reacțiile adverse similare BPI au fost raportate la utilizarea amivantamab, precum și la administrarea altor inhibitori ai EGFR. BPI a fost raportată la 3,6% dintre pacienții tratați cu Rybrevant (formă farmaceutică cu administrare subcutanată sau formă farmaceutică cu administrare intravenoasă) în asociere cu lazertinib, inclusiv 2 (0,3%) pacienți care au prezentat o reacție letală. Pacienții cu istoric medical de BPI, inclusiv BPI indusă medicamentos sau pneumonită de iradiere, au fost excluși din studiile clinice PALOMA-2 și PALOMA-3.

Evenimente tromboembolice venoase (TEV) asociate cu administrarea în asociere cu lazertinib

Evenimentele TEV, inclusiv tromboza venoasă profundă (TVP) și embolia pulmonară (EP), au fost raportate la 11% dintre pacienții care au primit Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată în asociere cu lazertinib în studiile clinice PALOMA-2 și PALOMA-3. Majoritatea evenimentelor au fost de gradul 1 sau 2, evenimente de gradul 3 survenind la 3 (0,9%) pacienți. În plus, 269 (81%) dintre acești 331 de pacienți care au primit Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată au luat tratament anticoagulant profilactic, cu un anticoagulant oral direct sau heparină cu greutate moleculară mică, în primele patru luni de tratament în cadrul studiului. În studiul clinic PALOMA-3, incidența evenimentelor TEV a fost de 9% în cazul pacienților tratați cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată în asociere cu lazertinib, în comparație cu 13% în cazul pacienților tratați cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare intravenoasă în asociere cu lazertinib, cu rate similare de utilizare a tratamentului anticoagulant profilactic în cadrul ambelor brațe de tratament (80% în brațul cu administrare subcutanată vs. 81% în brațul cu administrare intravenoasă). Pentru pacienții care nu au primit tratament anticoagulant profilactic, incidența generală a TEV a fost de 17% pentru pacienții tratați cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată în asociere cu lazertinib, cu majoritatea evenimentelor TEV raportate ca fiind de gradul 1-2 și evenimente TEV grave raportate la 4,8% dintre acești pacienți, în comparație cu o incidență generală de 23% pentru pacienții tratați cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare intravenoasă în asociere cu lazertinib, cu evenimente TEV de gradul 3 raportate la 10% și evenimente TEV grave raportate la 8% dintre acești pacienți.

Reacții cutanate și unghiale

Erupțiile cutanate tranzitorii (inclusiv dermatita acneiformă), pruritul și pielea uscată au apărut la pacienții tratați cu Rybrevant (formă farmaceutică cu administrare subcutanată sau formă farmaceutică cu administrare intravenoasă) în asociere cu lazertinib. Erupțiile cutanate tranzitorii au apărut la 87% dintre pacienți, ducând la întreruperea tratamentului cu Rybrevant la 0,7% dintre pacienți. Majoritatea cazurilor au fost de gradul 1 sau 2, cu reacții adverse de gradul 3 și 4 apărute la 23% și, respectiv, 0,1% dintre pacienți.

Tulburări oculare

Tulburări oculare, inclusiv cheratită (1,7%), au apărut la pacienții tratați cu Rybrevant (formă farmaceutică cu administrare subcutanată sau formă farmaceutică cu administrare intravenoasă). Alte reacții adverse raportate au inclus creșterea genelor, afectarea vederii și alte tulburări oculare.

Categorii speciale de populație

Vârstnici

Există informații clinice limitate privind administrarea amivantamab la pacienții cu vârstă ≥ 75 ani (vezi pct. 5.1). În general, nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța administrării la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani față de pacienții cu vârstă < 65 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice suspiciune de reacție adversă prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există informații privind supradozajul cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată și niciun antidot specific cunoscut pentru supradozaj. În cazul unui supradozaj, tratamentul cu Rybrevant trebuie întrerupt, pacientul trebuie monitorizat pentru orice semne sau simptome de evenimente adverse și trebuie instituite imediat măsuri generale adecvate de asistență până la diminuarea sau remisiunea toxicității clinice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Anticorpi monoclonali și conjugați anticorp-medicament, codul ATC: L01FX18.

Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată conține hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20). rHuPH20 acționează local și temporar pentru a degrada hialuronanul ((HA), un glicozaminoglican natural care se găsește în întregul organism) din matricea extracelulară a spațiului subcutanat, prin scindarea legăturii dintre cele două glucide (N-acetilglucozamină și acid glucuronic) care alcătuiesc HA.

Mecanism de acțiune

Amivantamab este un anticorp bispecific EGFR-TME cu conținut scăzut de fucoză, complet uman, de tip IgG1, cu activitate imunitară mediată celular, care vizează tumorile cu mutații activatoare de EGFR, cum ar fi delețiile în Exonul 19, substituția în Exonul 21 L858R și mutațiile de inserție în Exonul 20. Amivantamab se leagă de domeniile extracelulare ale EGFR și TME.

Amivantamab întrerupe funcțiile de semnalizare ale EGFR și TME prin blocarea legării ligandului și intensificarea degradării EGFR și a TME, prevenind astfel creșterea și progresia tumorii. Prezența EGFR și MET pe suprafața celulelor tumorale permite, de asemenea, țintirea acestor celule pentru distrugere de către celulele efectoare imune, cum ar fi celulele natural killer și macrofagele, prin citotoxicitate dependentă de anticorpi mediată celular (CDAC) și, respectiv, mecanisme de trogocitoză.

Efecte farmacodinamice

După prima doză completă de Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată, concentrațiile serice medii de EGFR și TME au scăzut substanțial și s-au menținut suprimate pe parcursul tratamentului pentru toate dozele studiate.

Albumină

Rybrevent formă farmaceutică cu administrare subcutanată a scăzut concentrația serică de albumină, un efect farmacodinamic al inhibării TME, de obicei în primele 8 săptămâni (vezi pct. 4.8); ulterior, concentrația de albumină s-a stabilizat pentru restul tratamentului cu amivantamab.

Experiența clinică cu Rybrevent formă farmaceutică cu administrare subcutanată

Eficacitatea Rybrevent formă farmaceutică cu administrare subcutanată la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastazat, cu mutație EGFR, se bazează pe obținerea unei expuneri farmacocinetice non-inferioare la amivantamab cu administrare intravenoasă în studiul de non-inferioritate PALOMA-3 (vezi pct. 5.2). Studiul a demonstrat eficacitatea non-inferioară a amivantamab cu administrare subcutanată comparativ cu amivantamab cu administrare intravenoasă, în asociere cu lazertinib la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastazat, cu mutație EGFR, a căror boală a progresat în timpul sau după tratamentul cu osimertinib și chimioterapie pe bază de platină.

Experiența clinică cu Rybrevent formă farmaceutică cu administrare intravenoasă

Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) netratat anterior, cu deleții în Exonul 19 al EGFR sau cu mutații de substituție în Exonul 21 L858R (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) este un studiu de fază 3, multicentric, controlat activ, în regim deschis, randomizat, de evaluare a eficacității și a siguranței Rybrevent formă farmaceutică cu administrare intravenoasă în asociere cu lazertinib comparativ cu osimertinib în monoterapie ca tratament de primă linie la pacienții cu NSCLC cu mutații EGFR, avansat local sau metastatic, care nu răspunde la terapia curativă. Trebuia ca probele pacienților să aibă una dintre cele două mutații comune din EGFR (deleție a Exonului 19 sau mutație de substituție L858R a Exonului 21), identificată prin testare la nivel local. Probele de țesut tumoral (94%) și/sau de plasmă (6%) prelevate de la toți pacienții au fost testate la nivel local pentru a determina statusul deleției Exonului 19 al EGFR și/sau al mutației de substituție L858R a Exonului 21, utilizând reacția de polimerizare în lanț (polymerase chain reaction, PCR) la 65% dintre pacienți și secvențierea de generație următoare (NGS) la 35% dintre pacienți.

În total, 1074 de pacienți au fost randomizați (în raport de 2:2:1) pentru a li se administra Rybrevent formă farmaceutică cu administrare intravenoasă în asociere cu lazertinib, osimertinib în monoterapie sau lazertinib în monoterapie până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă. Rybrevent formă farmaceutică cu administrare intravenoasă a fost administrat intravenos în doze de 1050 mg (la pacienți cu greutatea < 80 kg) sau de 1400 mg (la pacienți cu greutatea ≥ 80 kg), o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni, și ulterior, începând cu săptămâna 5, la fiecare 2 săptămâni. Lazertinib a fost administrat în doze de 240 mg oral o dată pe zi. Osimertinib a fost administrat în doze de 80 mg oral o dată pe zi. Randomizarea a fost stratificată în funcție de tipul mutației din EGFR (deleție a Exonului 19 sau Exonul 21 L858R), rasă (asiatică sau non-asiatică) și antecedente de metastaze cerebrale (da sau nu).

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între grupurile de tratament. Mediana vârstei a fost de 63 (interval: 25-88) de ani, 45% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 de ani; 62% au fost femei; 59% au fost asiatici și 38% caucazieni. Statusul de performanță la momentul inițial al Grupului Estic pentru Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) a fost 0 (34%) sau 1 (66%); 69% nu fumaseră niciodată; 41% aveau metastaze cerebrale anterioare, iar 90% aveau cancer în stadiul IV la diagnosticul inițial. În ceea ce privește statusul mutațiilor la nivelul EGFR, 60% erau deleții ale Exonului 19 și 40% erau mutații de substituție L858R ale Exonului 21.

Rybrevent formă farmaceutică cu administrare intravenoasă în asociere cu lazertinib a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) pe baza evaluării BICR.

Analiza finală privind SG a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG în cazul tratamentului cu Rybrevent în asociere cu lazertinib în comparație cu tratamentul cu osimertinib (vezi Tabelul 6 și Figura 2).

Tabelul 6: Rezultate privind eficacitatea în studiul MARIPOSA

	Rybrevant formă farmaceutică cu administrare intravenoasă + lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP) ^a		
Număr de evenimente	192 (45%)	252 (59%)
Mediană, luni (Î 95%)	2,7 (19,1, 27,7)	16,6 (14,8, 18,5)
Risc relativ (Î 95%); valoarea p	0,70 (0,58, 0,85); p=0,0002	
Supraviețuire globală (SG)		
Număr de evenimente	173 (40%)	217 (51%)
Mediană, luni (Î 95%)	NE (42,9, NE)	36,7 (33,4, 41,0)
Risc relativ (Î 95%); valoarea p	0,75 (0,61, 0,92); p=0,0048	
Rata răspunsului obiectiv (RRO) ^{a,b}		
RRO % (Î 95%)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Durata răspunsului (DR) ^{a,b}		
Mediană, luni (Î 95%)	25,8 (20,3, 33,9)	18,1 (14,8, 20,1)

BICR = analiză centrală independentă în regim orb; Î = interval de încredere; NE = nu se poate estima.
Rezultatele privind SFP se referă la data centralizării datelor 11 august 2023, cu o perioadă mediană de urmărire de 22,0 luni. Rezultatele privind RRO și DR se referă la data centralizării datelor 13 mai 2024, cu o perioadă mediană de urmărire de 31,3 luni. Rezultatele privind SG se referă la data centralizării datelor 4 decembrie 2024, cu o perioadă mediană de urmărire de 37,8 luni.

^a BICR pe baza criteriilor RECIST v1.1.
^b Pe baza respondenților confirmați.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a SFP la pacienți cu NSCLC netratați anterior, obținută în urma evaluării BICR

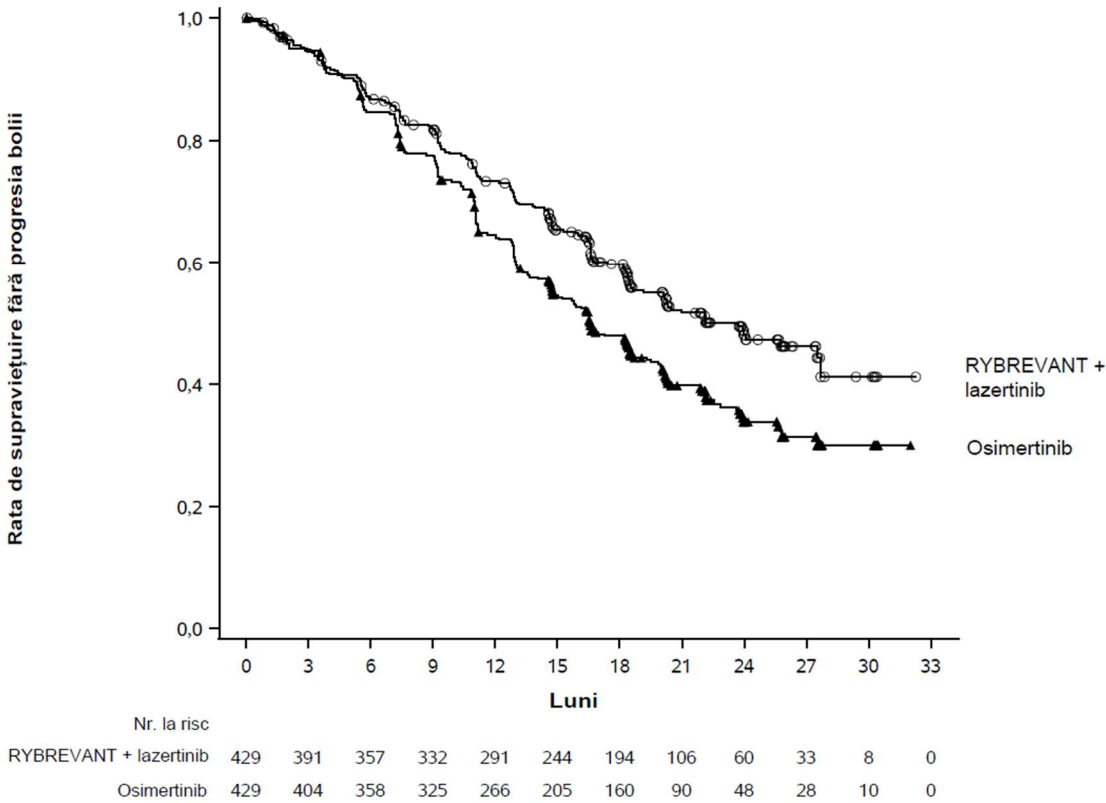
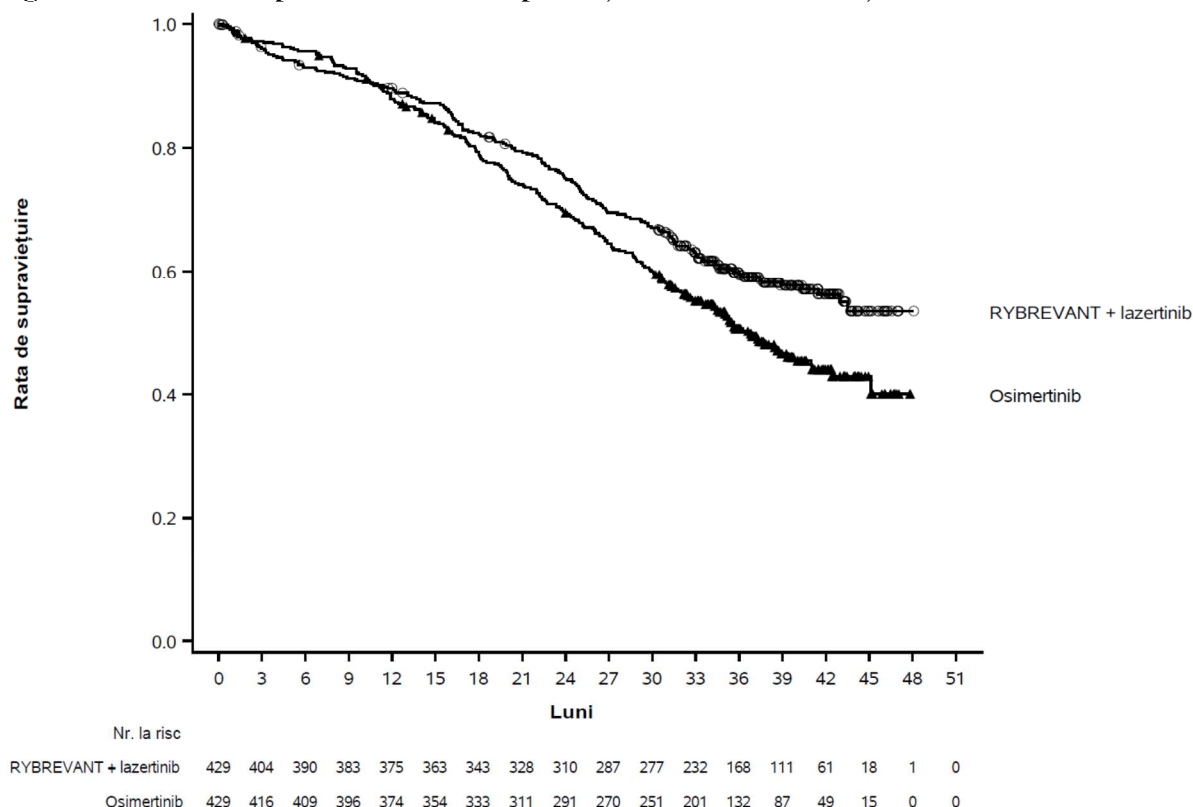


Figura 2: Curba Kaplan-Meier a SG la pacienți cu NSCLC netratați anterior



În studiul MARIPOSA, RRO intracranian și DR pe baza evaluării BICR au fost criterii finale de evaluare pre-specificate. În subsetul de pacienți cu leziuni intracraniene la momentul inițial, asocierea Rybrevant formă farmaceutică cu administrare intravenoasă și lazertinib a demonstrat un RRO intracranian similar cu cel al elementului de control. Conform protocolului, toți pacienții din studiul MARIPOSA au fost supuși unei serii de examinări IRM pentru a evalua răspunsul intracranian și durata. Rezultatele sunt prezentate pe scurt în Tabelul 7.

Tabelul 7: RRO intracranian și DR pe baza evaluării BICR la subiecții cu leziuni intracraniene la momentul inițial - MARIPOSA

	Rybrevant formă farmaceutică cu administrare intravenoasă + lazertinib (N=180)	Osimertinib (N=186)
Evaluarea răspunsului tumoral intracranian		
RRO intracranian (RC+RP), % (Î 95%)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Răspuns complet	64%	59%
DR intracranian		
Număr de respondenți	140	144
Mediană, luni (Î 95%)	35,0 (20,4, NE)	25,1(22,1, 31,2)

Î = interval de încredere

NE = nu se poate estima

Rezultatele privind RRO intracranian și DR se referă la data centralizării datelor 4 decembrie 2024, cu o perioadă mediană de urmărire de 37,8 luni.

Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC), tratat anterior, cu mutații ale inserției Exon 20 (CHRYSLIS)

CHRYSLIS este un studiu multicentric, în regim deschis, cu mai multe cohorte, efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea Rybrevant formă farmaceutică cu administrare intravenoasă la pacienții

cu NSCLC avansat local sau metastazat. Eficacitatea a fost evaluată la 114 pacienți cu NSCLC avansat local sau metastazat, care prezentau mutații de inserție Exon 20 EGFR, a căror boală progresase în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină și care au avut o perioadă mediană de urmărire de 12,5 luni. Eșantioane de țesut tumoral (93%) și/sau plasmatic (10%) pentru toți pacienții au fost testate la nivel local pentru a determina statusul mutației de inserție Exon 20 EGFR utilizând secvențierea de generație următoare (NGS) la 46% dintre pacienți și/sau reacția în lanț a polimerazei (PCR) la 41% dintre pacienți; pentru 4% dintre pacienți, metodele de testare nu au fost specificate. Pacienții care au prezentat în ultimii 2 ani metastaze cerebrale netratate sau cu antecedente de boli pulmonare interstițiale (BPI) care necesită tratament cu steroizi cu acțiune prelungită sau alți agenți imunosupresori nu au fost eligibili pentru studiu. Rybrevant formă farmaceutică cu administrare intravenoasă a fost administrat intravenos în doză de 1050 mg la pacienți cu greutatea < 80 kg sau 1400 mg la pacienți cu greutatea ≥ 80 kg, o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni, apoi la fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5, până la dispariția beneficiului clinic sau a toxicității inacceptabile. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns global (RRG) evaluată de investigator, definită ca răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP) confirmat pe baza RECIST v1.1. În plus, criteriul de evaluare final principal a fost evaluat prin intermediul unei evaluări centrale independente în regim orb (BICR). Criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au inclus durata răspunsului (DR).

Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 36–84) ani, cu 41% dintre pacienți cu vârsta ≥ 65 ani; 61% au fost femei; și 52% au fost asiatici și 37% au fost caucazieni. Numărul median de tratamente anterioare a fost de 2 (interval: 1 până la 7 terapii). La momentul inițial, 29% din pacienți aveau scorul de performanță ECOG de 0 și 70% aveau scorul de performanță ECOG de 1; 57% nu au fumat niciodată; 100% aveau cancer în stadiul IV; iar 25% aveau tratament anterior pentru metastaze cerebrale. Inserțiile din Exon 20 au fost observate la 8 reziduuri diferite; cele mai frecvente reziduuri au fost A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) și N771 (11%).

Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate pe scurt în Tabelul 8.

Tabelul 8: Rezultatele eficacității în studiul CHRYSALIS

	Evaluare Investigator (N=114)
Rata de răspuns global^{a, b} (ÎI 95%)	37% (28%, 46%)
Răspuns complet	0%
Răspuns parțial	37%
Durata răspunsului	
Valoarea mediană ^c (ÎI 95%), luni	12,5 (6,5; 16,1)
Pacienți cu DR ≥ 6 luni	64%

ÎI = Interval de încredere

^a Răspuns confirmat

^b Rezultatele RRG și DR obținute în urma evaluării efectuate de investigator au fost similare cu cele raportate în urma evaluării BICR; valorile RRG obținute de BICR au fost 43% (34%, 53%), cu 3% rata RC și 40% rata RP, DR mediană obținută de BICR a fost 10,8 luni (ÎI 95%: 6,9, 15,0) iar pacienții cu DR ≥ 6 luni conform evaluării BICR au reprezentat 55%.

^c Pe baza estimării Kaplan-Meier.

Activitatea antitumorală a fost observată în toate cazurile purtătoare de mutație.

Imunogenitatea

Anticorpii anti-medicament (AAM) au fost detectați mai puțin frecvent după tratamentul cu Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată. Nu a fost observată nicio dovadă a impactului AAM asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței. Dintre cei 389 de participanți care au primit Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată în monoterapie sau ca parte a unei asocieri terapeutice, 37 de participanți (10%) au fost testați pozitivi pentru anticorpi anti-rHuPH20 apăruiți în timpul tratamentului. Imunogenitatea la rHuPH20 observată la acești participanți nu a avut impact asupra farmacocineticii amivantamab.

Vârșnici

Nu s-au observat diferențe la modul general în ceea ce privește eficacitatea la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani față de pacienții cu vârstă < 65 ani.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rybrevant la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul NSCLC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării subcutanate, media geometrică (%CV) a biodisponibilității amivantamabului este de 66,6% (14,9%), cu un timp median până la atingerea concentrației maxime de 3 zile, pe baza estimărilor parametrilor farmacocinetici individuali ai amivantamabului pentru participanții cărora li s-a administrat subcutanat, în cadrul analizei farmacocinetice populaționale.

În cazul schemei de administrare subcutanată a dozei o dată la 2 săptămâni, media geometrică (%CV) a valorilor maxime ale concentrației plasmatice minime de amivantamab după cea de-a 4-a doză săptămânală a fost de 335 $\mu\text{g/ml}$ (32,7%). $\text{ASC}_{1 \text{ săptămână}}$ medie a crescut de 3,5 ori de la prima doză până în ziua 1 a ciclului 2. Valoarea maximă a concentrației plasmatice minime de amivantamab după administrarea subcutanată în monoterapie și în asociere cu lazertinib este observată, de obicei, la sfârșitul schemei de administrare săptămânale (ciclul 2 ziua 1). Concentrația plasmatică la starea de echilibru a amivantamab este atinsă până în săptămâna 13. Media geometrică (%CV) a concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru a amivantamab în ciclul 4 ziua 1 a fost de 206 $\mu\text{g/ml}$ (39,1%).

Tabelul 9 prezintă media geometrică observată (%CV) a valorilor maxime ale concentrațiilor plasmatice minime (C_{trough} din ciclul 2 ziua 1) și aria de sub curba concentrație - timp în ciclul 2 ($\text{ASC}_{\text{ziua 1-15}}$) după dozele recomandate de amivantamab cu administrare subcutanată și intravenoasă la pacienții cu NSCLC. Acești parametri farmacocinetici au stat la baza demonstrației de non-inferioritate care susține trecerea de la administrarea intravenoasă la cea subcutanată.

Tabelul 9: Rezumatul parametrilor farmacocinetici plasmatici ai amivantamab la pacienții cu NSCLC (Studiul PALOMA-3)

Parametru	Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată 1600 mg (2240 mg pentru greutate corporală ≥ 80 kg)	Rybrevant formă farmaceutică cu administrare intravenoasă 1050 mg (1400 mg pentru greutate corporală ≥ 80 kg)
	Media geometrică (%CV)	
C_{trough} din ciclul 2 ziua 1 ($\mu\text{g/ml}$)	335 (32,7%)	293 (31,7%)
$\text{AUC}_{(\text{Ziua 1-15})}$ în ciclul 2 ($\mu\text{g/ml}$)	135861 (30,7%)	131704 (24,0%)

Distribuție

Pe baza estimărilor parametrilor farmacocinetici individuali ai amivantamab la pacienții cărora li s-a administrat forma farmaceutică cu administrare subcutanată, din analiza farmacocinetică populațională, valoarea mediei geometrice (CV%) a volumului total de distribuție al amivantamab administrat subcutanat este 5,69 l (23,8%).

Eliminare

Pe baza estimărilor parametrilor farmacocinetici individuali ai amivantamab la pacienții cărora li s-a administrat forma farmaceutică cu administrare subcutanată, din analiza farmacocinetică

populațională, valoarea mediei geometrice (CV%) a clearance-ului liniar (CL) și a timpului de înjumătățire plasmatică asociat cu clearance-ul liniar este de 0,224 l/zi (26,0%) și, respectiv, 18,8 zile (34,3%).

Categorii speciale de populație

Vârstnici

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica amivantamab în funcție de vârstă (21-88 de ani).

Insuficiență renală

Nu s-a observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii amivantamab la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($60 \leq \text{clearance-ul creatininei [ClCr]} < 90 \text{ ml/min}$), moderată ($29 \leq \text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$) sau severă ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$). Datele referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate ($n=1$), dar nu există dovezi care să sugereze necesitatea ajustării dozei la acești pacienți. Nu se cunoaște efectul bolii renale în stadiu terminal ($\text{ClCr} < 15 \text{ ml/min}$) asupra farmacocineticii amivantamabului.

Insuficiență hepatică

Este puțin probabil ca modificările funcției hepatice să aibă vreun efect asupra eliminării amivantamabului, deoarece moleculele pe bază de IgG1, cum este amivantamabul, nu sunt metabolizate pe cale hepatică.

Nu s-a observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii amivantamab pe baza insuficienței hepatice ușoare [(bilirubina totală $\leq \text{LSVN}$ și $\text{AST} > \text{LSVN}$) sau ($\text{LSVN} < \text{bilirubina totală} \leq 1,5 \times \text{LSVN}$)] sau moderate ($1,5 \times \text{LSVN} < \text{bilirubina totală} \leq 3 \times \text{LSVN}$ și orice AST). Datele referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sunt limitate ($n=1$), dar nu există dovezi care să sugereze necesitatea ajustării dozei la acești pacienți. Nu se cunoaște efectul insuficienței hepatice severe (bilirubină totală > 3 ori LSVN) asupra farmacocineticii amivantamabului.

Copii și adolescenți

Nu s-a studiat farmacocinetica amivantamabului la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate.

Carcinogenitate și mutagenitate

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a stabili potențialul carcinogen al amivantamabului. Studiile de genotoxicitate și carcinogenitate de rutină nu sunt, în general, aplicabile produselor farmaceutice biologice, deoarece proteinele mari nu pot difuza în celule și nu pot interacționa cu ADN-ul sau materialul cromozomial.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a evalua efectele asupra reproducerii și dezvoltării fetale; cu toate acestea, pe baza mecanismului său de acțiune, amivantamabul poate cauza leziuni fetale sau anomalii de dezvoltare. Așa cum este raportat în literatura de specialitate, reducerea, eliminarea sau întreruperea semnalizării EGFR embrio-fetale sau maternelor pot preveni implantarea, pot cauza pierderea embrionului fetal în timpul diferitelor etape ale gestației (prin efecte asupra dezvoltării placentare), pot cauza anomalii de dezvoltare la nivelul mai multor organe sau moartea precoce la fete supraviețuitoare. În mod similar, inactivarea TME sau a factorului său de creștere hepatocit ligand (HGF) a fost embrionar letal datorită defectelor severe în dezvoltarea placentară, iar fetele au prezentat defecte în dezvoltarea musculară la nivelul mai multor organe. Se cunoaște că IgG1 uman traversează placenta; prin urmare, amivantamabul are potențial de a fi transmis de la mamă la făt în dezvoltare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)
Acid etilendiaminotetraacetic (EDTA)
Acid acetic glacial
L-metionină
Polisorbat 80 (E433)
Acetat de sodiu trihidrat
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani

Soluție pregătită în seringă

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C urmată de o perioadă de până la 24 ore la temperaturi de 15°C până la 30°C. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția situației în care metoda de preparare a dozei exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie administrat imediat. În cazul în care produsul nu se administrează imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare în uz revine utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C la 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după pregătirea seringii, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml de soluție într-un flacon din sticlă de tip 1 cu capac din elastomer și capsă din aluminiu cu cap detașabil, conținând amivantamab 1600 mg. Pachet cu 1 flacon.

14 ml de soluție într-un flacon din sticlă de tip 1 cu capac din elastomer și capsă din aluminiu cu cap detașabil, conținând amivantamab 2240 mg. Pachet cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată este de unică folosință și este gata de utilizare.

A se prepara soluția injectabilă utilizând o tehnică aseptică după cum urmează:

Preparare

- Se stabilește doza necesară și flaconul adecvat de Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată necesar în funcție de greutatea inițială a pacientului (vezi pct. 4.2).
- Pacienților cu greutate corporală < 80 kg li se administrează 1600 mg, iar pacienților cu greutate corporală ≥ 80 kg, li se administrează 2240 mg o dată pe săptămână din săptămâna 1 până în săptămâna 4 și, apoi, la fiecare 2 săptămâni începând cu săptămâna 5.
- Se scoate flaconul corespunzător de Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată din frigider (2°C până la 8°C).
- Se verifică dacă soluția Rybrevant este incoloră până la galben deschis. A nu se utiliza în caz de schimbare a culorii sau dacă sunt prezente particule opace sau alte particule străine.
- Se lasă Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată să ajungă la temperatura camerei (15°C până la 30°C) timp de cel puțin 15 minute. A nu se încălzi Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată prin nicio altă metodă. A nu se agita.
- Se extrage volumul necesar de Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată pentru injecție, din flacon, într-o seringă de mărime corespunzătoare, folosind un ac de transfer. Seringile de dimensiuni mai mici necesită mai puțină forță în timpul preparării și administrării.
- Rybrevant formă farmaceutică cu administrare subcutanată este compatibil cu ace de injectare din oțel inoxidabil, seringi din polipropilenă și policarbonat și seturi de perfuzie subcutanată din polietilenă, poliuretan și policlorură de vinil. O soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) poate fi, de asemenea, utilizată pentru lavajul setului de perfuzie, dacă este necesar.
- Se înlocuiește acul de transfer cu accesoriile corespunzătoare pentru transport sau administrare. Se recomandă utilizarea unui ac cu dimensiunea între 21G și 23G sau a unui set de perfuzie pentru a asigura ușurința administrării.

Păstrarea seringii pregătite

Conținutul seringii pregătite trebuie administrat imediat. În cazul în care administrarea imediată nu este posibilă, seringă pregătită se păstrează la frigider, la o temperatură cuprinsă între 2°C și 8°C, o perioadă de până la 24 de ore, apoi la temperatura camerei, între 15°C și 30°C, o perioadă de până la 24 de ore. Seringă pregătită trebuie aruncată dacă se păstrează mai mult de 24 de ore la frigider sau mai mult de 24 de ore la temperatura camerei. Dacă este păstrată în frigider, temperatura soluției trebuie să revină la temperatura camerei înainte de administrare.

Eliminare

Acest medicament este de unică folosință. Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1594/002
EU/1/21/1594/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 decembrie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE
PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Ireland

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rybrevant 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
amivantamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 7 ml conține amivantamab 350 mg (50 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic (EDTA) dihidrat, L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-metionină, polisorbit 80, sucroză și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă, după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1594/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR AL
UNITĂȚILOR DE DIMENSIUNI MICI**

FLACON

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Rybrevant 350 mg concentrat steril
amivantamab
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

7 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rybrevant 1600 mg soluție injectabilă
amivantamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 10 ml conține amivantamab 1600 mg (160 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic (EDTA) dihidrat, acid acetic glacial, L-metionină, polisorbat 80, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1600 mg/10 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Doar pentru administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1594/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR AL
UNITĂȚILOR DE DIMENSIUNI MICI**

FLACON

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Rybrevant 1600 mg soluție injectabilă

amivantamab

Administrare subcutanată

SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Doar pentru administrare subcutanată.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1600 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rybrevant 2240 mg soluție injectabilă
amivantamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 14 ml conține amivantamab 2240 mg (160 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic (EDTA) dihidrat, acid acetic glacial, L-metionină, polisorbat 80, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
2240 mg/14 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Doar pentru administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1594/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR AL
UNITĂȚILOR DE DIMENSIUNI MICI**

FLACON

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Rybrevant 2240 mg soluție injectabilă

amivantamab

Administrare subcutanată

SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Doar pentru administrare subcutanată.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2240 mg/14 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Rybrevant 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă amivantamab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rybrevant și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Rybrevant
3. Cum vi se administrează Rybrevant
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rybrevant
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rybrevant și pentru ce se utilizează

Ce este Rybrevant

Rybrevant este un medicament împotriva cancerului. Acesta conține substanța activă „amivantamab”, care este un anticorp (un tip de proteină) conceput pentru a recunoaște și a se atașa de ținte specifice din organism.

Pentru ce se utilizează Rybrevant

Rybrevant se utilizează la adulți cu un tip de cancer pulmonar numit „cancer pulmonar fără celule mici”. Se utilizează atunci când cancerul s-a răspândit și în alte părți ale organismului și a suferit anumite modificări la nivelul unei gene numite „EGFR”.

Rybrevant poate fi prescris pentru dumneavoastră:

- ca primul medicament pe care îl primiți pentru cancer în asociere cu lazertinib.
- în asociere cu chimioterapia, după eșecul tratamentului anterior care a inclus un inhibitor de tirozin kinază (TKI) al EGFR
- ca primul medicament pe care îl primiți pentru tratarea cancerului în asociere cu chimioterapia, sau
- atunci când chimioterapia nu mai dă rezultate în tratamentul împotriva cancerului.

Cum acționează Rybrevant

Substanța activă din Rybrevant, amivantamabul, vizează două proteine ale celulelor canceroase:

- receptorul factorului de creștere epidermică (EGFR) și
- factorul de tranziție mezenchimo-epitelială (TME).

Acest medicament acționează prin atașarea de aceste proteine. Acest lucru poate ajuta la încetinirea sau oprirea creșterii cancerului pulmonar. De asemenea, poate ajuta la reducerea dimensiunii tumorii.

Rybrevant poate fi administrat în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului. Este important să citiți și prospectele pentru aceste alte medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Rybrevant

Nu utilizați Rybrevant dacă

- sunteți alergic la amivantamab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Nu utilizați acest medicament dacă oricare din cele de mai sus se aplică și în cazul dvs. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Rybrevant, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- ați avut o inflamație a plămânilor (o afecțiune numită „boală pulmonară interstițială” sau „pneumonită”).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în timp ce luați acest medicament dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse (vezi pct. 4 pentru mai multe informații):

- Orice reacție adversă apărută în timp ce medicamentul vă este administrat intravenos.
- Dificultăți bruște de respirație, tuse sau febră care pot sugera o inflamație a plămânilor. Afecțiunea vă poate pune viața în pericol, de aceea profesioniștii din domeniul sănătății vă vor monitoriza pentru a detecta eventualele simptome.
- În cazul utilizării împreună cu un alt medicament numit lazertinib, pot apărea reacții adverse care pun viața în pericol (din cauza formării cheagurilor de sânge în vene). Medicul dumneavoastră vă va administra medicamente suplimentare pentru a ajuta la prevenirea formării cheagurilor de sânge pe durata tratamentului și vă va monitoriza pentru a detecta eventualele simptome.
- Probleme ale pielii. Pentru a reduce riscul de probleme ale pielii, nu stați la soare, purtați îmbrăcăminte de protecție, aplicați cremă de protecție solară și folosiți cu regularitate creme hidratante pe piele și unghii în timpul tratamentului cu acest medicament. Trebuie să continuați să faceți acest lucru timp de 2 luni după ce încetați tratamentul. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să începeți tratamentul cu un medicament (cu mai multe medicamente) pentru a preveni problemele de la nivelul pielii, vă poate trata cu un medicament (cu mai multe medicamente), sau vă poate trimite să consultați un specialist în boli de piele (dermatolog) dacă aveți reacții la nivelul pielii în timpul tratamentului.
- Probleme la nivelul ochilor. Dacă aveți probleme de vedere sau dureri oculare, contactați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Dacă utilizați lentile de contact și aveți orice simptome noi la nivelul ochilor, nu mai utilizați lentile de contact și spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru se datorează faptului că nu se știe dacă medicamentul este eficient și se poate administra în siguranță la acest grup de vârstă.

Rybrevant împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Contracepție

- Dacă este posibil să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Rybrevant și timp de 3 luni după încetarea acestuia.

Sarcina

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale înainte de a vi se administra acest medicament.
- Este posibil ca acest medicament să afecteze în mod negativ copilul nenăscut. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, informați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă beneficiul administrării medicamentului este mai mare decât riscul pentru copilul dumneavoastră nenăscut.

Alăptarea

Nu se știe dacă Rybrevant trece în laptele matern. Cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte să vă fie administrat acest medicament. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă beneficiul alăptării este mai mare decât riscul pentru copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți obosit, vă simțiți amețit sau dacă ochii vă sunt iritați sau vederea vă este afectată după ce luați Rybrevant, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Rybrevant conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Totuși, înainte de a vă fi administrat, Rybrevant este amestecat cu o soluție care conține sodiu. Discutați cu medicul dumneavoastră în cazul în care urmați o dietă hiposodată.

Rybrevant conține polisorbate

Acest medicament conține 0,6 mg de polisorbate 80 în fiecare ml, echivalent cu 4,2 mg pentru un flacon de 7 ml. Polisorbatiile pot cauza reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum vi se va administra Rybrevant

Ce cantitate se administrează

Medicul va determina care este doza corectă de Rybrevant pentru dumneavoastră. Doza acestui medicament va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la începutul tratamentului. Vi se va administra Rybrevant o dată la fiecare 2 sau 3 săptămâni, în funcție de tratamentul pe care medicul îl decide pentru dumneavoastră.

Doza recomandată de Rybrevant la fiecare 2 săptămâni este:

- 1050 mg dacă aveți greutatea mai mică de 80 kg.
- 1400 mg dacă aveți greutatea mai mare sau egală cu 80 kg.

Doza recomandată de Rybrevant la fiecare 3 săptămâni este:

- 1400 mg pentru primele 4 doze și 1750 mg pentru dozele ulterioare dacă aveți greutatea mai mică de 80 kg.
- 1750 mg pentru primele 4 doze și 2100 mg pentru dozele ulterioare dacă aveți greutatea mai mare sau egală cu 80 kg.

Cum se administrează medicamentul

Acest medicament vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală. Acesta este administrat prin injecție lentă într-o venă („perfuzare intravenoasă”), în decurs de câteva ore.

Rybrevant trebuie administrat după cum urmează:

- o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni
- apoi o dată la 2 săptămâni începând cu săptămâna 5, sau o dată la 3 săptămâni începând cu săptămâna 7, atât timp cât continuați să beneficiați de tratament.

În prima săptămână, medicul dumneavoastră vă va administra doza de Rybrevant împărțită în două zile.

Medicamente administrate în timpul tratamentului cu Rybrevant

Înainte de fiecare perfuzie cu Rybrevant, vi se vor administra medicamente care ajută la reducerea riscului de apariție a reacțiilor adverse legate de perfuzie. Acestea pot include:

- medicamente pentru o reacție alergică (antihistaminice)
- medicamente pentru tratamentul inflamației (corticosteroizi)
- medicamente pentru febră (cum este paracetamolul).

De asemenea, este posibil să vi se administreze medicamente suplimentare pe baza oricăror simptome pe care le puteți prezenta.

Dacă vi se administrează mai mult Rybrevant decât trebuie

Acest medicament va fi administrat de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. În cazul puțin probabil în care vi se administrează o doză prea mare (supradoză), medicul dumneavoastră vă va verifica pentru a detecta eventualele reacții adverse.

Dacă uitați de programarea pentru a vi se administra Rybrevant

Este foarte important să mergeți la toate programările. Dacă ratați o programare, faceți alta cât mai curând posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate cauza reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați următoarele reacții adverse grave:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Semne de reacție la perfuzie - cum sunt frisoane, senzație de lipsă de aer, senzație de rău (greață), înroșirea feței, disconfort toracic și vărsături în timpul administrării medicamentului. Acest lucru se poate întâmpla în special la prima doză. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie alte medicamente sau poate fi necesară încetinirea sau oprirea perfuziei.
- Atunci când este administrat împreună cu un alt medicament numit lazertinib, pot apărea cheaguri de sânge în vene, în special în plămâni sau picioare. Printre simptome se pot număra durere ascuțită în piept, dificultăți de respirație, respirație rapidă, durere de picioare și umflarea brațelor sau a picioarelor.
- Probleme ale pielii - cum sunt erupția trecătoare pe piele (inclusiv acnee), piele infectată în jurul unghiilor, piele uscată, mâncărime, durere și înroșire. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă problemele dumneavoastră cu pielea sau unghiile se agravează.

Frecvente (pot afecta până 1 persoană din 10):

- Probleme la nivelul ochilor - cum sunt uscăciunea ochilor, umflarea pleoapelor, mâncărimea ochilor, probleme de vedere, creșterea genelor.
- Semne de inflamație a plămânilor - cum sunt dificultăți de respirație, tuse sau febră apărute brusc. Aceasta ar putea conduce la leziuni permanente („boală pulmonară interstițială”). Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să oprească tratamentul cu Rybrevant dacă prezentați această reacție adversă.

Mai puțin frecvente (pot afecta până 1 persoană din 100)

- inflamarea corneei (partea din față a ochiului)
- inflamarea interiorului ochiului care poate afecta vederea
- erupție trecătoare pe piele care pune viața în pericol, cu vezicule și descuamare a pielii pe o mare parte a corpului (necroliză epidermică toxică).

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu Rybrevant în asociere cu lazertinib:

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- probleme cu unghiile
- valoare scăzută a proteinei albumină în sânge
- umflare cauzată de acumularea de lichid în organism
- răni în gură
- valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge
- leziuni ale nervilor, care pot cauza furnicături, amorțeală, durere sau pierderea senzației de durere
- stare de oboseală accentuată
- constipație
- diaree
- scăderea poftei de mâncare
- valoare scăzută a calciului în sânge
- senzație de rău (greață)
- spasme musculare
- valoare scăzută a potasiului în sânge
- senzație de amețală
- crampe musculare
- vărsături
- febră
- dureri de stomac.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- hemoroizi
- înroșire, umflături, descuamare sau sensibilitate, în special pe mâini sau picioare (sindromul eritrodismetziei palmo-plantare)
- valoare scăzută a magneziului în sânge
- erupție pe piele cu mâncărime (urticarie)
- ulcerații (răni) la nivelul pielii.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu Rybrevant administrat în monoterapie:

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- valoare scăzută a proteinei albumină din sânge
- umflare cauzată de acumularea de lichid în organism
- vă simțiți foarte obosit
- ulcerații la nivelul gurii
- constipație sau diaree
- scăderea poftei de mâncare

- valori crescute ale enzimei hepatice alanin-aminotransferază în sânge, semn de posibile probleme hepatice
- valori crescute ale enzimei aspartat-aminotransferază în sânge, semn de posibile probleme hepatice
- simțiți amețeli
- valoare crescută a enzimei fosfatază alcalină din sânge
- dureri musculare
- febră
- valoare scăzută a calciului în sânge.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- durere de stomac
- valoare scăzută a potasiului din sânge
- valoare scăzută a magneziului din sânge
- hemoroizi.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- ulceratii (răni) la nivelul pielii.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu Rybrevant în asociere cu chimioterapia:

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- scăderea numărului pentru un tip de celule albe ale sângelui (neutropenie)
- scăderea numărului de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui)
- cheaguri de sânge în vene
- senzație de oboseală intensă
- greață
- ulceratii la nivelul gurii
- constipație
- umflare a corpului cauzată de acumularea de lichid în organism
- scăderea poftei de mâncare
- nivel scăzut al albuminei în sânge (o proteină)
- nivel crescut al alanin-aminotransferazei în sânge (o enzimă hepatică), ca semn de afectare hepatică posibilă
- nivel crescut al aspartat-aminotransferazei în sânge (o enzimă hepatică), ca semn de afectare hepatică posibilă
- vărsături
- valoare scăzută a potasiului în sânge
- diaree
- febră
- valoare scăzută a magneziului în sânge
- valoare scăzută a calciului în sânge.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- nivel crescut al enzimei fosfatază alcalină în sânge
- durere de stomac
- senzație de amețală
- hemoroizi
- dureri musculare
- ulceratii (răni) la nivelul pielii.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rybrevant

Rybrevant va fi depozitat la spital sau clinică.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru o perioadă de 10 ore la temperaturi de 15°C până la 25°C la lumina camerei. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția situației în care metoda de diluție a soluției exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie administrat imediat. Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de folosire revine utilizatorului.

A se păstra la frigider (2°C la 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentele nu trebuie eliminate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății va arunca orice medicamente care nu mai sunt utilizate. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rybrevant

- Substanța activă este amivantamab. Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține amivantamab 50 mg. Un flacon a 7 ml concentrat conține amivantamab 350 mg.
- Celelalte componente sunt sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic (EDTA) dihidrat, L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-metionină, polisorbitat 80, zahăr și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2).

Cum arată Rybrevant și conținutul ambalajului

Rybrevant este un concentrat pentru soluție perfuzabilă și este un lichid incolor până la galben deschis. Acest medicament este disponibil într-o cutie de carton care conține 1 flacon din sticlă a 7 ml concentrat.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente cu excepția celor menționate mai jos.

Preparați soluția pentru perfuzie intravenoasă utilizând o tehnică aseptică după cum urmează:

Preparare

- Determinați doza necesară și numărul de flacoane de Rybrevant necesare în funcție de greutatea inițială a pacientului. Fiecare flacon de Rybrevant conține 350 mg de amivantamab.
- Pentru tratamentul la fiecare 2 săptămâni, pacienților cu greutate corporală < 80 kg li se administrează 1050 mg, iar pacienților cu greutate corporală ≥ 80 kg li se administrează 1400 mg, o dată pe săptămână, în total 4 doze, apoi la fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5.
- Pentru tratamentul la fiecare 3 săptămâni, pacienților cu greutate corporală < 80 kg li se administrează 1400 mg, o dată pe săptămână, în total 4 doze, apoi 1750 mg la fiecare 3 săptămâni începând cu săptămâna 7, iar pacienților cu greutate corporală ≥ 80 kg, li se administrează 1750 mg o dată pe săptămână, în total 4 doze, apoi 2100 mg la fiecare 3 săptămâni, începând cu săptămâna 7.
- Verificați dacă soluția de Rybrevant este incoloră până la galben deschis. A nu se utiliza în caz de decolorare sau dacă sunt prezente particule vizibile.
- Extrageți și apoi aruncați un volum de soluție injectabilă de glucoză 5% sau de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) din punga de perfuzie de 250 ml, care este egal cu volumul necesar de soluție de Rybrevant care trebuie adăugată (aruncați 7 ml de solvent din punga de perfuzie pentru fiecare flacon). Pungile de perfuzie trebuie să fie fabricate din clorură de polivinil (PVC), polipropilenă (PP), polietilenă (PE) sau amestec poliolefinic (PP+PE).
- Extrageți 7 ml de Rybrevant din fiecare flacon necesar, apoi adăugați-l în punga de perfuzie. Fiecare flacon este umplut în exces cu 0,5 ml pentru a asigura un volum extractibil suficient. Volumul final din punga de perfuzie trebuie să fie de 250 ml. Aruncați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.
- Răsturnați ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția. Nu agitați.
- Inspectați vizual înainte de administrare, pentru detectarea conținutului de particule și a modificărilor de culoare. Nu utilizați în caz de decolorare sau dacă se observă particule vizibile.

Administrare

- Administrați soluția diluată prin perfuzie intravenoasă utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un regulator de debit și cu un filtru de polietersulfonă (PES) în linie, steril, apirogen, cu nivel redus de fixare a proteinelor (dimensiunea porilor de 0,22 sau 0,2 micrometri). Seturile de administrare trebuie realizate fie din poliuretan (PU), polibutadienă (PBD), PVC, PP sau PE.
- Înainte de inițierea fiecărei perfuzii cu Rybrevant, setul de administrare **trebuie** pregătit fie cu soluție de glucoză 5%, fie cu soluție de clorură de sodiu 0,9%.
- Nu perfuzați Rybrevant concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase.
- Soluția diluată trebuie administrată în decurs de 10 ore (inclusiv timpul de perfuzare) la temperatura camerei (15 °C până la 25 °C) și la lumina camerei.
- Datorită apariției frecvente a reacțiilor adverse legate de perfuzie la momentul administrării primei doze, amivantamab trebuie administrat prin intermediul unei căi venoase periferice în Săptămâna 1 și Săptămâna 2; administrarea perfuzabilă pe cale centrală se va efectua în următoarele săptămâni când riscul de RALP este mai mic.

Eliminare

Acest medicament este de unică folosință și orice medicament neutilizat care nu este administrat în decurs de 10 ore trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru pacient

Rybrevant 1600 mg soluție injectabilă Rybrevant 2240 mg soluție injectabilă amivantamab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rybrevant și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Rybrevant
3. Cum vi se administrează Rybrevant
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rybrevant
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rybrevant și pentru ce se utilizează

Ce este Rybrevant

Rybrevant este un medicament împotriva cancerului. Acesta conține substanța activă „amivantamab”, care este un anticorp (un tip de proteină) conceput pentru a recunoaște și a se atașa de ținte specifice din organism.

Pentru ce se utilizează Rybrevant

Rybrevant se utilizează la adulți cu un tip de cancer pulmonar numit „cancer pulmonar fără celule mici”. Se utilizează atunci când cancerul s-a răspândit și în alte părți ale organismului și a suferit anumite modificări la nivelul unei gene numite „EGFR”.

Rybrevant poate fi prescris pentru dumneavoastră:

- ca primul medicament pe care îl primiți pentru cancer în asociere cu lazertinib sau
- atunci când chimioterapia nu mai dă rezultate în tratamentul împotriva cancerului.

Cum acționează Rybrevant

Substanța activă din Rybrevant, amivantamabul, vizează două proteine ale celulelor canceroase:

- receptorul factorului de creștere epidermică (EGFR) și
- factorul de tranziție mezenchimo-epitelială (TME).

Acest medicament acționează prin atașarea de aceste proteine. Acest lucru poate ajuta la încetinirea sau oprirea creșterii cancerului pulmonar. De asemenea, poate ajuta la reducerea dimensiunii tumorii.

Rybrevant poate fi administrat în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului. Este important să citiți și prospectele pentru aceste alte medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Rybrevant

Nu utilizați Rybrevant dacă

- sunteți alergic la amivantamab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Nu utilizați acest medicament dacă oricare din cele de mai sus se aplică și în cazul dvs. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Rybrevant, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- ați avut o inflamație a plămânilor (o afecțiune numită „boală pulmonară interstițială” sau „pneumonită”).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în timp ce luați acest medicament dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse (vezi pct. 4 pentru mai multe informații):

- Orice reacție adversă apărută în timpul administrării injectabile a medicamentului.
- Dificultăți bruște de respirație, tuse sau febră care pot sugera o inflamație a plămânilor. Afecțiunea vă poate pune viața în pericol, de aceea profesioniștii din domeniul sănătății vă vor monitoriza pentru a detecta eventualele simptome.
- În cazul utilizării împreună cu un alt medicament numit lazertinib, pot apărea reacții adverse care pun viața în pericol (din cauza formării cheagurilor de sânge în vene). Medicul dumneavoastră vă va administra medicamente suplimentare pentru a ajuta la prevenirea formării cheagurilor de sânge pe durata tratamentului și vă va monitoriza pentru a detecta eventualele simptome.
- Probleme ale pielii. Pentru a reduce riscul de probleme ale pielii, nu stați la soare, purtați îmbrăcăminte de protecție, aplicați cremă de protecție solară și folosiți cu regularitate creme hidratante pe piele și unghii în timpul tratamentului cu acest medicament. Trebuie să continuați să faceți acest lucru timp de 2 luni după ce încetați tratamentul. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să începeți tratamentul cu un medicament (cu mai multe medicamente) pentru a preveni problemele de la nivelul pielii, vă poate trata cu un medicament (cu mai multe medicamente), sau vă poate trimite să consultați un specialist în boli de piele (dermatolog) dacă aveți reacții la nivelul pielii în timpul tratamentului.
- Probleme la nivelul ochilor. Dacă aveți probleme de vedere sau dureri oculare, contactați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Dacă utilizați lentile de contact și aveți orice simptome noi la nivelul ochilor, nu mai utilizați lentile de contact și spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru se datorează faptului că nu se știe dacă medicamentul este eficient și se poate administra în siguranță la acest grup de vârstă.

Rybrevant împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Contracepție

- Dacă este posibil să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Rybrevant și timp de 3 luni după încetarea acestuia.

Sarcina

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale înainte de a vi se administra acest medicament.
- Este posibil ca acest medicament să afecteze în mod negativ copilul nenăscut. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, informați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă beneficiul administrării medicamentului este mai mare decât riscul pentru copilul dumneavoastră nenăscut.

Alăptarea

Nu se știe dacă Rybrevant trece în laptele matern. Cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte să vă fie administrat acest medicament. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă beneficiul alăptării este mai mare decât riscul pentru copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți obosit, vă simțiți amețit sau dacă ochii vă sunt iritați sau vederea vă este afectată după ce luați Rybrevant, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Rybrevant conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Totuși, înainte de a vă fi administrat, Rybrevant este amestecat cu o soluție care conține sodiu. Discutați cu medicul dumneavoastră în cazul în care urmați o dietă hiposodată.

Rybrevant conține polisorbate

Acest medicament conține 0,6 mg de polisorbat 80 în fiecare ml, echivalent cu 6 mg pentru un flacon de 10 ml sau 8,4 mg pentru un flacon de 14 ml. Polisorbații pot cauza reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum vi se va administra Rybrevant

Ce cantitate se administrează

Medicul va determina care este doza corectă de Rybrevant pentru dumneavoastră. Doza acestui medicament va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la începutul tratamentului.

Doza recomandată de Rybrevant este:

- 1600 mg dacă aveți greutatea mai mică de 80 kg.
- 2240 mg dacă aveți greutatea mai mare sau egală cu 80 kg.

Cum se administrează medicamentul

Rybrevant vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată) pe parcursul a aproximativ 5 minute. Se administrează în zona stomacului (abdomen), nu în alte zone ale corpului și nu în zone ale abdomenului unde pielea este roșie, cuvântăi, sensibilă, tare sau unde există tatuaje sau cicatrici.

Dacă simțiți durere în timpul injecției, medicul sau asistenta pot întrerupe injecția și vă pot administra restul injecției în altă zonă a abdomenului.

Rybrevant trebuie administrat după cum urmează:

- o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni
- apoi o dată la 2 săptămâni începând cu săptămâna 5, atât timp cât continuați să beneficiați de tratament.

Medicamente administrate în timpul tratamentului cu Rybrevant

Înainte de fiecare injecție cu Rybrevant, vi se vor administra medicamente care ajută la reducerea riscului de apariție a reacțiilor adverse legate de administrare. Acestea pot include:

- medicamente pentru o reacție alergică (antihistaminice)
- medicamente pentru tratamentul inflamației (corticosteroizi)

- medicamente pentru febră (cum este paracetamolul).

De asemenea, este posibil să vi se administreze medicamente suplimentare pe baza oricăror simptome pe care le puteți prezenta.

Dacă vi se administrează mai mult Rybrevant decât trebuie

Acest medicament va fi administrat de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. În cazul puțin probabil în care vi se administrează o doză prea mare (supradoză), medicul dumneavoastră vă va verifica pentru a detecta eventualele reacții adverse.

Dacă uitați de programarea pentru a vi se administra Rybrevant

Este foarte important să mergeți la toate programările. Dacă ratați o programare, faceți alta cât mai curând posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate cauza reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați următoarele reacții adverse grave:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Semne de reacție la injecție - cum sunt frisoane, senzație de lipsă de aer, senzație de rău (greață), înroșirea feței, disconfort toracic și febră. Acest lucru se poate întâmpla în special la prima doză. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie alte medicamente sau poate fi necesară oprirea injecției.
- Probleme ale pielii - cum sunt erupția trecătoare pe piele (inclusiv acnee), piele infectată în jurul unghiilor, piele uscată, mâncărime, durere și înroșire. Spuneți medicului dumneavoastră dacă problemele dumneavoastră cu pielea sau unghiile se agravează.
- Atunci când este administrat împreună cu un alt medicament numit lazertinib, pot apărea cheaguri de sânge în vene, în special în plămâni sau picioare. Printre simptome se pot număra durere ascuțită în piept, dificultăți de respirație, respirație rapidă, durere de picioare și umflarea brațelor sau a picioarelor.
- Probleme la nivelul ochilor- cum sunt uscăciunea ochilor, umflarea pleoapelor, mâncărimea ochilor.

Frecvente (pot afecta până 1 persoană din 10):

- Semne de inflamație a plămânilor - cum sunt dificultăți de respirație, tuse sau febră apărute brusc. Aceasta ar putea conduce la leziuni permanente („boală pulmonară interstițială”). Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să oprească tratamentul cu Rybrevant dacă prezentați această reacție adversă.
- Probleme la nivelul ochilor- cum sunt problemele de vedere, creșterea genelor.
- Inflamarea corneei (partea din față a ochiului).

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu Rybrevant atunci când este administrat în monoterapie sub formă de perfuzie într-o venă:

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- valoare scăzută a proteinei albumină din sânge
- umflare cauzată de acumularea de lichid în organism
- vă simțiți foarte obosit
- ulcerații la nivelul gurii
- greață
- vărsături
- constipație sau diaree
- scăderea poftei de mâncare
- valori crescute ale enzimelor hepatice alanin-aminotransferază și aspartat-aminotransferază în sânge
- simțiți amețeli
- valoare crescută a enzimei fosfatază alcalină din sânge
- dureri musculare
- febră
- valoare scăzută a calciului în sânge.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- durere de stomac
- valoare scăzută a potasiului din sânge
- valoare scăzută a magneziului din sânge
- hemoroizi.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- ulcerații (răni) la nivelul pielii.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu Rybrevant (fie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, fie sub formă de injecție sub piele) în asociere cu lazertinib:

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- valoare scăzută a proteinei albumină din sânge
- ulcerații la nivelul gurii
- toxicitate hepatică
- umflare cauzată de acumularea de lichid în organism
- vă simțiți foarte obosit
- senzație neobișnuită la nivelul pielii (cum ar fi furnicături sau o senzație că merge ceva pe sub piele)
- constipație
- diaree
- scăderea poftei de mâncare
- greață
- valoare scăzută a calciului în sânge
- vărsături
- dureri musculare
- valoare scăzută a potasiului din sânge
- spasme musculare
- simțiți amețeli
- febră
- durere de stomac.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- hemoroizi

- iritație sau durere în locul de administrare a injecției
- valoare scăzută a magneziului din sânge
- înroșire, umflături, descuamare sau sensibilitate, în special pe mâini sau picioare (sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară)
- erupție pe piele cu mâncărime (urticarie)
- ulceratii (răni) la nivelul pielii.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rybrevant

Rybrevant va fi depozitat la spital sau clinică.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C la 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Stabilitatea chimică și fizică în uz a soluției pregătite în seringă a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C urmată de o perioadă de până la 24 ore la temperaturi de 15°C până la 30°C. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția situației în care metoda de preparare a dozei exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie administrat imediat. În cazul în care produsul nu se administrează imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de folosire revine utilizatorului

Medicamentele nu trebuie eliminate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății va arunca orice medicamente care nu mai sunt utilizate. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rybrevant

- Substanța activă este amivantamab. Un ml de soluție conține 160 mg de amivantamab. Un flacon a 10 ml soluție injectabilă conține amivantamab 1600 mg. Un flacon a 14 ml soluție injectabilă conține amivantamab 2240 mg.
- Celelalte componente sunt hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic (EDTA) dihidrat, acid acetic glacial, L-metionină, polisorbitat 80 (E433), acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile (a se vedea „Rybrevant conține sodiu” și „Rybrevant conține polisorbitat” la pct. 2).

Cum arată Rybrevant și conținutul ambalajului

Rybrevant soluție injectabilă este un lichid incolor până la galben pal. Acest medicament este disponibil într-o cutie de carton care conține 1 flacon de sticlă a 10 ml soluție sau 1 flacon de sticlă a 14 ml soluție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Rybrewant formă farmaceutică cu administrare subcutanată trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății.

Pentru a preveni erorile de medicație, este important să verificați etichetele flaconului pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică (intravenoasă sau subcutanată) și doza corespunzătoare, conform prescripției. Rybrewant formă farmaceutică cu administrare subcutanată trebuie administrat doar prin injectare subcutanată, în doza specificată. Rybrewant formă farmaceutică cu administrare subcutanată nu este destinat administrării intravenoase.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos. Se va pregăti soluția injectabilă utilizând o tehnică aseptică după cum urmează:

Preparare

- Se stabilește doza necesară și flaconul adecvat de Rybrewant formă farmaceutică cu administrare subcutanată necesar în funcție de greutatea inițială a pacientului (vezi pct. 4.2).
- Pacienților cu greutate corporală < 80 kg li se administrează 1600 mg, iar pacienților cu greutate corporală ≥ 80 kg, li se administrează 2240 mg o dată pe săptămână din săptămâna 1 până în săptămâna 4 și, apoi, la fiecare 2 săptămâni începând cu săptămâna 5
- Se scoate flaconul corespunzător de Rybrewant formă farmaceutică cu administrare subcutanată din frigider (2°C până la 8°C).
- Se verifică dacă soluția Rybrewant este incoloră până la galben deschis. A nu se utiliza în caz de schimbare a culorii sau dacă sunt prezente particule opace sau alte particule străine.
- Se lasă Rybrewant formă farmaceutică cu administrare subcutanată să atingă starea de echilibru la temperatura camerei (15-30°C) timp de cel puțin 15 minute. A nu se încălzi Rybrewant formă farmaceutică cu administrare subcutanată prin nicio altă metodă. A nu se agita.
- Se extrage volumul necesar de Rybrewant formă farmaceutică cu administrare subcutanată pentru injecție, din flacon, într-o seringă de mărime corespunzătoare, folosind un ac de transfer. Seringile de dimensiuni mai mici necesită mai puțină forță în timpul preparării și administrării.
- Rybrewant formă farmaceutică cu administrare subcutanată este compatibil cu ace de injectare din oțel inoxidabil, seringi din polipropilenă și policarbonat și seturi de perfuzie subcutanată din polietilenă, poliuretan și policlorură de vinil. O soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) poate fi, de asemenea, utilizată pentru lavajul setului de perfuzie, dacă este necesar
- Se înlocuiește acul de transfer cu accesorii corespunzătoare pentru transport sau administrare. Se recomandă utilizarea unui ac cu dimensiunea între 21G și 23G sau a unui set de perfuzie pentru a asigura ușurința administrării.

Păstrarea seringii pregătite

Conținutul seringii pregătite trebuie administrat imediat. În cazul în care administrarea imediată nu este posibilă, seringă pregătită se păstrează la frigider, la o temperatură cuprinsă între 2°C și 8°C, o perioadă de până la 24 de ore, apoi la temperatura camerei, între 15°C și 30°C, o perioadă de până la 24 de ore. Seringă pregătită trebuie aruncată dacă se păstrează mai mult de 24 de ore la frigider sau mai mult de 24 de ore la temperatura camerei. Dacă este păstrată în frigider, temperatura soluției trebuie să revină la temperatura camerei înainte de administrare.

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea și numărul de lot al produsului administrat trebuie să fie înregistrate vizibil.

Eliminare

Acest medicament este de unică folosință. Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru amivantamab, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din studiile clinice, literatura de specialitate și raportările spontane cu privire la ulcerele cutanate și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între amivantamab și ulcerele cutanate este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre produs ale medicamentelor care conțin amivantamab ar trebui modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru amivantamab, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin amivantamab este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.