

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybrevent 350 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 50 mg амивантамаб (amivantamab).
Един флакон 7 ml съдържа 350 mg амивантамаб.

Амивантамаб е изцяло човешко биспецифично антитяло на базата на имуноглобулин G1 (IgG1), насочено срещу рецепторите за епидермалния растежен фактор (EGF) и рецепторите за мезенхимно-епителен преход (mesenchymal-epidermal transition, MET), произведено в клетъчна линия от бозайник (яйчник на китайски хамстер [CHO]) при използване на рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Един ml разтвор съдържа 0,6 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Разтворът е безцветен до бледожълт с рН 5,7 и осмолалитет приблизително 310 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rybrevent е показан:

- в комбинация с лазертиниб за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21.
- в комбинация с карбоплатин и пеметрексед за лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21 след неуспех на предходна терапия, включваща тирозинкиназен инхибитор (ТКИ) на EGFR.
- в комбинация с карбоплатин и пеметрексед за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR.
- като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR след неуспех на терапия на базата на платина.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Rybrevent трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Rybrevent трябва да се прилага от медицински специалист при подходящи медицински условия за овладяване на реакции, свързани с инфузията (infusion-related reactions, IRRs), в случай че настъпят такива.

Преди започване на терапия с Rybrevent трябва да се установи мутационния статус на EGFR в проби от туморна тъкан или плазма, като се използва валидиран метод на изследване. Ако не бъде открита мутация в плазмена проба, трябва да се изследва туморна тъкан, ако е налична в достатъчно количество и качество, тъй като при използването на плазмен тест е възможно да се получат фалшиво отрицателни резултати. Изследването може да се извърши по всяко време след поставяне на първоначалната диагноза преди започване на терапията. Не е необходимо да се повтаря изследването след установяване на мутационния статус на EGFR (вж. точка 5.1).

Дозировка

Трябва да се прилагат премедикации за намаляване на риска от IRRs при лечение с Rybrevent (вж. по-долу „Промяна на дозата“ и „Препоръчителни съпътстващи лекарствени продукти“).

На всеки 3 седмици

Препоръчителните дози Rybrevent, когато се използва в комбинация с карбоплатин и пеметрексед, са дадени в Таблица 1 (вж. по-долу „Скорост на инфузията“ и Таблица 5).

Таблица 1: Препоръчителна доза Rybrevent на всеки 3 седмици

Телесно тегло на изходно ниво ^a	Доза Rybrevent	Схема на приложение	Брой флакони
Под 80 kg	1 400 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 - Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 - Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	4
	1 750 mg	На всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7	5
Над или равно на 80 kg	1 750 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 - Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 - Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	5
	2 100 mg	На всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7	6

^a Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло.

Когато се използва в комбинация с карбоплатин и пеметрексед, Rybrevent трябва да се прилага след карбоплатин и пеметрексед в следната последователност: пеметрексед, карбоплатин и след това Rybrevent. Вижте точка 5.1 и кратката характеристика на карбоплатин и пеметрексед за указания за приложение.

На всеки 2 седмици

Препоръчителните дози за монотерапия с Rybrevent или в комбинация с лазертиниб са дадени в Таблица 2 (вж. по-долу „Скорост на инфузията“ и Таблица 6).

Таблица 2: Препоръчителна доза Rybrevent на всеки 2 седмици

Телесно тегло на изходно ниво ^a	Доза Rybrevent	Схема на приложение	Брой флакони 350 mg/7 ml Rybrevent
Под 80 kg	1 050 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 - Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 - Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	3

		На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5	
Над или равно на 80 kg	1 400 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 - Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 - Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1 На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5	4

^a Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло.

Когато се прилага в комбинация с лазертиниб в един и същи ден, препоръчва се Rybrevant да се прилага по което и да е време след лазертиниб. Вижте точка 4.2 от кратката характеристика на продукта на лазертиниб за информация относно препоръчителното прилагане на лазертиниб.

Продължителност на лечението

Препоръчва се пациентите да се лекуват с Rybrevant до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пропусната доза

Ако се пропусне планирана доза, тя трябва да се приложи възможно най-скоро и схемата на приложение трябва да се коригира съответно, за да се поддържа интервалът на лечение.

Промяна на дозата

Приложението трябва да се прекъсне при нежелани реакции степен 3 или 4 до отзвучаване на нежеланата реакция до $\leq$ степен 1 или до изходното ниво. Ако прекъсването е 7 дни или по-малко, подновете лечението с настоящата доза. Ако прекъсването е по-продължително от 7 дни, се препоръчва подновяване на лечението с намалена доза, както е представено в Таблица 3. Вижте също и конкретните промени на дозата за определени нежелани реакции под Таблица 3.

Ако се използва в комбинация с лазертиниб, вижте точка 4.2 от кратката характеристика на продукта на лазертиниб за информация относно изменението на дозата.

Таблица 3: Препоръчителни изменения на дозата при нежелани реакции

Доза, при която е възникнала нежеланата реакция*	Доза след 1-во прекъсване поради нежелана реакция	Доза след 2-ро прекъсване поради нежелана реакция	Доза след 3-то прекъсване поради нежелана реакция
1 050 mg	700 mg	350 mg	Преустановете Rybrevant
1 400 mg	1 050 mg	700 mg	
1 750 mg	1 400 mg	1 050 mg	
2 100 mg	1 750 mg	1 400 mg	

Реакции, свързани с инфузията

Инфузията трябва да се прекрати при първи признаци на IRRs. Допълнително трябва да се приложат поддържащи лекарствени продукти (напр. допълнително глюкокортикоиди, антихистамин, антипиретици и антиеметици) според клиничните показания (вж. точка 4.4).

- Степен 1-3 (леки-тежки): След отзвучаване на симптомите подновете инфузията с 50% от предишната скорост. Ако няма други симптоми, скоростта може да се увеличи на препоръчителната скорост на инфузия (вж. Таблицы 5 и 6). При следващата доза трябва да се приложат съпътстващи лекарствени продукти (включително дексаметазон (20 mg) или еквивалент) (вж. Таблица 4).
- Повторна поява на реакции степен 3 или степен 4 (животозастрашаващи): Окончателно преустановете лечението с Rybrevant.

Венозни тромбоемболични (ВТЕ) събития при съпътстваща употреба с лазертиниб

За предотвратяване на ВТЕ събития при пациенти, получаващи Rybrevant в комбинация с лазертиниб, трябва да се използват профилактично антикоагуланти в началото на лечението. В съответствие с клиничните ръководства пациентите трябва да получават профилактична доза перорален антикоагулант с директно действие (DOAC) или нискомолекулен хепарин (LMWH). Не се препоръчва употребата на антагонисти на витамин К.

При събития с ВТЕ, свързани с клинична нестабилност (напр. дихателна недостатъчност или сърдечна дисфункция), приложението и на двете лекарства трябва да се отложи, докато пациентът се стабилизира клинично. След това приемът на двата лекарствени продукта може да се възобнови в същата доза. В случай на рецидив, въпреки подходящото антикоагулантно лечение, преустановете приема на Rybrevant. Лечението може да продължи с лазертиниб в същата доза.

Реакции на кожата и ноктите

Препоръчва се профилактично лечение с перорални и локални антибиотици, за да се намали рискът и тежестта на реакциите на кожата и ноктите при пациенти, получаващи Rybrevant. Препоръчва се също така използването на некомедоногенен овлажняващ крем за кожата (за предпочитане на базата на серамиди или други съставки, които осигуряват продължителна хидратация на кожата и не съдържат изсушаващо средство) на лицето и цялото тяло (с изключение на скалпа) и разтвор на хлорхексидин за измиване на ръцете и краката. Пациентите трябва да се инструктират да ограничат излагането на слънце по време на и в продължение на 2 месеца след терапията с Rybrevant. За допълнителна информация относно профилактиката на реакциите от страна на кожата и ноктите вижте точка 4.4. Ако пациентът получи реакция на кожата или ноктите степен 1-2, трябва да се започнат поддържащи грижи според клиничните показания. Ако липсва подобрене след 2 седмици, трябва да се обмисли намаляване на дозата при персистиращ обрив степен 2 (вж. Таблица 3). Ако пациентът получи реакция на кожата или ноктите степен 3, трябва да се започнат поддържащи грижи според клиничните показания и да се обмисли прекъсване на Rybrevant до подобрене на нежеланата реакция. След възстановяване на реакцията на кожата или ноктите до $\leq$ степен 2 приложението на Rybrevant трябва да се поднови с намалена доза. Ако пациентът получи реакции на кожата степен 4, окончателно преустановете лечението с Rybrevant (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

Лечението с Rybrevant трябва временно да се спре при съмнение за интерстициална белодробна болест (ИББ) или ИББ-подобни нежелани реакции (пневмонит). Ако се потвърди, че пациентът има ИББ или ИББ-подобни нежелани реакции, (напр. пневмонит), окончателно преустановете лечението с Rybrevant (вж. точка 4.4).

Препоръчителни съпътстващи лекарствени продукти

Два дни преди първата инфузия:

През двата дни преди началната инфузия на Rybrevant, пациентите трябва да получават 8 mg дексаметазон перорално, два пъти дневно.

Ден на инфузията:

В деня на началната инфузия (Седмица 1, Ден 1), пациентите трябва да получават 8 mg дексаметазон перорално, един час преди инфузията, в допълнение към интравенозния дексаметазон, за да се намали допълнително рискът от IRR.

Преди инфузията (Седмица 1, Дни 1 и 2) трябва да се приложат антихистамини, антипиретици и глюкокортикоиди за намаляване на риска от IRRs (вж. Таблица 4). При последващите дози трябва да се прилагат антихистамини и антипиретици. Приемът на глюкокортикоиди също трябва да се възобнови след продължително прекъсване на дозата. Антиеметици трябва да се прилагат при нужда.

Таблица 4: Схема на приложение на премедикация

Премедикация	Доза	Път на приложение	Препоръчителен интервал от време преди приложение на Rybrevant
Антихистамин*	Дифенхидрамин (25 до 50 mg) или еквивалент	Интравенозно	15 до 30 минути
		Перорално	30 до 60 минути
Антипиретик*	Парацетамол/ацетаминофен (650 до 1 000 mg)	Интравенозно	15 до 30 минути
		Перорално	30 до 60 минути
Глюкокортикоид†	Дексаметазон (8 mg)	Перорално	60 минути
Глюкокортикоид‡	Дексаметазон (20 mg) или еквивалент	Интравенозно	60 до 120 минути
Глюкокортикоид+	Дексаметазон (10 mg) или еквивалент	Интравенозно	45 до 60 минути

* Необходим при всички дози.

† Необходим при началната доза (Седмица 1, Дни 1) или при следващата по ред доза в случай на IRR.

+ Необходим при втората доза (Седмица 1, Ден 2); незадължително при последващите дози.

Специални популации

Педиатрични популация

Няма съответна употреба на амивантамаб при педиатричната популация за лечение на недребноклетъчен рак на белите дробове.

Старческа възраст

Не са необходими корекции на дозата (вж. точка 4.8, точка 5.1 и точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания на амивантамаб при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на популационни фармакокинетични (ФК) анализи не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Необходимо е повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, тъй като амивантамаб не е проучван при тази популация пациенти (вж. точка 5.2). Ако се започне лечение, пациентите трябва да се наблюдават за нежелани реакции с промяна на дозите според препоръките по-горе.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания на амивантамаб при пациенти с чернодробно увреждане. Въз основа на популационни ФК анализи не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане, тъй като амивантамаб не е проучван при тази популация пациенти (вж. точка 5.2). Ако се започне лечение, пациентите трябва да се наблюдават за нежелани реакции с промяна на дозата според препоръките по-горе.

Начин на приложение

Rybrevant е за интравенозно приложение. Той се прилага като интравенозна инфузия след разреждане със стерилен 5% разтвор на глюкоза или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Rybrevant трябва да се прилага с вграден филтър.

За указания за разреждане на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Скорост на инфузията

След разреждане инфузията трябва да се прилага интравенозно със скорост, представена в Таблица 5 или 6 по-долу. Поради честотата на IRRs при първата доза, амивантамаб трябва да се влива през периферна вена в Седмица 1 и Седмица 2. Инфузия чрез централен достъп може да се прилага през следващите седмици, когато рискът от IRRs е по-нисък (вж. точка 6.6).

Препоръчва се първата доза да се приготви възможно най-скоро преди приложението, за да се увеличи максимално вероятността от завършване на инфузията в случай на IRRs.

Таблица 5: Скорост на инфузията при приложение на Rybrevant на всеки 3 седмици

Телесно тегло под 80 kg			
Седмица	Доза (на сак от 250 ml)	Начална скорост на инфузията	Последваща скорост на инфузията [†]
Седмица 1 (инфузия с разделена доза)			
Седмица 1 Ден 1	350 mg	50 ml/hr	75 ml/hr
Седмица 1 Ден 2	1 050 mg	33 ml/hr	50 ml/hr
Седмица 2	1 400 mg	65 ml/hr	
Седмица 3	1 400 mg	85 ml/hr	
Седмица 4	1 400 mg	125 ml/hr	
Следващи седмици*	1 750 mg	125 ml/hr	
Телесно тегло над или равно на 80 kg			
Седмица	Доза (на сак от 250 ml)	Начална скорост на инфузията	Последваща скорост на инфузията [†]
Седмица 1 (инфузия с разделена доза)			
Седмица 1 Ден 1	350 mg	50 ml/hr	75 ml/hr
Седмица 1 Ден 2	1 400 mg	25 ml/hr	50 ml/hr
Седмица 2	1 750 mg	65 ml/hr	
Седмица 3	1 750 mg	85 ml/hr	
Седмица 4	1 750 mg	125 ml/hr	
Следващи седмици*	2 100 mg	125 ml/hr	

* Като се започне в Седмица 7, дозата на пациентите се прилага на всеки 3 седмици.

† При липса на реакции, свързани с инфузията, след 2 часа увеличете началната скорост до последващата скорост на инфузията.

Таблица 6: Скорост на инфузията при приложение на Rybrevant на всеки 2 седмици

Телесно тегло под 80 kg			
Седмица	Доза (на сак от 250 ml)	Начална скорост на инфузията	Последваща скорост на инфузията [‡]
Седмица 1 (инфузия с разделена доза)			
Седмица 1 Ден 1	350 mg	50 ml/hr	75 ml/hr
Седмица 1 Ден 2	700 mg	50 ml/hr	75 ml/hr
Седмица 2	1 050 mg	85 ml/hr	
Следващи седмици*	1 050 mg	125 ml/hr	
Телесно тегло над или равно на 80 kg			
Седмица	Доза (на сак от 250 ml)	Начална скорост на инфузията	Последваща скорост на инфузията [‡]
Седмица 1 (инфузия с разделена доза)			
Седмица 1 Ден 1	350 mg	50 ml/hr	75 ml/hr
Седмица 1 Ден 2	1 050 mg	35 ml/hr	50 ml/hr
Седмица 2	1 400 mg	65 ml/hr	
Седмица 3	1 400 mg	85 ml/hr	
Следващи седмици*	1 400 mg	125 ml/hr	

* След Седмица 5 дозата на пациентите се прилага на всеки 2 седмици.

‡ При липса на IRRs след 2 часа увеличете началната скорост до последващата скорост на инфузията

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, често възникват при пациенти, лекувани с амивантамаб (вж. точка 4.8).

Преди началната инфузия (Седмица 1) трябва да се приложат антихистамини, антипиретици и глюкокортикоиди за намаляване на риска от IRRs. При последващите дози трябва да се прилагат антихистамини и антипиретици. Дозата за началната инфузия трябва да се прилага разделена на две части в Седмица 1, Ден 1 и 2.

Пациентите трябва да се лекуват при подходящи медицински условия за лечение на IRRs. Инфузиите трябва да се прекъснат при първия признак на IRRs независимо от тежестта, а след инфузията трябва да се приложат лекарствени продукти, както е клинично показано. След отзвучаване на симптомите инфузията трябва да се поднови с 50% от предишната скорост. При повторни IRRs степен 3 или степен 4 лечението с Rybrevant трябва окончателно да се преустанови (вж. точка 4.2).

Интерстициална белодробна болест

Интерстициална белодробна болест (ИББ) или ИББ-подобни нежелани реакции (напр. пневмонит) се съобщават при пациенти, лекувани с амивантамаб, включително летални събития (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за симптоми, показателни за ИББ/пневмонит (напр. диспнея, кашлица, повишена температура). При развитие на симптоми лечението с Rybrevant трябва да се прекъсне докато бъдат изследвани. При съмнение за ИББ или ИББ-подобни нежелани реакции трябва да се извърши оценка и при нужда трябва да се започне подходящо лечение. Rybrevant трябва да се преустанови окончателно при пациенти с потвърдени ИББ или ИББ-подобни нежелани реакции (вж. точка 4.2).

Венозни тромбоемболични (ВТЕ) събития при съпътстваща употреба с лазертиниб

ВТЕ събития, включващи дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), включително събития с летален изход, се съобщават при пациенти, получаващи Rybrevant в комбинация с лазертиниб (вж. точка 4.8). В съответствие с клиничните ръководства пациентите трябва да получават профилактична доза перорален антикоагулант с директно действие (DOAC) или нискомолекулен хепарин (LMWH). Не се препоръчва употребата на антагонисти на витамин К.

Признаците и симптомите на ВТЕ събития трябва да се наблюдават. Пациентите със събития на ВТЕ трябва да се лекуват с антикоагулантно лечение, както е клинично показано. При събития на ВТЕ, свързани с клинична нестабилност, лечението трябва да се преустанови, докато пациентът не се стабилизира клинично. След това лечението с двата лекарствени продукта може да бъде възобновено със същата доза.

В случай на рецидив, въпреки подходящото антикоагулантно лечение, Rybrevant трябва да се преустанови. Лечението може да продължи с лазертиниб в същата доза (вж. точка 4.2).

Реакции на кожата и ноктите

Обрив (включително акнеиформен дерматит), сърбеж, суха кожа и кожна язва се наблюдават при пациенти, лекувани с амивантамаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се инструктират

да ограничат излагането на слънце по време на и в продължение на 2 месеца след терапия с Rybrevant. Препоръчва се носенето на защитно облекло и употреба на широкоспектърно UVA/UVB слънцезащитно средство. Препоръчва се профилактичен подход за предотвратяване на обрива. Това включва профилактична терапия при започване на лечението с перорален антибиотик (например доксициклин или миноциклин 100 mg два пъти дневно) стартирайки в Ден 1 за първите 12 седмици от лечението, а след приключване на пероралната антибиотична терапия, локално приложение на антибиотичен лосион върху скалпа (например клиндамицин 1%) през следващите 9 месеца от лечението. Препоръчва се да се използва некомедоногенен овлажняващ крем (за предпочитане на базата на серамиди или други съставки, които осигуряват продължителна хидратация на кожата и не съдържат изсушаващо средство) за лицето и цялото тяло (с изключение на скалпа) и разтвор на хлорхексидин за измиване на ръцете и краката, като се започне в Ден 1 и се продължи през цялото лечение.

Препоръчва се пациентът да е осигурен с рецепти за локални и/или перорални антибиотици и локални кортикостероиди, така че да ги има на разположение в момента на приложение на първоначалната доза, за да се сведе до минимум всяко забавяне на реактивното лечение, ако се появи обрив въпреки профилактичното лечение. Ако се появят кожни реакции, трябва да се прилагат поддържащи грижи, локални кортикостероиди и локални и/или перорални антибиотици. При събития степен 3 или степен 2, които се понасят тежко, трябва да се прилагат също и системни антибиотици и перорални стероиди. Пациентите с тежък обрив с атипичен вид или разпространение или при липса на подобрение в рамките на 2 седмици трябва да се насочат незабавно към дерматолог. Дозата на Rybrevant трябва да се намали, приложението да се прекъсне или да се преустанови окончателно в зависимост от тежестта (вж. точка 4.2).

Съобщава се за токсична епидермална некролиза (TEN). Лечението с този лекарствен продукт трябва да се преустанови, ако се потвърди TEN.

Нарушения на очите

Нарушения на очите, включително кератит, са наблюдавани при пациенти, лекувани с амивантамаб (вж. точка 4.8). Пациентите с влошаване на очните симптоми трябва незабавно да се насочат към офталмолог, като те трябва да преустановят употребата на контактни лещи до оценка на симптомите. За промяна на дозата при нарушения на очите степен 3 или 4 вижте точка 4.2.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Този лекарствен продукт може да се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор. Това трябва да се вземе предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий (вж. точка 6.6).

Съдържание на полисорбат

Това лекарство съдържа 0,6 mg полисорбат 80 във всеки ml, които са еквивалентни на 4,2 mg за 7 ml флакон. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия. Като IgG1 моноклонално анти тяло е малко вероятно бъбречната екскреция и метаболизмът, медиран от чернодробните ензими да бъдат основни пътища на елиминиране на интактния амивантамаб. Поради това не се очаква вариациите в лекарство-метаболизиращите ензими да повлияят елиминирането на амивантамаб. Поради високия афинитет към уникален епитоп на EGFR и MET не се очаква амивантамаб да влияе на лекарство-метаболизиращите ензими.

Ваксини

Липсват клинични данни за ефикасността и безопасността на ваксинациите при пациенти, приемащи амивантамаб. Избягвайте приложението на живи или живи-атенюирани ваксини при пациенти, приемащи амивантамаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и в продължение на 3 месеца след спиране на лечението с амивантамаб.

Бременност

Липсват данни при хора за оценка на риска от употребата на амивантамаб по време на бременност. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни за получаване на информация относно риска, свързан с лекарството. Приложението на вещества, инхибиращи EGFR и MET, при бременни животни води до повишена честота на нарушение на ембриофетално развитие, ембрионална смъртност и аборт. Поради това, въз основа на механизма му на действие и находките при модели при животни, амивантамаб би могъл да причини фетално увреждане, когато се прилага на бременна жена. Амивантамаб не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не се счита, че ползата от лечението на жената надхвърля потенциалните рискове за плода. Ако пациентка забременее, докато получава този лекарствен продукт, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали амивантамаб се екскретира в кърмата. Известно е, че човешки IgG се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането, като скоро след това концентрациите намаляват. Не може да се изключи риск за кърмачето по време на този кратък период непосредствено след раждането, въпреки че вероятно IgG се разграждат в стомашно-чревния тракт и не се абсорбират. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с амивантамаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни относно ефекта на амивантамаб върху фертилитета при хора. Ефектите върху мъжкия и женския фертилитет не са оценявани при проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Rybrevalant може да повлияе в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Моля, вижте точка 4.8 (напр. замаяност, умора, зрително нарушение). Ако пациентите получат симптоми, свързани с лечението, включително нежелани реакции, свързани със зрението, които повлияват способността им да се концентрират и да реагират, препоръчва се те да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на ефекта.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В набора от данни за амивантамаб като монотерапия (N=380) най-честите нежелани реакции от всички степени са обрив (76%), реакции, свързани с инфузията (67%), токсичност на ноктите (47%), хипоалбуминемия (31%), оток (26%), умора (26%), стоматит (24%), гадене (23%) и запек (23%). Сериозните нежелани реакции включват ИББ (1,3%), IRRs (1,1%) и обрив (1,1%). Три процента от пациентите преустановяват приложението на Rybrevalant поради нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението, са IRRs (1,1%), ИББ (0,5%) и токсичност на ноктите (0,5%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 7 са обобщени нежеланите лекарствени реакции, които възникват при пациентите, получаващи амивантамаб като монотерапия.

Данните отразяват експозицията на амивантамаб при 380 пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белите дробове след неуспех на химиотерапия на базата на платина. Пациентите получават амивантамаб 1 050 mg (при пациенти < 80 kg) или 1 400 mg (при пациенти ≥ 80 kg). Медианата на експозиция на амивантамаб е 4,1 месеца (диапазон: 0,0 до 39,7 месеца).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу по категория по честота. Категориите по честота са определени както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 7: Нежелани реакции при пациенти, получаващи амивантамаб като монотерапия

Системо-органен клас Нежелана реакция	Категория по честота	Всички степени (%)	Степен 3-4 (%)
Нарушения на метаболизма и храненето			
Хипоалбуминемия* (вж. точка 5.1)	Много чести	31	2 [†]
Намален апетит		16	0,5 [†]
Хипокалциемия		10	0,3 [†]
Хипокалиемия	Чести	9	2
Хипомагнезиемия		8	0
Нарушения на нервната система			
замаяност*	Много чести	13	0,3 [†]
Нарушения на очите			
Зрително нарушение*	Чести	3	0
Растеж на миглите*		1	0
Други нарушения на очите*		6	0
Кератит	Нечести	0,5	0
Увеит		0,3	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Интерстициална белодробна болест*	Чести	3	0,5 [†]
Стомашно-чревни нарушения			
Диария	Много чести	11	2 [†]
Стоматит*		24	0,5 [†]
Гадене		23	0,5 [†]
Запек		23	0
Повръщане		12	0,5 [†]
Коремна болка*	Чести	9	0,8 [†]
Хемороиди		3,7	0
Хепатобилиарни нарушения			
Повишена аланин аминотрансфераза	Много чести	15	2
Повишена аспартат аминотрансфераза		13	1
Повишена алкална фосфатаза в кръвта		12	0,5 [†]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Обрив*	Много чести	76	3 [†]
Токсичност за ноктите*		47	2 [†]
Суха кожа*		19	0
Сърбеж		18	0
Кожна язва	Нечести	0,8	0
Токсична епидермална некролиза		0,3	0,3 [†]

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Миалгия	Много чести	11	0,3 [†]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Оток*	Много чести	26	0,8 [†]
Умора*		26	0,8 [†]
Пирексия		11	0
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Реакция, свързана с инфузията	Много чести	67	2

* Групирани термини

† Само събития степен 3

Резюме на профила на безопасност

В набора от данни за амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед (N=301) най-честите нежелани реакции от всички степени са обрив (83%), неутропения (57%), токсичност за ноктите (53%), реакции, свързани с инфузията (IRR) (51%), умора (43%), стоматит (39%), гадене (43%), тромбоцитопения (40%), запек (40%), оток (40%), намален апетит (33%), хипоалбуминемия (32%), повишена аланин аминотрансфераза (26%), повишена аспартат аминотрансфераза (23%), повръщане (22%) и хипокалиемия (20%). Сериозните нежелани реакции включват обрив (2,7%), венозна тромбоемболия (2,3%), тромбоцитопения (2,3) и ИББ (2,02,6%). Осем процента от пациентите са прекратили приема на Rybrevant поради нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението, са IRR (2,7%), обрив (2,3%), ИББ (2,3%) и токсичност за ноктите (1,0%).

В таблица 8 са обобщава нежеланите лекарствени реакции, настъпили при пациенти, получаващи амивантамаб в комбинация с химиотерапия.

Данните отразяват експозицията на амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед при 301 пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен рак на белите дробове. Пациентите са получавали амивантамаб 1 400 mg (за пациенти < 80 kg) или 1 750 mg (за пациенти ≥ 80 kg) седмично в продължение на 4 седмици. От седмица 7 нататък, пациентите са получавали амивантамаб 1 750 mg (за пациенти < 80 kg) или 2 100 mg (за пациенти ≥ 80 kg) на всеки 3 седмици. Средната експозиция на амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед е 7,7 месеца (диапазон: 0,0 до 28,1 месеца).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания, са изброени по-долу по категория по честотата. Категориите по честота се определят както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); и с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 8: Нежелани реакции при пациенти, получаващи амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед

Компанија с карбоплатин и пеметрексед			
Системо-органен клас Нежелана реакција	Категорија по честота	Всички степените (%)	Степен 3-4 (%)
Нарушения на крвта и лимфната система			
Неутропения	Много чести	57	39
Тромбоцитопения		40	12
Нарушения на метаболизма и храненето			
Намален апетит	Много чести	33	1,3
Хипоалбуминемия*		32	3,7
Хипокалиемия		20	6,6
Хипомагниезиemia		13	1,3
Хипокалциемия		12	1,0

Нарушения на нервната система			
Замаяност*	Чести	10	0,3
Съдови нарушения			
Венозна тромбоемболия*	Много чести	14	3,0
Нарушения на очите			
Други нарушения на очите*	Чести	7,3	0
Зрително нарушение*		3,0	0
Растеж на миглите	Нечести	0,3	0
Кератит		0,3	0
Увеит		0,3	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Интерстициална белодробна болест*	Чести	2,3	1,7
Стомашно-чревни нарушения			
Гадене	Много чести	43	1,0
Запек		40	0,3
Стоматит*		39	3,0
Повръщане		22	2,0
Диария		19	2,3
Коремна болка*	Чести	11	0,3
Хемороиди		9,3	0,7
Хепатобилиарни нарушения			
Повишена аланин аминотрансфераза	Много чести	26	4,3
Повишена аспартат аминотрансфераза		23	0,7
Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Чести	10	0,3
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Обрив*	Много чести	83	14
Токсичност за ноктите*		53	4,3
Суха кожа*		16	0
Сърбеж		10	0
Кожна язва	Чести	3,7	0,7
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Миалгия	Чести	5,0	0,7
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора*	Много чести	43	4,7
Оток*		40	1,3
Пирексия		14	0
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Реакция, свързана с инфузията	Много чести	51	3,0

* Групиран термини

Обобщение на профила на безопасност

В данните за амивантамаб в комбинация с лазертиниб (N=421) най-честите нежелани реакции във всички степени са обрив (89%), токсичност за ноктите (71%), реакции, свързани с инфузията (63%), хипоалбуминемия (48%), хепатотоксичност (47%), оток (47%), стоматит (43%), венозен тромбоемболизъм (37%), парестезия (лазертиниб) (34%), умора (32%), диария (29%), запек (29%), суха кожа (26%), сърбеж (24%), намален апетит (24%), хипокалциемия (21%), гадене (21%) и други очни нарушения (21%). Най-честите сериозни нежелани реакции включват венозен тромбоемболизъм (11%), пневмония (4,0%), обрив (3,1%), ИББ/пневмонит (2,9%), хепатотоксичност (2,4%), COVID 19 (2,4%) и РСИ и плеврален излив (2,1%). Двадесет и три процента от пациентите са преустановили лечението с Rybrevant поради нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението с Rybrevant, са обрив (5,5%), реакции, свързани с инфузията (4,5%), токсичност за ноктите (3,6%), ИББ (2,9%) и ВТЕ (2,9%).

В таблица 9 са обобщени нежеланите лекарствени реакции, възникнали при пациенти, получаващи амивантамаб в комбинация с лазертиниб.

Данните отразяват експозицията на амивантамаб в комбинация с лазертиниб при 421 пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД. Пациентите са получавали амивантамаб 1050 mg (за пациенти с тегло < 80 kg) или 1400 mg (за пациенти с тегло ≥ 80 kg) веднъж седмично в продължение на 4 седмици, а след това на всеки 2 седмици. Медианата на експозицията на проучваното лечение в групата с комбинация на амивантамаб и лазертиниб е 18,5 месеца (диапазон: 0,2 до 31,4 месеца).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу по категории по честота. Категориите по честота са определени както следва: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 9: Нежелани реакции на амивантамаб при пациенти, получаващи амивантамаб в комбинация с лазертиниб

Системо-органен клас Нежелана реакция	Категория по честота	Всяка степен (%)	Степен 3-4 (%)
Нарушения на метаболизма и храненето			
Хипоалбуминемия*	Много чести	48	5
Намален апетит		24	1,0
Хипокалциемия		21	2,1
Хипокалиемия		14	3,1
Хипомагнезиемия	Чести	5,0	0
Нарушения на нервната система			
Парестезии*‡	Много чести	34	1,7
Замаяност*		13	0
Съдови нарушения			
Венозна тромбоемболия*	Много чести	37	11
Нарушения на очите			
Други очни нарушения*	Много чести	21	0,5
Зрително увреждане*	Чести	4,5	0
Кератит		2,6	0,5
Растеж на миглите*		1,9	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Интерстициална белодробна болест/пневмонит*	Чести	3,1	1,2
Стомашно-чревни нарушения			
Стоматит*	Много чести	43	2,4
Диария		29	2,1
Запек		29	0
Гадене		21	1,2
Повръщане		12	0,5
Коремна болка*		11	0
Хемороиди	Чести	10	0,2
Хепатобилиарни нарушения			
Хепатотоксичност†	Много чести	47	9
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Обрив*	Много чести	89	27
Токсичност за ноктите*		71	11
Суха кожа*		26	1,0
Сърбеж		24	0,5

Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	Чести	6	0,2
Кожна язва		5	0,7
Уртикария		1,2	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Мускулни спазми	Много чести	17	0,5
Миалгия		13	0,7
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Оток*	Много чести	47	2,9
Умора*		32	3,8
Пирексия		12	0
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Реакция, свързана с инфузията	Много чести	63	6

* Групиран термин

† Оценена като НЛР само за лазертиниб.

‡ Най-честите събития включват повишена ALT (36%), повишена AST (29%) и повишена алкална фосфатаза в кръвта (12%).

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

При пациенти, лекувани с монотерапия с амивантамаб, реакции, свързани с инфузията, възникват при 67% от пациентите. Деветдесет и осем процента от IRRs са степен 1-2. Деветдесет и девет процента от IRRs възникват при първата инфузия с медиана на времето до поява 60 минути, като повечето настъпват в рамките на 2 часа от началото на инфузията. Най-честите признаци и симптоми включват студени тръпки, диспнея, гадене, зачервяване на кожата, дискомфорт в гърдите и повръщане (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани с амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед, реакции, свързани с инфузията, възникват при 50% от пациентите. Над 94% от IRRs са степен 1-2. По-голяма част от IRRs възникват при първата инфузия с медиана на времето до поява 60 минути (диапазон 0-7 часа), като повечето настъпват в рамките на 2 часа от началото на инфузията. Понякога IRR може да възникне при повторно започване на амивантамаб след продължително прекъсване на приложението за повече от 6 седмици.

При пациенти, лекувани с амивантамаб в комбинация с лазертиниб, реакции, свързани с инфузията, възникват при 63% от пациентите. Деветдесет и четири процента от IRRs са степен 1-2. По-голямата част от IRRs настъпват по време на първата инфузия с медиана на времето до появата 1 час, като повечето от тях възникват в рамките на 2 часа от началото на инфузията. Най-честите признаци и симптоми включват студени тръпки, диспнея, гадене, зачервяване, дискомфорт в гръдния кош и повръщане (вж. точка 4.4). Понякога IRRs може да се появят при повторно прилагане на амивантамаб след продължително прекъсване на приложението за повече от 6 седмици.

В открито, многоцентрово проучване фаза 2 при пациенти с НДРБД, на пациентите е прилаган 8 mg дексаметазон перорално, два пъти дневно и в двата дни преди първата инфузия на Rybrevant, и 8 mg перорално, 60 минути преди инфузията в деня на първата инфузия (общо 5 дози), в допълнение към интравенозен дексаметазон. Добавянето на перорален дексаметазон е довело до намаляване на IRR до 22,5% без IRR степен ≥ 3 в деня на началната инфузия (вж. точка 4.2).

Интерстициална белодробна болест

Интерстициална белодробна болест или ИББ-подобни нежелани реакции се съобщават при употребата на амивантамаб, както на други инхибитори на EGFR. Интерстициална белодробна болест или пневмонит се съобщават при 2,6% от пациентите, лекувани амивантамаб като монотерапия, при 2,3% от пациентите, лекувани с амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед и при 3,1% от пациентите, лекувани с амивантамаб в комбинация с лазертиниб,

включително 1 (0,2%) случай с летален изход. Пациенти с анамнеза за ИББ, лекарство-индуцирана ИББ, радиационен пневмонит, който налага лечение със стероиди, или данни за клинично активна ИББ са изключвани от клиничното проучване (вж. точка 4.4).

Венозни тромбоемболични (ВТЕ) събития при съпътстваща употреба с лазертиниб

Когато Rybrevant се използва в комбинация с лазертиниб, събития на ВТЕ, включващи дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), се съобщават при 37% от 421 пациенти, получаващи Rybrevant в комбинация с лазертиниб. Повечето случаи са степен 1 или 2, като събития степен 3-4 възникват при 11%, а смърт при 0,5% от пациентите, получаващи лазертиниб в комбинация с амивантамаб. За информация относно профилактичното приложение на антикоагуланти и лечението на събитията с ВТЕ вижте точки 4.2 и 4.4. При пациентите, получаващи Rybrevant в комбинация с лазертиниб, медианата на времето до първата поява на събитие с ВТЕ е 84 дни. Събитията с ВТЕ довеждат до преустановяване на лечението с Rybrevant при 2,9% от пациентите.

Реакции на кожата и ноктите

Обрив (включително акнеиформен дерматит), сърбеж и суха кожа възникват при 76% от пациентите, лекувани с амивантамаб като монотерапия. Повечето случаи са степен 1 или 2, като събития с обрив степен 3 възникват при 3% от пациентите. Обрив, водещ до преустановяване на амивантамаб, възниква при 0,3% от пациентите. Обрив обикновено се развива в рамките на първите 4 седмици от терапията с медиана на времето до поява 14 дни. При пациенти, лекувани с амивантамаб, възниква токсичност на ноктите. Повечето събития са степен 1 или 2, като токсичност на ноктите степен 3 настъпва при 1,8% от пациентите.

Обрив (включително акнеиформен дерматит) възниква при 83% от пациентите, лекувани с амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед. Повечето от случаите са степен 1 или 2, като обрив степен 3 се наблюдава при 14% от пациентите. Обрив, довел до преустановяване на лечението с амивантамаб, възниква при 2,3% от пациентите. Обикновено обривът се появява през първите 4 седмици от терапията, като медианата на времето до появата му е 14 дни. Токсичност за ноктите настъпва при пациенти, лекувани с амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед. Повечето събития са степен 1 или 2, като токсичност за ноктите степен 3 възниква при 4,3% от пациентите (вж. точка 4.4).

Обрив (включително акнеиформен дерматит) се появява при 89% от пациентите, лекувани с амивантамаб в комбинация с лазертиниб. Повечето случаи са степен 1 или 2, като при 27% от пациентите възникват събития степен 3. Обрив, водещ до прекратяване на лечението с амивантамаб, възниква при 5,5% от пациентите. Обикновено обривът се появява през първите 4 седмици от терапията, като медианата на времето до появата му е 14 дни. Токсичност за ноктите възниква при пациенти, лекувани с амивантамаб в комбинация с лазертиниб. Повечето събития са степен 1 или 2, като токсичност за ноктите степен 3 се наблюдава при 11% от пациентите (вж. точка 4.4).

Проведено е проучване фаза 2 при пациенти, лекувани с Rybrevant в комбинация с лазертиниб, за да се оцени употребата на профилактична терапия с перорален антибиотик, локален антибиотик за скалпа, овлажняващ крем за лицето и цялото тяло (с изключение на скалпа) и антисептик за ръцете и краката (вж. точки 4.2 и 4.4). Установено е намаление на честотата на дерматологични нежелани събития степен ≥ 2 през първите 12 седмици от лечението в сравнение със стандартното дерматологично лечение, използвано в клиничната практика (38,6% спрямо 76,5%, $p < 0,0001$). Освен това е наблюдавано намаление на нежеланите събития степен ≥ 2 , засягащи скалпа, през първите 12 седмици от лечението (8,6% спрямо 29,4%), както и по-ниска честота на намаляване на дозата (7,1% спрямо 19,1%), прекъсвания (15,7% спрямо 33,8%) и преустановяване на лечението (1,4% спрямо 4,4%) поради дерматологични нежелани събития.

Нарушения на очите

Нарушения на очите, включително кератит (0,5%), възникват при 9% от пациентите, лекувани с амивантамаб като монотерапия. Други съобщавани нежелани реакции включват растеж на миглите, зрително нарушение и други нарушения на очите. Всички събития са степен 1-2.

Нарушения на очите, включително кератит (0,3%), възникват при 11% от пациентите, лекувани с амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед. Другите съобщени нежелани реакции включват растеж на миглите, зрително увреждане, увеит и други очни нарушения. Всички събития са степен 1-2 (вж. точка 4.4).

Очни нарушения, включително кератит (2,6%), възникват при пациентите, лекувани с амивантамаб в комбинация с лазертиниб. Други съобщавани нежелани реакции включват растеж на миглите, зрително увреждане и други очни нарушения. Повечето събития са степен 1-2 (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Има ограничени клинични данни за амивантамаб при пациенти на възраст 75 или повече години (вж. точка 5.1). Като цяло не се наблюдават разлики в безопасността между пациентите на възраст ≥ 65 години и пациентите < 65 години.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. В клинични проучвания при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД, лекувани с амивантамаб, 4 от 1862 (0,2 %) участника, лекувани с Rybrevant и подходящи за оценка за наличие на антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA), са положителни за възникнали при лечението анти-амивантамаб антитела. Липсват данни за промени във фармакокинетиката, ефикасността или профила на безопасност поради анти-амивантамаб антитела.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Максималната поносима доза не е определена в клинично проучване, в което пациентите са получавали до 2 100 mg, приложени интравенозно. Няма известен специфичен антидот при предозиране на амивантамаб. В случай на предозиране лечението с Rybrevant трябва да се спре, пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани събития и незабавно да се започнат подходящи общи поддържащи мерки до намаляване или отзвучаване на клиничната токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Моноклонални антитела и антицяло-лекарствени конюгати, АТС код: L01FX18

Механизъм на действие

Амивантамаб е изцяло човешко IgG1-базирано EGFR-MET биспецифично антитяло с ниско съдържание на фукоза, с активност за насочване на имунните клетки да таргетира тумори с активиращи мутации на EGFR, като делеции в екзон 19, L858R субституции в екзон 21 и инсерционни мутации в екзон 20. Амивантамаб се свързва с екстрацелуларните домейни на EGFR и MET.

Амивантамаб прекъсва сигнализиращите функции на EGFR и MET чрез блокиране на свързването на лиганда и чрез увеличаване на разграждането на EGFR и MET, като по този начин предотвратява нарастването на тумора и прогресията. Наличието на EGFR и MET на повърхността на туморните клетки също дава възможност за таргетирането на тези клетки за разрушаване от имунните ефекторни клетки, като напр. естествените клетки-убийци и макрофагите, съответно чрез механизмите на антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC) и трогоцитоза.

Фармакодинамични ефекти

Албумин

Амивантамаб намалява серумната концентрация на албумина, фармакодинамичен ефект на инхибирането на MET, обикновено през първите 8 седмици (вж. точка 4.8); след това, концентрацията на албумина се стабилизира през останалата част от лечението с амивантамаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Нелекуван преди това НДРБД с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21 (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) е рандомизирано, открито, активно-контролирано, многоцентрово проучване фаза 3, оценяващо ефикасността и безопасността на Rybrevant в комбинация с лазертиниб в сравнение с монотерапия с озимертиниб при първа линия на лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД с мутации в EGFR, неподдаващ се на куративно лечение. Необходимо е пробите на пациентите да имат една от двете чести EGFR мутации (делеция в екзон 19 или субституционна мутация L858R в екзон 21), установени чрез локално изследване. Пробите от туморна тъкан (94%) и/или плазма (6%) на всички пациенти са изследвани локално, за да се определи статусът на мутация на EGFR - делеция в екзон 19 и/или субституционна мутация L858R в екзон 21, като при 65% от пациентите е използвана полимеразна верижна реакция (PCR), а при 35% - секвениране от следващо поколение (NGS).

Общо 1074 пациенти са рандомизирани (2:2:1) за получаване на Rybrevant в комбинация с лазертиниб, монотерапия с озимертиниб или монотерапия с лазертиниб до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Rybrevant е прилаган интравенозно в доза 1050 mg (при пациенти с тегло < 80 kg) или 1400 mg (при пациенти с тегло ≥ 80 kg) веднъж седмично в продължение на 4 седмици, а след това на всеки 2 седмици, като се започне от седмица 5. Лазертиниб е прилаган перорално в доза 240 mg веднъж дневно. Озимертиниб е прилаган в доза 80 mg перорално веднъж дневно. Рандомизирането е стратифицирано по типа мутация на EGFR (делеция в екзон 19 или субституционна мутация L858R в екзон 21), по раса (от азиатски или не от азиатски произход) и по анамнеза за мозъчни метастази (да или не).

Исходните демографски данни и характеристиките на заболяването са балансирани в рамената на лечение. Медианата на възрастта е 63 години (диапазон: 25-88 години), като 45% от пациентите са на възраст ≥ 65 години, 62% са жени, 59% са от азиатски произход, а 38% са от бялата раса. Исходният функционален статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) е 0 (34%) или 1 (66%); 69% никога не са пушили; 41% имат предходни мозъчни метастази и 90% имат рак в IV стадий при първоначалната диагноза. Що се отнася до статуса на мутациите в EGFR, 60% са с делеции в екзон 19, а 40% - със субституционни мутации L858R в екзон 21.

Rybrevant в комбинация с лазертиниб показва статистически значимо подобрение на преживяемостта без прогресия (PFS) според оценката на BICR.

Окончателният анализ на OS показва статистически значимо подобрене на OS за Rybrevant в комбинация с лазертиниб в сравнение с озимертиниб (вж. Таблица 10 и Фигура 2).

Таблица 10: Резултати за ефикасност в MARIPOSA

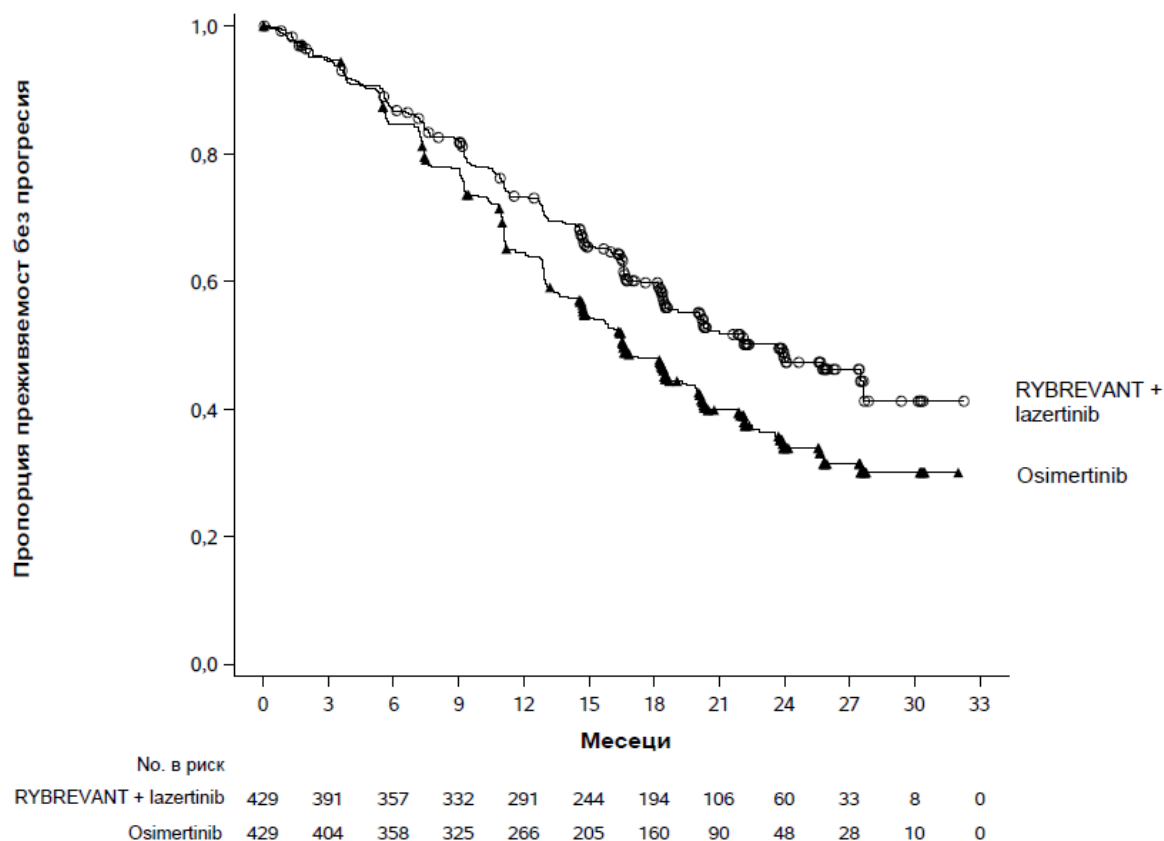
	Lazcluze + амивантамаб (N=429)	Озимертиниб (N=429)
Преживяемост без прогресия (PFS) ^a		
Брой събития	192 (45%)	252 (59%)
Медиана, месеци (95% CI)	23,7 (19,1; 27.7)	16,6 (14,8; 18,5)
Коефициент на риска (95% CI); p-стойност	0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002	
Обща преживяемост (OS)		
Брой събития	173 (40%)	217 (51%)
Медиана, месеци (95% CI)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
Коефициент на риска (95% CI); p-стойност	0,75 (0,61; 0,92); p=0,0048	
Честота на обективен отговор (ORR) ^{a,б}		
ORR % (95% CI)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Продължителност на отговора (DOR) ^{a,б}		
Медиана, месеци (95% CI)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = заслепен независим централен преглед; CI = доверителен интервал; NE = не може да се оцени.
 Резултатите за PFS са с дата на заключване на данните 11 август 2023 г. с медиана на проследяване 22,0 месеца.
 Резултатите за ORR и DOR са с дата на заключване на данните 13 май 2024 г. с медиана на проследяване 31,3 месеца. Резултатите за OS са с дата на заключване на данните 4 декември 2024 г. с медиана на проследяване 37,8 месеца.

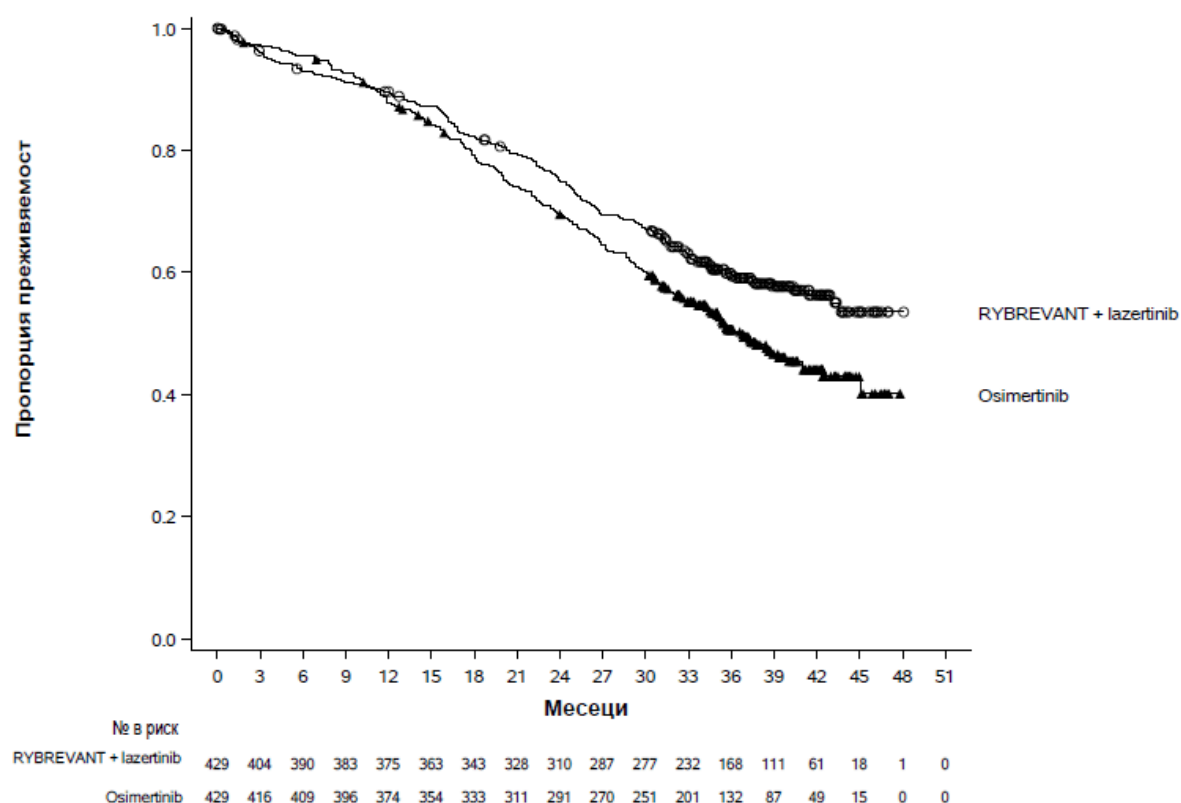
^a BICR според RECIST v1.1.

^б Въз основа на потвърдени респондери.

Фигура 1: Крива на PFS по Kaplan-Meier при нелекувани преди това пациенти с НДРБД според оценка на BICR



Фигура 2: Крива на OS по Kaplan-Meier при нелекувани преди това пациенти с НДРБД



Вътречерепните ORR и DOR, оценени чрез BICR са предварително уточнени крайни точки в MARIPOSA. В подгрупата пациенти с вътречерепни лезии на изходно ниво комбинацията на Rybrevant и лазертиниб показва сходна с контролата вътречерепна ORR. Съгласно протокола на всички пациенти в MARIPOSA са направени серийни изследвания с ЯМР на мозъка за оценка на вътречерепния отговор и продължителността. Резултатите са обобщени в Таблица 11.

Таблица 11: Вътречерепна ORR и DOR според оценка на BICR при участници с вътречерепни лезии на изходно ниво - MARIPOSA

	Rybrevant + лазертиниб (N=180)	Озимертиниб (N=186)
Оценка на отговора при вътречерепен тумор		
Вътречерепна ORR (CR+PR), % (95% CI)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Пълен отговор	64%	59%
Вътречерепна DOR		
Брой респондери	140	144
Медиана, месеци (95% CI)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

CI = доверителен интервал;

NE = не може да се оцени

Резултатите за вътречерепните ORR и DOR са с дата на заключение на данните 4 декември 2024 г. с медиана на проследяване 37,8 месеца.

Лекуван преди това НДРБД с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21 (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 е рандомизирано (2:2:1) открито, многоцентрово проучване фаза 3 при пациенти с локално напреднал или метастатичен НДКБК с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21 (тестването за мутации е можело да бъде извършено по време на или след диагностицирането на локално напредналото или

метастатично заболяване. Не е било необходимо да се повтаря изследването при включване в проучването щом като мутационния статус на EGFR е установен преди това) след неуспех на предходна терапия, включваща трето поколение тирозинкиназен инхибитор (ТКИ) на EGFR. В проучването са рандомизирани общо 657 пациенти, от които 263 са получавали карбоплатин и пеметрексед (CP), а 131 са получавали Rybrevant в комбинация с карбоплатин и пеметрексед (Rybrevant CP). Освен това 263 пациенти са рандомизирани да получават Rybrevant в комбинация с лазертиниб, карбоплатин и пеметрексед в отделно рамо на проучването. Rybrevant е прилаган интравенозно при доза 1 400 mg (при пациенти с тегло < 80 kg) или 1 750 mg (при пациенти с тегло ≥ 80 kg) веднъж седмично в продължение на 4 седмици, а след това на всеки 3 седмици при доза 1 750 mg (при пациенти с тегло < 80 kg) или 2 100 mg (при пациенти с тегло ≥ 80 kg), като се започне от Седмица 7 до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Карбоплатин е прилаган интравенозно с площ под кривата концентрация-време 5 mg/ml на минута (AUC 5) веднъж на всеки 3 седмици в продължение на до 12 седмици. Пеметрексед е прилаган интравенозно при доза 500 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пациентите са стратифицирани според линията на терапия с озимертиниб (първа или втора линия), предшестващи мозъчни метастази (да или не) и азиатска раса (да или не).

При 394 пациенти, рандомизирани в рамото на Rybrevant CP или рамото на CP, медианата на възрастта е 62 (диапазон: 31-85) години, като 38% от пациентите са на възраст ≥ 65 години, 60% са от женски пол, 48% са от азиатски произход, а 46% са от европейската раса. Изходният функционален статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) е 0 (40%) или 1 (60%), 66% никога не са пушили, 45% имат анамнеза за мозъчни метастази, а 92% имат рак в IV стадий при първоначалното диагностициране.

Rybrevant в комбинация с карбоплатин и пеметрексед показва статистически значимо подобрене на преживяемостта без прогресия (PFS) в сравнение с карбоплатин и пеметрексед, с HR 0,48 (95% CI: 0,36; 0,64; p<0,0001), По време на втория междинен анализ на OS при медиана на проследяване приблизително 18,6 месеца за Rybrevant CP и приблизително 17,8 месеца за CP, OS HR е 0,73 (95% CI: 0,54; 0,99; p=0,0386). Това не е статистически значимо (тествано при предварително определено ниво на значимост 0,0142).

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 12.

Таблица 12: Резултати за ефикасност в MARIPOSA-2

	Rybre va nt+ карбоплатин+ пеметрексед (N=131)	карбоплатин+ пеметрексед (N=263)
Преживяемост без прогресия (PFS) ^a		
Брой събития (%)	74 (57)	171 (65)
Медиана, месеци (95% CI)	6,3 (5,6; 8,4)	4,2 (4,0; 4,4)
HR (95% CI); p-стойност	0,48 (0,36; 0,64); p<0,0001	
Обща преживяемост (OS)		
Брой събития (%)	65 (50)	143 (54)
Медиана, месеци (95% CI)	17,7 (16,0; 22,4)	15,3 (13,7; 16,8)
HR (95% CI); p-стойност ^b	0,73 (0,54; 0,99); p=0,0386	
Честота на обективен отговор ^a		
ORR, % (95% CI)	64% (55%; 72%)	36% (30%; 42%)
Съотношение на шансовете (95% CI); p-стойност	3,10 (2,00; 4,80); p<0,0001	
Продължителност на отговора (DOR) ^a		
Медиана (95% CI), месеци	6,90 (5,52; NE)	5,55 (4,17; 9,56)
Пациенти с DOR > 6 месеца	31,9%	20,0%

CI = доверителен интервал

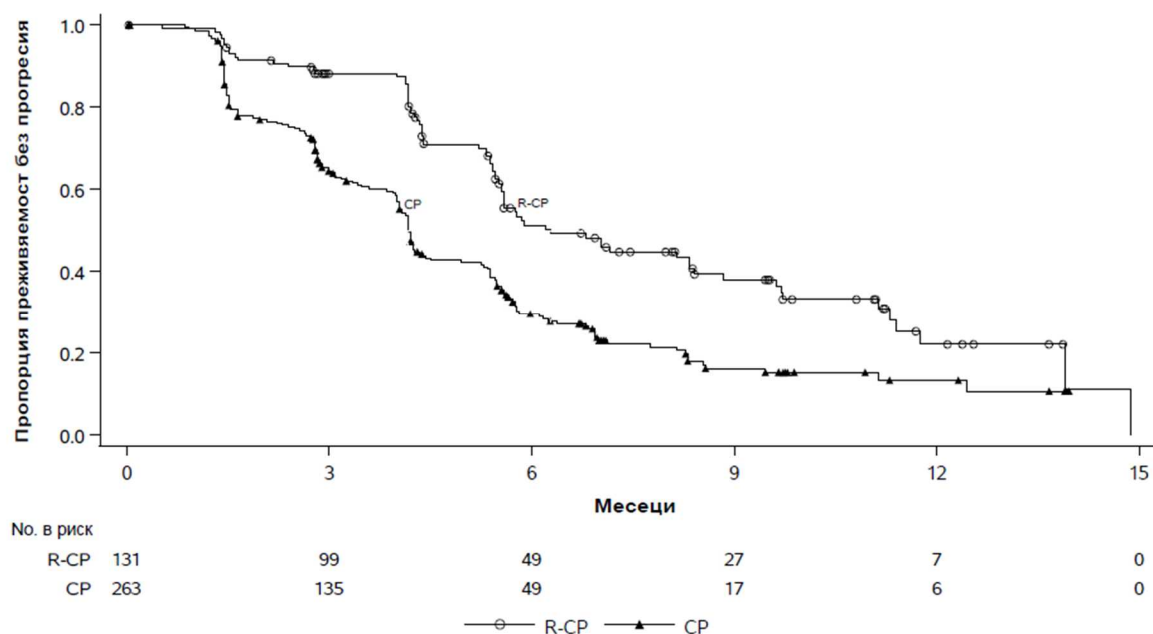
NE = не може да се оцени

Резултатите за PFS, DOR и ORR са от дата на заключване на данните 10 юли 2023 г., когато е извършено тестване на хипотезата и окончателен анализ на тези крайни точки. Резултатите за OS са от дата на заключване на данните 26 април 2024 г. от втория междинен анализ на OS.

^a Оценена от BICR

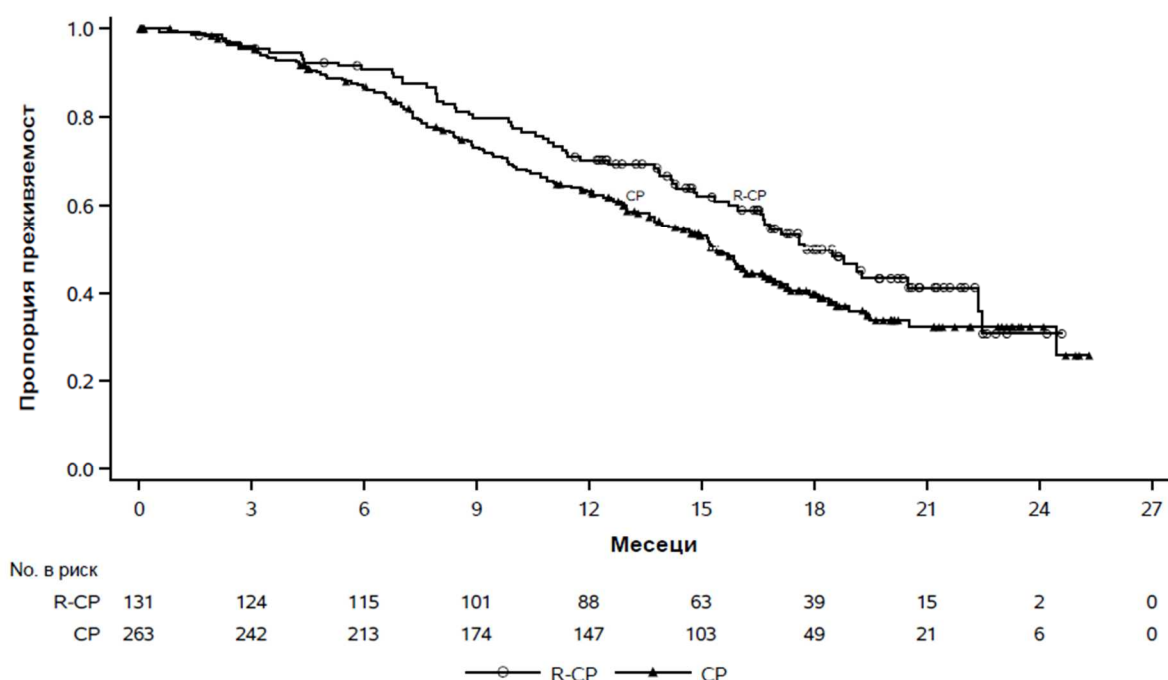
^b p-стойността се сравнява с двустранно ниво на значимост 0,0142. Следователно резултатите за OS не са значими от втория междинен анализ.

Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier на PFS при лекувани преди това пациенти с НДРБД според оценката на BICR



Ползата по отношение на PFS от Rybrevant CP в сравнение с CP съответства във всички предварително определени анализирани подгрупи, включително по етническа принадлежност, възраст, пол, анамнеза за тютюнопушене и статус на метастазите в ЦНС при включване в проучването.

Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier на OS при лекувани преди това пациенти с НДРБД



Данни за ефикасност при вътречерепни метастази

Пациентите с безсимптомни или лекувани преди това и стабилни вътречерепни метастази са били подходящи за рандомизиране в MARIPOSA 2.

Лечението с Rybrevent CP е свързано с числено увеличение на ORR вътречерепно (23,3% за Rybrevent CP спрямо 16,7% за CP, съотношение на шансовете 1,52; 95% CI (0,51; 4,50) и DOR вътречерепно (13,3 месеца; 95% CI (1,4; NE) в рамото на Rybrevent CP спрямо 2,2 месеца; 95% CI (1,4; NE) в рамото на CP). Медианата на проследяване за Rybrevent CP е приблизително 18,6 месеца.

Нелекуван преди това недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с инсерционни мутации в екзон 20 (PAPILLON)

PAPILLON е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване фаза 3, сравняващо лечението с Rybrevent в комбинация с карбоплатин и пеметрексед със самостоятелно приложена химиотерапия (карбоплатин и пеметрексед) при пациенти с нелекуван преди това, локално авансирал или метастатичен НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR. Локално са изследвани проби от туморна тъкан (92,2%) и/или плазма (7,8%) от всички 308 пациента, за да се определи статусът на инсерционната мутация в екзон 20 на EGFR, като при 55,5% от пациентите е използвано секвениране от следващо поколение (NGS) и/или полимеразна верижна реакция (PCR) при 44,5% от пациентите. Извършено е и централно изследване с помощта на тъканен тест AmoyDx® LC10, таргетен тест Thermo Fisher Oncomine Dx и плазмен тест Guardant 360® CDx.

Пациентите с мозъчни метастази по време на скрининга са били подходящи за участие само след като са били дефинитивно лекувани, клинично стабилни, асимптоматични и са спрели лечението с кортикостероиди за най-малко 2 седмици преди рандомизацията.

Rybrevent се прилага интравенозно при доза 1 400 mg (при пациенти с тегло < 80 kg) или 1 750 mg (при пациенти с тегло ≥ 80 kg) веднъж седмично в продължение на 4 седмици, след което на всеки 3 седмици при доза 1 750 mg (при пациенти с тегло < 80 kg) или 2 100 mg (при пациенти с тегло ≥ 80 kg), като се започва в Седмица 7, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Карбоплатин се прилага интравенозно при площ под кривата концентрация-време 5 mg/ml на минута (AUC 5) веднъж на всеки 3 седмици, в продължение на

до 12 седмици. Пеметрексед се прилага интравенозно при доза 500 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Рандомизацията е стратифицирана според функционалния статус по ECOG (0 или 1) и предходни мозъчни метастази (да или не). На пациентите, рандомизирани в рамото с карбоплатин и пеметрексед, при които е потвърдена прогресия на заболяването, е разрешено да преминат към монотерапия с Rybrevant.

Общо 308 пациенти са рандомизирани (1:1) да приемат Rybrevant в комбинация с карбоплатин и пеметрексед (N=153) или карбоплатин и пеметрексед (N=155). Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 27 до 92 години), като 39% от участниците са на възраст ≥ 65 години; 58% са жени; 61% са от монголоидната, а 36% – от европейската раса. Изходният функционален статус по Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) е 0 (35%) или 1 (64%); 58% никога не са били пушачи; 23% имат анамнеза за мозъчни метастази, а 84% имат рак в IV стадий при първоначалната диагноза.

Първичната крайна точка за PAPILLON е преживяемостта без прогресия (progression-free survival, PFS), както е оценено чрез BICR. Медиана на проследяване е 14,9 месеца (диапазон: 0,3 до 27,0).

Резултатите от оценката за ефикасност са обобщени в Таблица 13.

Таблица 13: Резултати от оценката за ефикасност в PAPILLON

	Rybrevant + карбоплатин+ пеметрексед (N=153)	карбоплатин+ пеметрексед (N=155)
Преживяемост без прогресия (PFS) ^a		
Брой събития	84 (55%)	132 (85%)
Медиана, месеци (95% CI)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (95% CI); p-стойност	0,395 (0,29; 0,52); p<0,0001	
Процент на обективен отговор ^{a, b}		
ORR, % (95% CI)	73% (65%, 80%)	47% (39%, 56%)
Съотношение на шансовете (95% CI); p-стойност	3,0 (1,8; 4,8); p<0,0001	
Пълен отговор	3,9%	0,7%
Частичен отговор	69%	47%
Обща преживяемост (OS) ^c		
Брой събития	40	52
Медиана на OS, месеци (95% CI)	NE (28,3; NE)	28,6 (24,4; NE)
HR (95% CI); p-стойност	0,756 (0,50; 1,14); p=0,1825	

CI = доверителен интервал

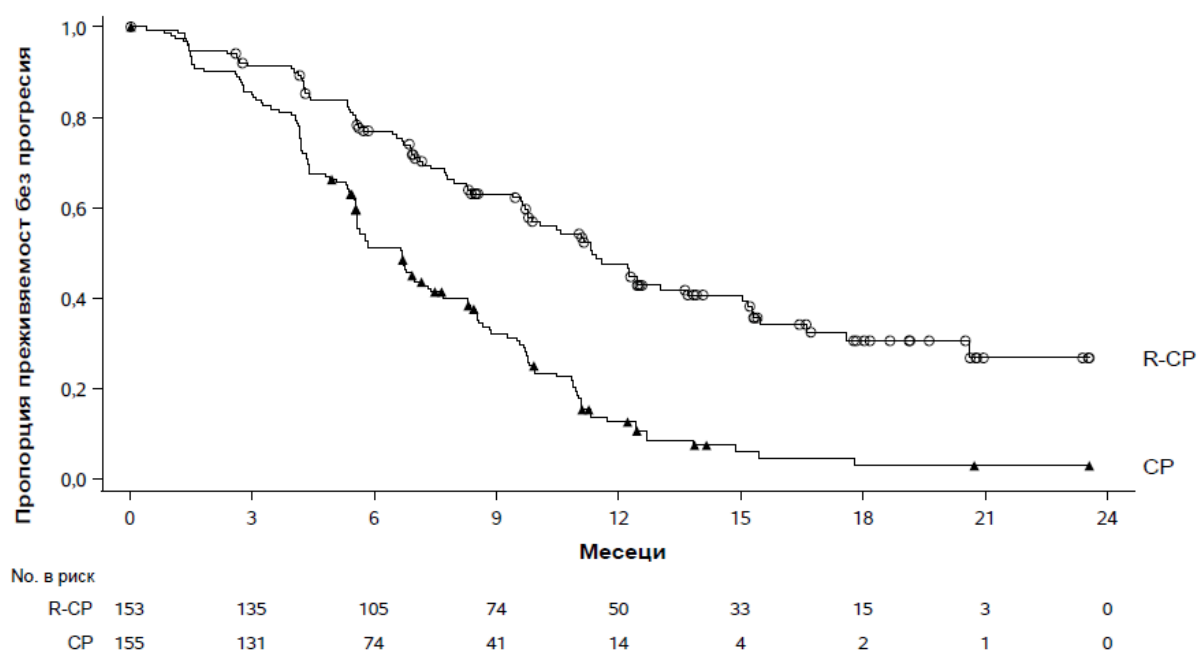
NE = не подлежи на оценка

^a Заслепен независим централен преглед според RECIST v1.1

^b Въз основа на изчисление по Kaplan-Meier.

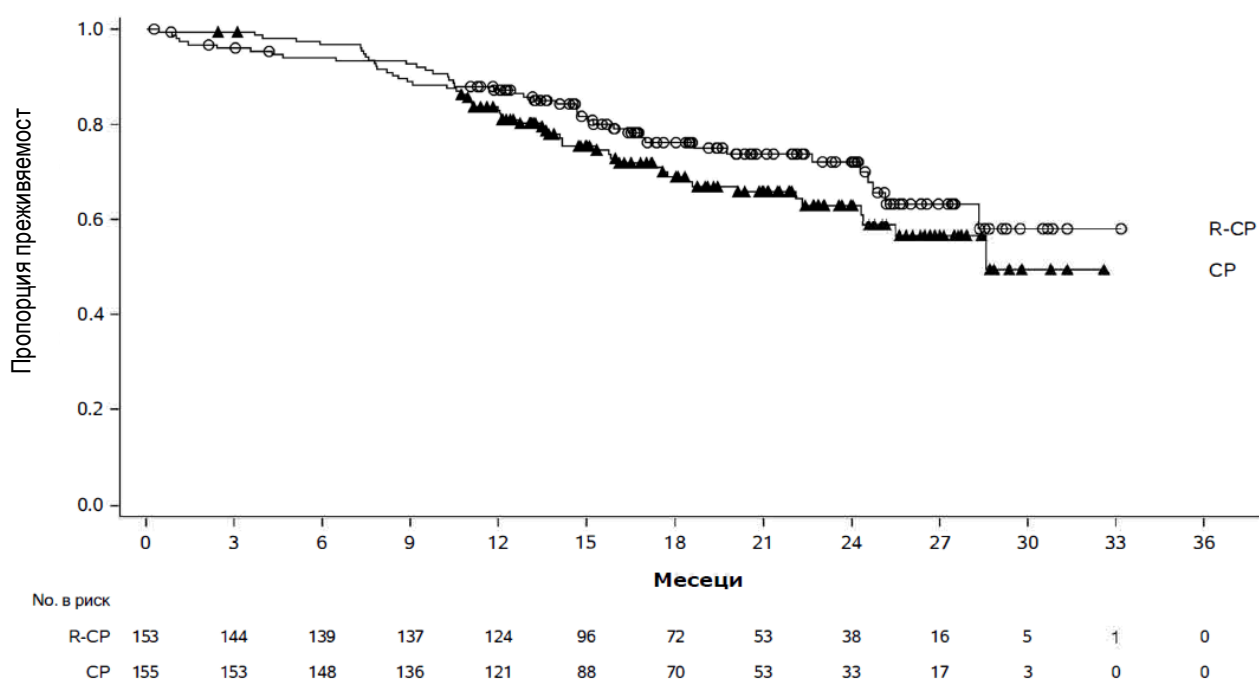
^c Въз основа на резултатите за актуализираната OS с медиана на проследяване 20,9 месеца. Анализът на OS не е коригиран за потенциално смущаващи ефекти от кръстосването (78 [50,3%] пациенти от рамото с карбоплатин + пеметрексед, които впоследствие са преминали на монотерапия с Rybrevant).

Фигура 5: Криви на Kaplan-Meier за PFS при нелекувани преди това пациенти с НДРБД, оценени чрез BICR



Ползата по отношение на PFS при лечение с Rybrevant в комбинация с карбоплатин и пеметрексед в сравнение с карбоплатин и пеметрексед си съответства при всички предварително определени подгрупи според наличието на мозъчни метастази при включване в проучването (да или не), възраст (< 65 или ≥ 65), пол (мъж или жена), раса (монголоидна или европеидна), тегло (< 80 kg или ≥ 80 kg), функционален статус по ECOG (0 или 1) и анамнеза за тютюнопушене (да или не).

Фигура 6: Криви на Kaplan-Meier за OS при нелекувани преди това пациенти с НДРБД



Лекуван преди това недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с инсерционни мутации в екзон 20 (CHRYSLIS)

CHRYSLIS е многоцентрово, открито проучване с множество кохорти, проведено за оценка на безопасността и ефикасността на Rybrevant при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД. Ефикасността е оценена при 114 пациента с локално авансирал или метастатичен НДРБД с инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR, чието заболяване е прогресирало по време на или след химиотерапия на базата на платина, и които имат медиана на проследяване 12,5 месеца. Проби от туморна тъкан (93%) и/или плазма (10%) за всички пациенти са тествани локално за определяне на статуса по отношение на мутация с инсерция в Екзон 20 на EGFR, като се използва секвениране от следващо поколение (next generation sequencing, NGS) при 46% от пациентите или полимеразна верижна реакция (polymerase chain reaction, PCR) при 41% от пациентите, а при 4% от пациентите методите за тестване не са посочени. Пациенти с нелекувани мозъчни метастази или анамнеза за ILD, нуждаещи се от лечение със стероиди с удължено действие или други имunosупресивни средства през последните 2 години, не са включени в проучването. Rybrevant е прилаган интравенозно в доза 1 050 mg при пациенти < 80 kg или 1 400 mg при пациенти ≥ 80 kg веднъж седмично в продължение на 4 седмици, след това на всеки 2 седмици, като се започва в Седмица 5, до загуба на клинична полза или неприемлива токсичност. Първичната крайна точка за ефикасност е оценената от изследователя обща честота на отговор (overall response rate, ORR), определена като потвърден пълен отговор (CR) или частичен отговор (PR) въз основа на RECIST v1.1. Освен това първичната крайна точка е оценена чрез заслепен независим централен преглед (blinded independent central review, BICR). Вторичните крайни точки за ефикасност включват продължителност на отговора (duration of response, DOR).

Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 36–84), като 41% от пациентите са ≥ 65 години; 61% са жени, 52% са азиатци и 37% са от европейската раса. Медианата на броя на предходни терапии е 2 (диапазон: 1 до 7 терапии). На изходно ниво 29% имат функционален статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, а 70% имат функционален статус по ECOG 1; 57% никога не са пушили; 100% имат рак стадий IV, а 25% имат предходно лечение за метастази в мозъка. Инсерции в екзон 20 са наблюдавани в 8 различни остатъци; най-честите остатъци са A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) и N771 (11%).

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 14.

Таблица 14: Резултати за ефикасност в CHRYSLIS

	Оценка на изследователя (N=114)
Обща честота на отговор^{a, б} (95% CI)	37% (28%, 46%)
Пълен отговор	0%
Частичен отговор	37%
Продължителност на отговора	
Медиана ^б (95% CI), месеци	12,5 (6,5; 16,1)
Пациенти с DOR ≥ 6 месеца	64%

CI = Доверителен интервал

^a Потвърден отговор

^б Резултатите за ORR и DOR според оценката на изследователя съответстват на тези, съобщени при оценката на BICR. ORR според оценката на BICR е 43% (34%, 53%), като честотата на CR е 3%, а на PR - 40%, медианата на DOR според оценката на BICR е 10,8 месеца (95% CI: 6,9; 15,0), а пациентите с DOR ≥ 6 месеца според оценката на BICR са 55%.

^с Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier

При проучваните подтипове мутации се наблюдава антитуморно действие.

Старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики в ефективността между пациентите на възраст ≥ 65 години и пациентите < 65 години.

Педиатрични популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rybrevant във всички подгрупи на педиатричната популация при недребноклетъчен рак на белите дробове (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Въз основа на данните за монотерапия с Rybrevant площта под кривата концентрация-време ($AUC_{1 \text{ седмица}}$) на амивантамаб се увеличава пропорционално на дозата в диапазон от 350 до 1 750 mg.

Въз основа на симулациите от популационния фармакокинетичен модел $AUC_{1 \text{ седмица}}$ е приблизително 2,8 пъти по-висока след петата доза при 2-седмичната схема на приложение и 2,6 пъти по-висока след четвъртата доза при 3-седмичната схема на приложение. Концентрациите на амивантамаб в стационарно състояние се достигат до седмица 13 както при 3-седмичната, така и при 2-седмичната схема на приложение, а системното кумулиране е 1,9 пъти.

Разпределение

Въз основа на изчисленията на индивидуалните ФК показатели на амивантамаб при популационния ФК анализ, средният геометричен общ обем ($CV\%$) на разпределение е 5,12 l (27,8%) след приложение на препоръчителната доза Rybrevant.

Елиминиране

Въз основа на изчисленията на индивидуалните ФК показатели на амивантамаб при популационния ФК анализ, средният геометричен ($CV\%$) линеен клирънс (CL) и терминалният полуживот, свързани с линейния клирънс, са съответно 0,266 (30,4%) l/ден и 13,7 (31,9%) дни.

Специални популации

Старческа възраст

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на амивантамаб въз основа на възрастта (21-88 години).

Бъбречно увреждане

Не е наблюдаван клинично значим ефект върху фармакокинетиката на амивантамаб при пациенти с лека ($60 \leq \text{креатининов клирънс } [CrCl] < 90 \text{ ml/min}$), умерена ($29 \leq CrCl < 60 \text{ ml/min}$) или тежка ($15 \leq CrCl < 29 \text{ ml/min}$) степен на бъбречно увреждане. Данните при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане са ограничени ($n=1$), но няма данни, които да показват, че при тези пациенти е необходима корекция на дозата. Ефектът на терминална бъбречна недостатъчност ($CrCl < 15 \text{ ml/min}$) върху фармакокинетиката на амивантамаб е неизвестен.

Чернодробно увреждане

Малко вероятно е промени в чернодробната функция да окажат някакъв ефект върху елиминирането на амивантамаб, тъй като молекулите на базата на IgG1 като амивантамаб не се метаболизират чрез чернодробни пътища.

Не е наблюдаван клинично значим ефект върху фармакокинетиката на амивантамаб въз основа на лека [(общ билирубин $\leq ULN$ и $AST > ULN$) или ($ULN < \text{общ билирубин} \leq 1,5 \times ULN$)] или умерена ($1,5 \times ULN < \text{общ билирубин} \leq 3 \times ULN$ и всяка стойност на AST) степен на чернодробно увреждане. Данните при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане са ограничени ($n=1$), но няма данни, които да показват, че при тези пациенти е необходима корекция на

дозата. Ефектът на тежка степен (общ билирубин > 3 пъти ULN) на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на амивантамаб е неизвестен.

Педиатрични популация

Фармакокинетиката на Rybrevant при педиатрични пациенти не е изследвана.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане.

Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани проучвания при животни за установяване на канцерогенния потенциал на амивантамаб. Рутинните проучвания за генотоксичност и канцерогенност обикновено не са приложими при биологичните лекарствени продукти, тъй като големите молекули на протеините не могат да дифундират в клетките и не могат да взаимодействат с ДНК или с хромозомен материал.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на ефектите върху репродукцията и феталното развитие. Въз основа на механизма му на действие обаче амивантамаб може да причини фетално увреждане или аномалии на развитието. Според съобщения в литературата намалението, елиминирането или прекъсването на ембриофеталната или майчината EGFR сигнализация може да попречи на имплантацията, да предизвика ембриофетална загуба по време на различни гестационни стадии (чрез ефекти върху развитието на плацентата), да причини аномалии на развитието в множество органи или ранна смърт на преживелите фетуси. Аналогично, нокаутът на MET или неговия лиганд хепатоцитен растежен фактор (HGF) е ембриолетален поради тежки дефекти в развитието на плацентата, като фетусите имат дефекти на мускулното развитие в множество органи. Известно е, че човешките IgG1 преминават през плацентата. Поради това, амивантамаб има потенциал да се предава от майката на развиващия се плод.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA) динариев сол дихидрат

L-хистидин

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат

L-метионин

Полисорбат 80 (E433)

Захароза

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След разреждане

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана в продължение на 10 часа при 15°C до 25°C на стайна светлина. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако методът на разреждане не изключва риска от микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

7 ml концентрат във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 350 mg амивантамаб. Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пригответе разтвора за интравенозна инфузия, като използвате асептична техника, както следва:

Приготвяне

- Определете необходимата доза и броя необходими флакони Rybrevant според изходното тегло на пациента (вж. точка 4.2). Всеки флакон съдържа 350 mg амивантамаб.
- При приложение на всеки 2 седмици пациентите с тегло < 80 kg получават 1 050 mg, а пациентите с тегло ≥ 80 kg – 1 400 mg веднъж седмично за общо 4 дози, след което на всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5.
- При приложение на всеки 3 седмици пациентите с тегло < 80 kg получават 1 400 mg веднъж седмично за общо 4 дози, след което по 1 750 mg на всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7, а пациентите с тегло ≥ 80 kg – 1 750 mg веднъж седмично за общо 4 дози, след което по 2 100 mg на всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7.
- Проверете дали Rybrevant разтвор е безцветен до бледожълт. Не използвайте при наличие на промяна на цвета или видими частици.
- Изтеглете и след това изхвърлете обем от 5% разтвор на глюкоза или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор от 250 ml инфузионен сак, което е равно на необходимия обем на Rybrevant разтвор, който трябва да се добави (изхвърлете по 7 ml разтворител от инфузионния сак за всеки флакон). Инфузионните сакове трябва да са направени от поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полиетилен (PE) или полиолефин (PP+PE).
- Изтеглете 7 ml Rybrevant от всеки необходим флакон, след това ги добавете в инфузионния сак. Всеки флакон съдържа 0,5 ml излишък, за да се гарантира достатъчен обем за изтегляне. Крайният обем в инфузионния сак трябва да бъде 250 ml. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
- Внимателно обърнете сака, за да се смеси разтворът. Не разклащайте.
- Преди приложение проверете визуално за наличие на частици и промяна на цвета. Не използвайте, ако се наблюдават промяна на цвета или видими частици.

Приложение

- Приложете разределения разтвор чрез интравенозна инфузия, като използвате инфузионна система, снабдена с регулатор на потока и с вграден, стерил, апиноген филтър от полиетерсулфон (PES) с ниско свързване с протеини (размер на порите 0,22 или 0,2 микрометра). Системите за приложение трябва да бъдат направени от полиуретан (PU), полибутилен (PBD), PVC, PP или PE.

- Инфузионната система с филтър трябва да се зареди с 5% разтвор на глюкоза или с 0,9% разтвор на натриев хлорид преди началото на всяка инфузия на Rybrevant.
- Не вливайте Rybrevant чрез една и съща интравенозна система едновременно с други средства.
- Разределеният разтвор трябва да се приложи в рамките на 10 часа (включително времето за инфузия) на стайна температура (15°C до 25°C) и на стайна светлина.
- Поради честотата на IRRs при първата доза амивантамаб трябва да се влива през периферна вена в седмица 1 и седмица 2. Инфузия чрез централен достъп може да се прилага през следващите седмици, когато рискът от IRRs е по-нисък. Вижте скоростите на инфузия в точка 4.2.

Изхвърляне

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба и неизползваният лекарствен продукт, който не е приложен в рамките на 10 часа, трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1594/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 декември 2021 г.
Дата на последно подновяване: 11 септември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybrevent 1 600 mg инжекционен разтвор

Rybrevent 2 240 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Rybrevent 1 600 mg инжекционен разтвор

Един ml инжекционен разтвор съдържа 160 mg амивантамаб (amivantamab).

Един флакон 10 ml инжекционен разтвор съдържа 1600 mg амивантамаб.

Rybrevent 2 240 mg инжекционен разтвор

Един ml инжекционен разтвор съдържа 160 mg амивантамаб (amivantamab).

Един флакон 14 ml инжекционен разтвор съдържа 2 240 mg амивантамаб.

Амивантамаб е изцяло човешко биспецифично антитяло на базата на имуноглобулин G1 (IgG1), насочено срещу рецепторите за епидермалния растежен фактор (EGF) и рецепторите за мезенхимно-епителен преход (mesenchymal-epidermal transition, MET), произведено в клетъчна линия от бозайник (яйчник на китайски хамстер [CHO]) при използване на рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Един ml разтвор съдържа 0,6 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rybrevent за подкожно приложение е показан:

- в комбинация с лазертиниб за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21.
- като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR след неуспех на терапия на базата на платина.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Rybrevent за подкожно приложение трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Преди започване на терапия с Rybrevant за подкожно приложение трябва да се установи мутационния статус на EGFR в проби от туморна тъкан или плазма, като се използва валидиран метод на изследване. Ако не бъде открита мутация в плазмена проба, трябва да се изследва туморна тъкан, ако е налична в достатъчно количество и качество, тъй като при използването на плазмен тест е възможно да се получат фалшиво отрицателни резултати. Не е необходимо да се повтаря изследването след установяване на мутационния статус на EGFR (вж. точка 5.1).

Rybrevant за подкожно приложение трябва да се прилага от медицински специалист с достъп до подходящо медицинско оборудване за овладяване на реакции, свързани с приложението, в случай че настъпят такива.

Дозировка

При лечение с Rybrevant за подкожно приложение трябва да се прилагат премедикации за намаляване на риска от реакции, свързани с приложението (вж. по-долу „Промяна на дозата“ и „Препоръчителни съпътстващи лекарствени продукти“).

Препоръчителните дозировки на Rybrevant за подкожно приложение в комбинация с лазертиниб или като монотерапия въз основа на изходното телесно тегло са дадени в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителна дозировка Rybrevant за подкожно приложение

Телесно тегло на изходно ниво*	Препоръчителна доза	Схема на прилагане
Под 80 kg	1 600 mg	- Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 - На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5
Над или равно на 80 kg	2 240 mg	- Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 - На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5

* Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло.

Когато се прилага в комбинация с лазертиниб в един и същи ден, препоръчва се Rybrevant за подкожно приложение да се прилага по което и да е време след лазертиниб. Вижте точка 4.2 от кратката характеристика на продукта на лазертиниб за информация относно препоръчителното прилагане на лазертиниб.

Продължителност на лечението

Препоръчва се пациентите да се лекуват с Rybrevant за подкожно приложение до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне доза Rybrevant за подкожно приложение между Седмици 1 и 4, тя трябва да се приложи в рамките на 24 часа. Ако се пропусне доза Rybrevant за подкожно приложение от Седмица 5 нататък, тя трябва да се приложи в рамките на 7 дни. В противен случай пропуснатата доза не трябва да се прилага, а следващата доза трябва да се приложи по обичайната схема на приложение.

Промяна на дозата

Приложението трябва да се прекъсне при нежелани реакции степен 3 или 4 до отзвучаване на нежеланата реакция до степен ≤ 1 или до изходното ниво. Ако прекъсването е 7 дни или по-малко, подновете лечението с настоящата доза. Ако прекъсването е по-продължително от 7 дни, се препоръчва подновяване на лечението с намалена доза, както е представено в Таблица 2. Вижте също и конкретните промени на дозата при определени нежелани реакции в Таблица 2 по-долу.

Ако се използва в комбинация с лазертиниб, вижте точка 4.2 от кратката характеристика на продукта на лазертиниб за информация относно изменението на дозата.

Таблица 2: Препоръчителни изменения на дозата при нежелани реакции

Доза*	Доза след 1-во прекъсване поради нежелана реакция	Доза след 2-ро прекъсване поради нежелана реакция	Доза след 3-то прекъсване поради нежелана реакция
1600 mg	1 050 mg	700 mg	Преустановете Rybrevant за подкожно приложение
2240 mg	1 600 mg	1 050 mg	

* Доза, при която е възникнала нежеланата реакция

Реакции, свързани с приложението

Трябва да се прилагат премедикации, за да се намали рискът от реакции, свързани с приложението на Rybrevant за подкожно приложение (вж. „Препоръчителни съпътстващи лекарствени продукти“). Инжектирането трябва да се прекъсне при първите признаци на реакции, свързани с приложението. Допълнителни поддържащи лекарствени продукти (например допълнително глюкокортикоиди, антихистамин, антипиретици и антиеметици) трябва да се прилагат при клинични показания (вж. точка 4.4).

- Степен 1-3 (леки-тежки): След отзвучаване на симптомите подновете инжектирането на Rybrevant за подкожно приложение. При следващата доза трябва да се приложат съпътстващи лекарствени продукти, включително дексаметазон (20 mg) или еквивалент (вж. Таблица 3).
- Повторна поява на реакции степен 3 или степен 4 (животозастрашаващи): Окончателно преустановете лечението с Rybrevant.

Венозни тромбоемболични (ВТЕ) събития при съпътстваща употреба с лазертиниб

За предотвратяване на ВТЕ събития при пациенти, получаващи Rybrevant за подкожно приложение в комбинация с лазертиниб, трябва да се използват профилактично антикоагуланти в началото на лечението. В съответствие с клиничните ръководства пациентите трябва да получават профилактична доза перорален антикоагулант с директно действие (DOAC) или нискомолекулен хепарин (LMWH). Не се препоръчва употребата на антагонисти на витамин К.

При събития с ВТЕ, свързани с клинична нестабилност (напр. дихателна недостатъчност или сърдечна дисфункция), приложението и на двете лекарства трябва да се отложи, докато пациентът се стабилизира клинично. След това приемът на двата лекарствени продукта може да се възобнови в същата доза. В случай на рецидив, въпреки подходящото антикоагулантно лечение, преустановете приема на Rybrevant. Лечението може да продължи с лазертиниб в същата доза (вж. точка 4.4).

Реакции на кожата и ноктите

Препоръчва се профилактично лечение с перорални и локални антибиотици, за да се намали рискът и тежестта на реакциите на кожата и ноктите при пациенти, получаващи Rybrevant. Препоръчва се също така използването на некомедоногенен овлажняващ крем за кожата (за предпочитане на базата на серамиди или други съставки, които осигуряват продължителна хидратация на кожата и не съдържат изсушаващо средство) на лицето и цялото тяло (с изключение на скалпа) и разтвор на хлорхексидин за измиване на ръцете и краката. Пациентите трябва да се инструктират да ограничат излагането на слънце по време на и в продължение на 2 месеца след терапията с Rybrevant. За допълнителна информация относно профилактиката на реакциите от страна на кожата и ноктите вижте точка 4.4.

Ако пациентът получи реакция на кожата или ноктите степен 1-2, трябва да се започнат поддържащи грижи според клиничните показания. Ако липсва подобрение след 2 седмици, трябва да се обмисли намаляване на дозата при персистиращ обрив степен 2 (вж. Таблица 2). Ако пациентът получи реакция на кожата или ноктите степен 3, трябва да се започнат поддържащи грижи според клиничните показания и да се обмисли прекъсване на Rybrevant за подкожно приложение до подобрение на нежеланата реакция. След възстановяване на реакцията на кожата или ноктите до степен ≤ 2 приложението на Rybrevant за подкожно

приложение трябва да се поднови с намалена доза. Ако пациентът получи реакции на кожата степен 4, окончателно преустановете лечението с Rybrevant (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

Лечението с Rybrevant за подкожно приложение трябва временно да се спре при съмнение за интерстициална белодробна болест (ИББ) или нежелани реакции, наподобяващи ИББ (пневмонит). Ако се потвърди, че пациентът има ИББ или ИББ-подобни нежелани реакции, (напр. пневмонит), окончателно преустановете лечението с Rybrevant (вж. точка 4.4).

Препоръчителни съпътстващи лекарствени продукти

Преди началната доза (Седмица 1, Ден 1) трябва да се приложат антихистамини, антипиретици и глюкокортикоиди за намаляване на риска от реакции, свързани с приложението (вж. Таблица 3). При последващите дози трябва да се прилагат антихистамини и антипиретици. Приемът на глюкокортикоиди също трябва да се възобнови след продължително прекъсване на дозата. Антиеметици трябва да се прилагат при нужда.

Таблица 3: Схема на приложение на премедикация

Премедикация	Доза	Път на приложение	Препоръчителен интервал от време преди прилагане на Rybrevant за подкожно приложение
Антихистамин*	Дифенхидрамин (25 до 50 mg) или еквивалент	Интравенозно	15 до 30 минути
		Перорално	30 до 60 минути
Антипиретик*	Парацетамол/ацетаминофен (650 до 1 000 mg) или еквивалент	Интравенозно	15 до 30 минути
		Перорално	30 до 60 минути
Глюкокортикоид†	Дексаметазон (20 mg) или еквивалент	Интравенозно	45 до 60 минути
		Перорално	Поне 60 минути
Глюкокортикоид‡	Дексаметазон (10 mg) или еквивалент	Интравенозно	45 до 60 минути
		Перорално	60 до 90 минути

* Необходим при всички дози.

† Необходим при началната доза (Седмица 1, Ден 1) или при следващата по ред доза в случай на реакция, свързана с приложението.

‡ Незадължително при последващите дози.

Специални популации

Педиатрични популация

Няма съответна употреба на амивантамаб при педиатричната популация за лечение на НДРБД.

Старческа възраст

Не са необходими корекции на дозата (вж. точка 4.8, точка 5.1 и точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания на амивантамаб при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на популационни фармакокинетични (ФК) анализи не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Необходимо е повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, тъй като амивантамаб не е проучван при тази популация пациенти (вж. точка 5.2). Ако се започне лечение, пациентите трябва да се наблюдават за нежелани реакции с промяна на дозите според препоръките по-горе.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания на амивантамаб при пациенти с чернодробно увреждане. Въз основа на популационни ФК анализи не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане, тъй като амивантамаб не е проучван при тази популация пациенти (вж. точка 5.2). Ако се започне лечение, пациентите трябва да се наблюдават за нежелани реакции с промяна на дозата според препоръките по-горе.

Начин на приложение

Rybrevalant инжекционен разтвор е само за подкожно приложение.

Rybrevalant за подкожно приложение не е предназначен за интравенозно приложение и трябва да се прилага само чрез подкожно инжектиране, като се използват посочените дози. Вижте точка 6.6 за указания за работа с лекарствения продукт преди приложение.

Инжектирайте необходимия обем Rybrevalant за подкожно приложение в подкожната тъкан на корема в продължение на около 5 минути. Не прилагайте на други места по тялото, тъй като няма налични данни.

Прекъснете или забавете скоростта на въвеждане, ако пациентът изпитва болка. В случай че болката не се облекчи чрез спиране или забавяне на скоростта на въвеждане, може да се избере второ място за инжектиране на противоположната страна на корема, за да се въведе останалата част от дозата.

Ако се прилага с комплект за подкожна инфузия, уверете се, че цялата доза е въведена през системата за инфузия. За промиване на остатъка от лекарствения продукт в системата може да се използва разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Не инжектирайте в татуировки или белези, както и в области, където кожата е зачервена, натъртена, чувствителна, втвърдена, с нарушена цялост или на разстояние по-малко от 5 cm около пъпа.

Местата за инжектиране трябва да се редуват при последователни инжекции.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с приложението

Реакции, свързани с приложението, често възникват при пациенти, лекувани с Rybrevalant за подкожно приложение (вж. точка 4.8).

Преди началната инфузия (Седмица 1, Ден 1) трябва да се приложат антихистамини, антипиретици и глюкокортикостероиди за намаляване на риска от реакции, свързани с приложението. При последващите дози трябва да се прилагат антихистамини и антипиретици.

Пациентите трябва да се лекуват при подходящи медицински условия за лечение на реакциите, свързани с приложението. Инжекциите трябва да се прекъснат при първия признак на реакции, свързани с приложението, независимо от тежестта, а ако продължат, след инжекцията трябва да се приложат лекарствени продукти, както е клинично показано. След отзвучаване на

симптомите инжекцията трябва да се поднови. При реакции, свързани с приложението, степен 4 или повторни реакции степен 3 лечението с Rybrevant трябва окончателно да се преустанови (вж. точка 4.2).

Интерстициална белодробна болест

Интерстициална белодробна болест (ИББ) или ИББ-подобни нежелани реакции (напр. пневмонит) се съобщават при пациенти, лекувани с амивантамаб, включително летални събития (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за симптоми, показателни за ИББ/пневмонит (напр. диспнея, кашлица, повишена температура). При развитие на симптоми лечението с Rybrevant трябва да се прекъсне докато бъдат изследвани. При съмнение за ИББ или ИББ-подобни нежелани реакции трябва да се извърши оценка и при нужда трябва да се започне подходящо лечение. Rybrevant трябва да се преустанови окончателно при пациенти с потвърдени ИББ или ИББ-подобни нежелани реакции (вж. точка 4.2).

Венозни тромбоемболични (ВТЕ) събития при съпътстваща употреба с лазертиниб

ВТЕ събития, включващи дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), се съобщават при пациенти, получаващи амивантамаб в комбинация с лазертиниб (вж. точка 4.8). Летални събития са наблюдавани при амивантамаб за интравенозно приложение. В съответствие с клиничните ръководства пациентите трябва да получават профилактична доза перорален антикоагулант с директно действие (DOAC) или нискомолекулен хепарин (LMWH). Не се препоръчва употребата на антагонисти на витамин К.

Признаците и симптомите на ВТЕ събития трябва да се наблюдават. Пациентите със събития на ВТЕ трябва да се лекуват с антикоагулантно лечение, както е клинично показано. При събития на ВТЕ, свързани с клинична нестабилност, лечението трябва да се преустанови, докато пациентът не се стабилизира клинично. След това лечението с двата лекарствени продукта може да бъде възобновено със същата доза.

В случай на рецидив, въпреки подходящото антикоагулантно лечение, Rybrevant трябва да се преустанови. Лечението може да продължи с лазертиниб в същата доза (вж. точка 4.2).

Реакции на кожата и ноктите

Обрив (включително акнеiformен дерматит), сърбеж, суха кожа и кожна язва се наблюдават при пациенти, лекувани с амивантамаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се инструктират да ограничат излагането на слънце по време на и в продължение на 2 месеца след терапия с Rybrevant. Препоръчва се носенето на защитно облекло и употреба на широкоспектърно UVA/UVB слънцезащитно средство. Препоръчва се профилактичен подход за предотвратяване на обрива. Това включва профилактична терапия при започване на лечението с перорален антибиотик (например доксициклин или миноциклин 100 mg два пъти дневно) стартирайки в Ден 1 за първите 12 седмици от лечението, а след приключване на пероралната антибиотична терапия, локално приложение на антибиотичен лосион върху скалпа (например клиндамицин 1%) през следващите 9 месеца от лечението. Препоръчва се да се използва некомедоногенен овлажняващ крем (за предпочитане на базата на серамиди или други съставки, които осигуряват продължителна хидратация на кожата и не съдържат изсушаващо средство) за лицето и цялото тяло (с изключение на скалпа) и разтвор на хлорхексидин за измиване на ръцете и краката, като се започне в Ден 1 и се продължи през цялото лечение.

Препоръчва се пациентът да е осигурен с рецепти за локални и/или перорални антибиотици и локални кортикостероиди, така че да ги има на разположение в момента на приложение на първоначалната доза, за да се сведе до минимум всяко забавяне на реактивното лечение, ако се появи обрив въпреки профилактичното лечение. Ако се появят кожни реакции, трябва да се прилагат поддържащи грижи, локални кортикостероиди и локални и/или перорални антибиотици. При събития степен 3 или степен 2, които се понасят тежко, трябва да се прилагат също и системни антибиотици и перорални стероиди. Пациентите с тежък обрив с атипичен вид или разпространение или при липса на подобрене в рамките на 2 седмици трябва да се

насочат незабавно към дерматолог. Дозата на Rybrevant трябва да се намали, приложението да се прекъсне или да се преустанови окончателно в зависимост от тежестта (вж. точка 4.2).

Съобщава се за токсична епидермална некролиза (TEN). Лечението с този лекарствен продукт трябва да се преустанови, ако се потвърди токсична епидермална некролиза (TEN).

Нарушения на очите

Нарушения на очите, включително кератит, са наблюдавани при пациенти, лекувани с амивантамаб (вж. точка 4.8). Пациентите с влошаване на очните симптоми трябва незабавно да се насочат към офталмолог, като те трябва да преустановят употребата на контактни лещи до оценка на симптомите. За промяна на дозата при нарушения на очите степен 3 или 4 вижте точка 4.2.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий (вж. точка 6.6).

Съдържание на полисорбат

Това лекарство съдържа 0,6 mg полисорбат 80 във всеки ml, които са еквивалентни на 6 mg за 10 ml флакон или 8,4 mg за 14 ml флакон. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия. Като IgG1 моноклонално анти тяло е малко вероятно бъбречната екскреция и метаболизмът, медиран от чернодробните ензими да бъдат основни пътища на елиминиране на интактния амивантамаб. Поради това не се очаква вариациите в лекарство-метаболизиращите ензими да повлияят елиминирането на амивантамаб. Поради високия афинитет към уникален епитоп на EGFR и MET не се очаква амивантамаб да влияе на лекарство-метаболизиращите ензими.

Ваксини

Липсват клинични данни за ефикасността и безопасността на ваксинациите при пациенти, приемащи амивантамаб. Избягвайте приложението на живи или живи-атенюирани ваксини при пациенти, приемащи амивантамаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и в продължение на 3 месеца след спиране на лечението с амивантамаб.

Бременност

Липсват данни при хора за оценка на риска от употребата на амивантамаб по време на бременност. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни за получаване на информация относно риска, свързан с лекарството. Приложението на вещества, инхибиращи EGFR и MET, при бременни животни води до повишена честота на нарушение на ембриофетално развитие, ембрионална смъртност и аборт. Поради това, въз основа на механизма му на действие и находките при модели при животни, амивантамаб би могъл да причини фетално увреждане, когато се прилага на бременна жена. Амивантамаб не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не се счита, че ползата от лечението на жената надхвърля потенциалните рискове за плода. Ако пациентка забременее, докато получава този лекарствен продукт, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали амивантамаб се екскретира в кърмата. Известно е, че човешки IgG се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането, като скоро след това концентрациите намаляват. Не може да се изключи риск за кърмачето по време на този кратък период непосредствено след раждането, въпреки че вероятно IgG се разграждат в стомашно-чревния тракт и не се абсорбират. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с амивантамаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни относно ефекта на амивантамаб върху фертилитета при хора. Ефектите върху мъжкия и женския фертилитет не са оценявани при проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Rybrevalant може да повлияе в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Моля, вижте точка 4.8 (напр. замаяност, умора, зрително нарушение). Ако пациентите получат симптоми, свързани с лечението, включително нежелани реакции, свързани със зрението, които повлияват способността им да се концентрират и да реагират, препоръчва се те да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на ефекта.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Rybrevalant като монотерапия

В набора от данни за Rybrevalant за интравенозно приложение като монотерапия (N=380) най-честите нежелани реакции от всички степени са обрив (76%), реакции, свързани с инфузията (67%), токсичност на ноктите (47%), хипоалбуминемия (31%), оток (26%), умора (26%), стоматит (24%), гадене (23%) и запек (23%). Сериозните нежелани реакции включват ИББ (1,3%), IRR (1,1%) и обрив (1,1%). Три процента от пациентите преустановяват приложението на Rybrevalant поради нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението, са IRR (1,1%), ИББ (0,5%) и токсичност на ноктите (0,5%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 4 са обобщени нежеланите лекарствени реакции, които възникват при пациентите, получаващи Rybrevalant като монотерапия.

Данните отразяват експозицията на Rybrevalant за интравенозно приложение при 380 пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белите дробове след неуспех на химиотерапия на базата на платина. Пациентите получават амивантамаб 1 050 mg (при пациенти < 80 kg) или 1 400 mg (при пациенти ≥ 80 kg). Медианата на експозиция на амивантамаб е 4,1 месеца (диапазон: 0,0 до 39,7 месеца).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу по категория по честота. Категориите по честота са определени както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 4: Нежелани реакции при пациенти, получаващи Rybrevant като монотерапия (N=380)

Системо-органен клас Нежелана реакция	Категория по честота	Всички степени (%)	Степен 3-4 (%)
Нарушения на метаболизма и храненето			
Хипоалбуминемия* (вж. точка 5.1)	Много чести	31	2 [†]
Намален апетит		16	0,5 [†]
Хипокалциемия		10	0,3 [†]
Хипокалиемия	Чести	9	2
Хипомагнезиемия		8	0
Нарушения на нервната система			
замаяност*	Много чести	13	0,3 [†]
Нарушения на очите			
Зрително нарушение*	Чести	3	0
Растеж на миглите*		1	0
Други нарушения на очите*		6	0
Кератит	Нечести	0,5	0
Увеит		0,3	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Интерстициална белодробна болест*	Чести	3	0,5 [†]
Стомашно-чревни нарушения			
Диария	Много чести	11	2 [†]
Стоматит*		24	0,5 [†]
Гадене		23	0,5 [†]
Запек		23	0
Повръщане		12	0,5 [†]
Коремна болка*	Чести	9	0,8 [†]
Хемороиди		3,7	0
Хепатобилиарни нарушения			
Повишена аланин аминотрансфераза	Много чести	15	2
Повишена аспартат аминотрансфераза		13	1
Повишена алкална фосфатаза в кръвта		12	0,5 [†]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Обрив*	Много чести	76	3 [†]
Токсичност за ноктите*		47	2 [†]
Суха кожа*		19	0
Сърбеж		18	0
Кожна язва	Нечести	0,8	0
Токсична епидермална некролиза		0,3	0,3 [†]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Миалгия	Много чести	11	0,3 [†]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Оток*	Много чести	26	0,8 [†]
Умора*		26	0,8 [†]
Пирексия		11	0
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Реакция, свързана с инфузията	Много чести	67	2

* Групирани термини

† Само събития степен 3

Rybrevant в комбинация с лазертиниб

Като цяло профилът на безопасност на Rybrevant за подкожно приложение съответства на установения профил на безопасност на Rybrevant за интравенозно приложение, като при подкожното приложение се наблюдава по-малка честота на реакции, свързани с приложението, и на ВТЕ в сравнение с интравенозното приложение.

В набора от данни за Rybrevant (за интравенозно или подкожно приложение) в комбинация с лазертиниб (N=752) най-честите нежелани реакции от всякаква степен ($\geq 20\%$ пациенти) са обрив (87%), токсичност за ноктите (67%), хипоалбуминемия (48%), хепатотоксичност (43%), стоматит (43%), оток (42%), умора (35%), парестезия (29%), запек (26%), диария (26%), сухота на кожата (25%), намален апетит (24%), гадене (24%) и сърбеж (23%).

Клинично значими разлики между лекарствените форми за интравенозно и подкожно приложение, когато се прилагат в комбинация с лазертиниб, се наблюдават при реакции, свързани с приложението (63% при интравенозно приложение спрямо 14% при подкожно приложение) и ВТЕ (37% при интравенозно приложение спрямо 11% при подкожно приложение).

Сериозни нежелани реакции се съобщават при 14% от пациентите, които получават Rybrevant за подкожно приложение в комбинация с лазертиниб, включително ИББ (4,2%), ВТЕ (2,7%), хепатотоксичност (2,1%) и умора (1,5%). Седем процента от пациентите преустановяват лечението с Rybrevant за подкожно приложение поради нежелани реакции. При пациентите, лекувани с Rybrevant за подкожно приложение в комбинация с лазертиниб, най-честите нежелани реакции от всякаква степен ($\geq 1\%$ пациенти), довели до преустановяване на лечението с Rybrevant за подкожно приложение, са ИББ (3,6%) и обрив (1,5%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции на Rybrevant (за интравенозно или подкожно приложение), когато се прилагат в комбинация с лазертиниб, са обобщени в таблица 5.

Данните за безопасност по-долу отразяват експозицията на Rybrevant (за интравенозно или подкожно приложение) в комбинация с лазертиниб при 752 пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД, включително 421 пациенти в MARIPOSA, 125 пациенти в кохорти 1 и 6 на PALOMA-2 и 206 пациенти в рамото за подкожно приложение на PALOMA-3. Пациентите получават Rybrevant (за интравенозно или подкожно приложение) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Медианата на продължителността на лечението с амивантамаб като цяло и при интравенозната, и при подкожната форма е 9,9 месеца (диапазон: 0,1 до 31,4 месеца). Медианата на продължителността на лечението с подкожната форма е 5,7 месеца (диапазон: 0,1 до 13,2 месеца), докато медианата на продължителността на лечението с интравенозната форма е 18,5 месеца (диапазон: 0,2 до 31,4 месеца).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу по категории по честота. Категориите по честота са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 5: Нежелани реакции на Rybrevant (за интравенозно или подкожно приложение), когато се прилага в комбинация с лазертиниб (N=752)

Системо-органен клас Нежелана реакция	Категория по честота	Всяка степен (%)	Степен 3-4 (%)
Нарушения на метаболизма и храненето			
Хипоалбуминемия*	Много чести	48	4,5
Намален апетит		24	0,8
Хипокалциемия		19	1,2
Хипокалиемия		13	2,7
Хипомагнезиемия	Чести	6	0
Нарушения на нервната система			
Парестезии*,а	Много чести	29	1,3
Замаяност*		12	0

Нарушения на очите			
Други очни нарушения*	Много чести	19	0,5
Зрително увреждане*	Чести	3,6	0
Кератит		1,7	0,3
Растеж на миглите*		1,7	0
Съдови нарушения			
Венозна тромбоемболия			
Амивантамаб интравенозно*,б	Много чести	37	11
Амивантамаб подкожно*,в	Много чести	11	0,9
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Интерстициална белодробна болест*	Чести	3,6	1,7
Стомашно-чревни нарушения			
Стоматит*	Много чести	43	2,0
Запек		26	0
Диария		26	1,7
Гадене		24	0,8
Повръщане		15	0,5
Коремна болка*		10	0,1
Хемороиди	Чести	8	0,1
Хепатобилиарни нарушения			
Хепатотоксичност*	Много чести	43	7
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Обрив*	Много чести	87	23
Токсичност за ноктите*		67	8
Суха кожа*		25	0,7
Сърбеж		23	0,3
Кожна язва	Чести	3,9	0,5
Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия		3,9	0,1
Уртикария		1,6	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Миалгия	Много чести	15	0,5
Мускулни спазми		13	0,4
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Оток*	Много чести	42	2,7
Умора*		35	3,5
Пирексия		11	0
Реакции на мястото на инжектиране*,в,г	Чести	8	0
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Реакции, свързани с инфузията/с приложението			
Амивантамаб интравенозно,д	Много чести	63	6
Амивантамаб подкожно,е	Много чести	14	0,3

* Групирани термини

а Приложимо само за лазертиниб.

б Честота, основана само на проучване с интравенозно приложение на амивантамаб (MARIPOSA [N=421]).

в Честота, основана само на проучване с подкожно приложение на амивантамаб (PALOMA-2 кохорти 1 и 6 [N=125] и рамо с подкожно приложение в PALOMA-3 [N=206]).

г Реакциите на мястото на инжектиране са локални признаци и симптоми, свързани с подкожния начин на приложение.

д Реакциите, свързани с инфузията, са системни признаци и симптоми, свързани с интравенозната инфузия на амивантамаб.

е Реакциите, свързани с приложението, са системни признаци и симптоми, свързани с подкожното приложение на амивантамаб.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с приложението

Като цяло реакции, свързани с приложението, възникват при 14% от пациентите, лекувани с Rybrevant за подкожно приложение в комбинация с лазертиниб. В PALOMA-3 реакции, свързани с приложението, се съобщават при 13% от пациентите, лекувани с Rybrevant за подкожно приложение в комбинация с лазертиниб, в сравнение с 66% при лечението с Rybrevant за интравенозно приложение в комбинация с лазертиниб. Най-честите признаци и симптоми на реакции, свързани с приложението, включват диспнея, зачервяване, повишена температура, втрисане, гадене и дискомфорт в гърдите. Медианата на времето до появата на първите реакции, свързани с приложението, е 2,1 часа (диапазон: 0,0 до 176,5 часа). Повечето реакции, свързани с приложението (98%), са с тежест степен 1 или 2.

Реакции на мястото на инжектиране

Като цяло реакции на мястото на инжектиране възникват при 8% от пациентите, лекувани с Rybrevant за подкожно приложение в комбинация с лазертиниб. Всички реакции на мястото на инжектиране са с тежест степен 1 или 2. Най-честият симптом на реакциите на мястото на инжектиране е еритем.

Интерстициална белодробна болест

Интерстициална белодробна болест (ИББ) или ИББ-подобни нежелани реакции се съобщават при употребата на амивантамаб, както и на други инхибитори на EGFR. ИББ се съобщава при 3,6% от пациентите, лекувани Rybrevant (за интравенозно или подкожно приложение) в комбинация с лазертиниб, включително 2 (0,3%) случая с летален изход. Пациенти с анамнеза за ИББ, включително лекарство-индуцирана ИББ или радиационен пневмонит, са изключвани от PALOMA-2 и PALOMA-3.

Венозни тромбоемболични (ВТЕ) събития при съпътстваща употреба с лазертиниб

Събития на ВТЕ, включително дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), се съобщават при 11% от пациентите, получаващи Rybrevant за подкожно приложение в комбинация с лазертиниб в PALOMA-2 и PALOMA-3. Повечето случаи са степен 1 или 2, като събития степен 3 настъпват при 3 (0,9%) пациенти. Освен това 269 (81%) от тези 331 пациенти, получаващи Rybrevant за подкожно приложение, приемат профилактично антикоагуланти като перорален антикоагулант с директно действие или нискомолекулен хепарин през първите четири месеца от лечението в рамките на проучването. В PALOMA-3 честотата на реакциите с ВТЕ е 9% при пациентите, лекувани с Rybrevant за подкожно приложение в комбинация с лазертиниб, в сравнение с 13% при лечението с Rybrevant за интравенозно приложение в комбинация с лазертиниб, като честотата на профилактично използване на антикоагуланти е сходна в двете рамена на лечение (80% в рамото с подкожно приложение спрямо 81% в рамото с интравенозно приложение). При пациентите, които не са получили профилактично антикоагуланти, общата честота на ВТЕ е 17% при пациентите, лекувани с Rybrevant за подкожно приложение в комбинация с лазертиниб, като всички ВТЕ реакции се съобщават като степен 1-2, а сериозни ВТЕ реакции се съобщават при 4,8% от тези пациенти в сравнение с обща честота от 23% при пациентите, лекувани с Rybrevant за интравенозно приложение в комбинация с лазертиниб, като ВТЕ реакции степен 3 се съобщават при 10%, а сериозни ВТЕ реакции се съобщават при 8% от тези пациенти.

Реакции на кожата и ноктите

Обрив (включително акнеиформен дерматит), сърбеж и суха кожа възникват при пациентите, лекувани с Rybrevant (за интравенозно или подкожно приложение) в комбинация с лазертиниб. Обрив възниква при 87% от пациентите, а обрив, водещ до преустановяване на Rybrevant, възниква при 0,7% от пациентите. Повечето случаи са степен 1 или 2, като реакции с обрив степен 3 или степен 4 възникват съответно при 23% и 0,1% от пациентите.

Проведено е проучване фаза 2 при пациенти, лекувани с Rybrevant в комбинация с лазертиниб, за да се оцени употребата на профилактична терапия с перорален антибиотик, локален антибиотик за скалпа, овлажняващ крем за лицето и цялото тяло (с изключение на скалпа) и

антисептик за ръцете и краката (вж. точки 4.2 и 4.4). Установено е намаление на честотата на дерматологични нежелани събития степен ≥ 2 през първите 12 седмици от лечението в сравнение със стандартното дерматологично лечение, използвано в клиничната практика (38,6% спрямо 76,5%, $p < 0,0001$). Освен това е наблюдавано намаление на нежеланите събития от степен ≥ 2 , засягащи скалпа, през първите 12 седмици от лечението (8,6% спрямо 29,4%), както и по-ниска честота на намаляване на дозата (7,1% спрямо 19,1%), прекъсвания (15,7% спрямо 33,8%) и преустановяване на лечението (1,4% спрямо 4,4%) поради дерматологични нежелани събития.

Нарушения на очите

Очни нарушения, включително кератит (1,7%), възникват при пациентите, лекувани с Rybrevant (за интравенозно или подкожно приложение). Други съобщавани нежелани реакции включват растеж на миглите, зрително увреждане и други очни нарушения.

Специални популации

Старческа възраст

Има ограничени клинични данни за амивантамаб при пациенти на възраст 75 или повече години (вж. точка 5.1). Като цяло не се наблюдават разлики в безопасността между пациентите на възраст ≥ 65 години и пациентите < 65 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсва информация за предозиране на Rybrevant за подкожно приложение и няма известен специфичен антидот. В случай на предозиране лечението с Rybrevant трябва да се спре, пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани събития и незабавно да се започнат подходящи общи поддържащи мерки до намаляване или отзвучаване на клиничната токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Моноклонални антитела и антияло-лекарствени конюгати, АТС код: L01FX18

Rybrevant за подкожно приложение съдържа рекомбинантна човешка хиалуронидаза (гHuPH20). гHuPH20 действа локално и преходно, като разгражда хиалуронана (НА) (естествен гликоаминогликан, който се намира в цялото тяло) в извънклетъчния матрикс на подкожната тъкан, като разцепва връзката между двата вида захари (N-ацетилглюкозамин и глюкуронова киселина), които съставляват НА.

Механизъм на действие

Амивантамаб е изцяло човешко IgG1-базирано EGFR-MET биспецифично антияло с ниско съдържание на фукоза, с активност за насочване на имунните клетки да таргетира тумори с активиращи мутации на EGFR, като делеции в екзон 19, екзон 21 L858R субституции и инсерционни мутации в екзон 20. Амивантамаб се свързва с екстрацелуларните домейни на EGFR и MET.

Амивантамаб прекъсва сигнализиращите функции на EGFR и MET чрез блокиране на свързването на лиганда и чрез увеличаване на разграждането на EGFR и MET, като по този начин предотвратява нарастването на тумора и прогресията. Наличието на EGFR и MET на повърхността на туморните клетки също дава възможност за таргетирането на тези клетки за разрушаване от имунните ефекторни клетки, като напр. естествените клетки-убийци и макрофагите, съответно чрез механизмите на антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC) и трогоцитоза.

Фармакодинамични ефекти

След първата цяла доза Rybrevant за подкожно приложение средните серумни концентрации на EGFR и MET намаляват значително и остават така през целия период на лечение за всички изследвани дози.

Албумин

Rybrevant за подкожно приложение намалява серумната концентрация на албумина, фармакодинамичен ефект на инхибирането на MET, обикновено през първите 8 седмици (вж. точка 4.8); след това, концентрацията на албумина се стабилизира през останалата част от лечението с амивантамаб.

Клиничен опит с Rybrevant за подкожно приложение

Ефикасността на Rybrevant за подкожно приложение при пациенти с локално авансирал или метастатичен NSCLC с EGFR мутации се основава на постигането на не по-малка ФК експозиция в сравнение с интравенозния амивантамаб в проучването PALOMA-3 (вж. точка 5.2). Проучването показва не по-малка ефикасност на подкожния спрямо интравенозния амивантамаб, прилаган в комбинация с лазертиниб, при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДКБД с EGFR мутации, чието заболяване е прогресирало по време на или след лечение с озимертиниб и химиотерапия на основата на платина.

Клиничен опит с Rybrevant за интравенозно приложение

Нелекуван преди това НДРБД с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21 (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) е рандомизирано, открито, активно-контролирано, многоцентрово проучване фаза 3, оценяващо ефикасността и безопасността на Rybrevant за интравенозно приложение в комбинация с лазертиниб в сравнение с монотерапия с озимертиниб при първа линия на лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД с мутации в EGFR, неподдаващ се на куративно лечение. Необходимо е пробите на пациентите да имат една от двете чести EGFR мутации (делеция в екзон 19 или субституционна мутация L858R в екзон 21), установени чрез локално изследване. Пробите от туморна тъкан (94%) и/или плазма (6%) на всички пациенти са изследвани локално, за да се определи статусът на мутация на EGFR - делеция в екзон 19 и/или субституционна мутация L858R в екзон 21, като при 65% от пациентите е използвана полимеразна верижна реакция (PCR), а при 35% - секвениране от следващо поколение (NGS).

Общо 1074 пациенти са рандомизирани (2:2:1) за получаване на Rybrevant за интравенозно приложение в комбинация с лазертиниб, монотерапия с озимертиниб или монотерапия с лазертиниб до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Rybrevant за интравенозно приложение е прилаган интравенозно в доза 1050 mg (при пациенти с тегло < 80 kg) или 1400 mg (при пациенти с тегло ≥ 80 kg) веднъж седмично в продължение на 4 седмици, а след това на всеки 2 седмици, като се започне от седмица 5. Лазертиниб е прилаган перорално в доза 240 mg веднъж дневно. Озимертиниб е прилаган в доза 80 mg перорално веднъж дневно. Рандомизирането е стратифицирано по типа мутация на EGFR (делеция в екзон 19 или субституционна мутация L858R в екзон 21), по раса (от азиатски или не от азиатски произход) и по анамнеза за мозъчни метастази (да или не).

Изходните демографски данни и характеристиките на заболяването са балансирани в рамената на лечение. Медианата на възрастта е 63 години (диапазон: 25-88 години), като 45% от пациентите са на възраст ≥ 65 години, 62% са жени, 59% са от азиатски произход, а 38% са от бялата раса. Изходният функционален статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) е 0 (34%) или 1 (66%); 69% никога не са пушили; 41% имат предходни мозъчни метастази и 90% имат рак в IV стадий при първоначалната диагноза. Що се отнася до статуса на мутациите в EGFR, 60% са с делеции в екзон 19, а 40 % - със субституционни мутации L858R в екзон 21.

Rybrevent за интравенозно приложение в комбинация с лазертиниб показва статистически значимо подобрене на преживяемостта без прогресия (PFS) според оценката на BICR.

Окончателният анализ на OS показва статистически значимо подобрене на OS за Rybrevent в комбинация с лазертиниб в сравнение с озимертиниб (вж. Таблица 10 и Фигура 2).

Таблица 6: Резултати за ефикасност в MARIPOSA

	Rybrevant за интравенозно приложение + лазертиниб (N=429)	Озимертиниб (N=429)
Преживяемост без прогресия (PFS) ^a		
Брой събития	192 (45%)	252 (59%)
Медиана, месеци (95% CI)	23,7 (19,1; 27.7)	16,6 (14,8; 18,5)
Коефициент на риска (95% CI); p-стойност	0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002	
Обща преживяемост (OS)		
Брой събития	173 (40%)	217 (51%)
Медиана, месеци (95% CI)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; NE)
Коефициент на риска (95% CI); p-стойност	0,75 (0,61; 0,92); p=0,0048	
Честота на обективен отговор (ORR) ^{a,б}		
ORR % (95% CI)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Продължителност на отговора (DOR) ^{a,б}		
Медиана, месеци (95% CI)	25.8 (20,3; 33.9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = заслепен независим централен преглед; CI = доверителен интервал; NE = не може да се оцени.

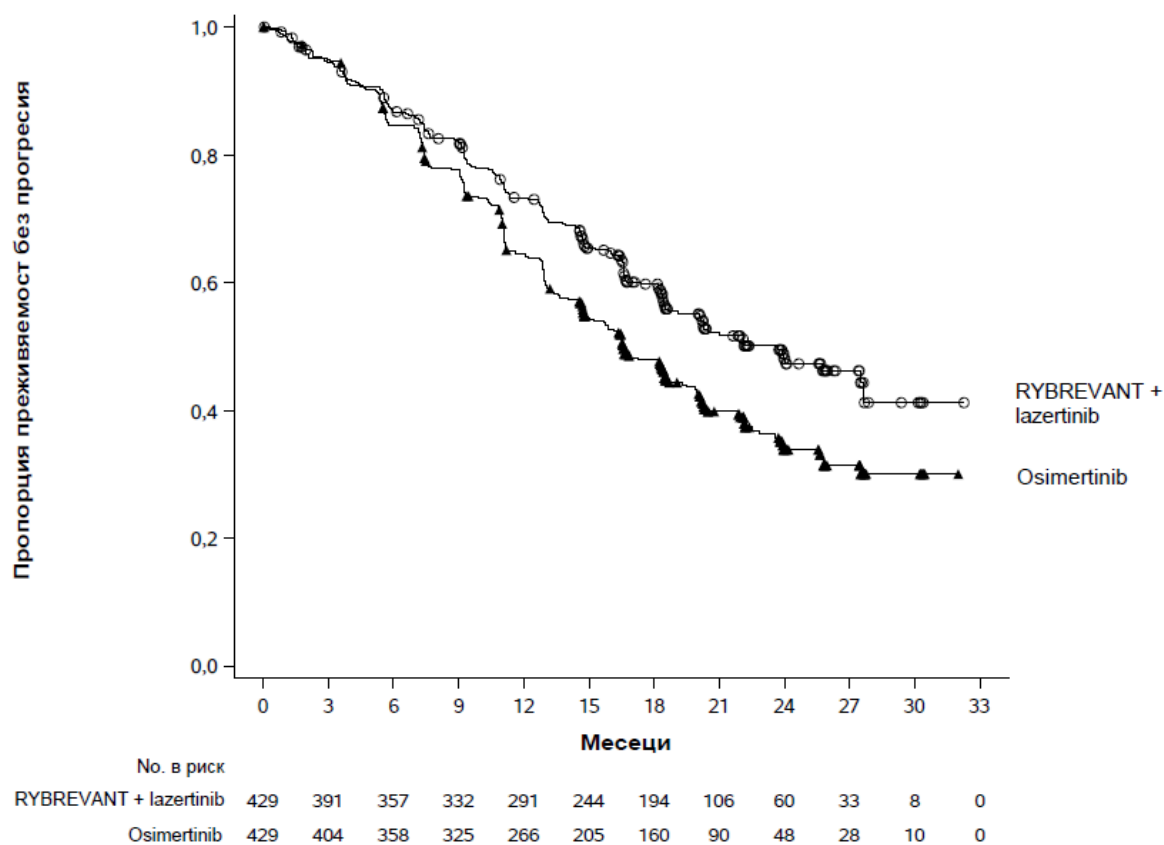
Резултатите за PFS са с дата на заключване на данните 11 август 2023 г. с медиана на проследяване 22,0 месеца.

Резултатите за ORR и DOR са с дата на заключване на данните 13 май 2024 г. с медиана на проследяване 31,3 месеца. Резултатите за OS са с дата на заключване на данните 4 декември 2024 г. с медиана на проследяване 37,8 месеца.

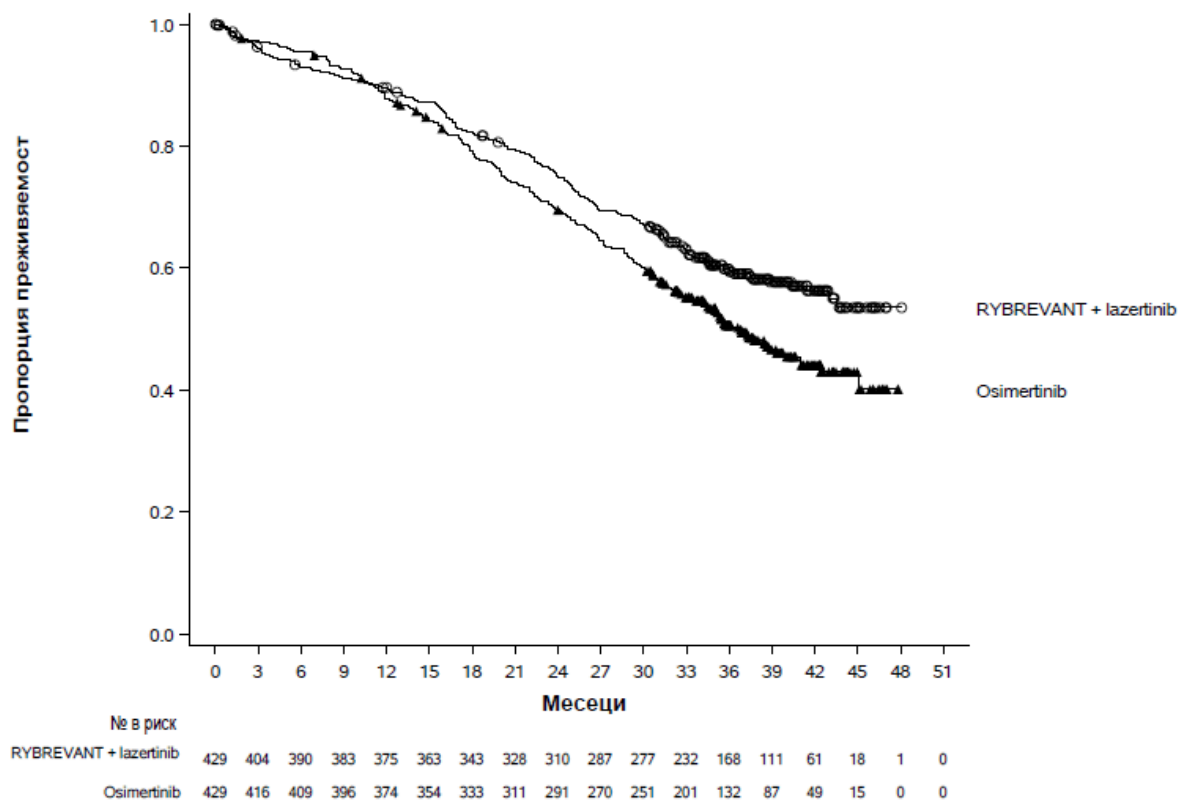
^a BICR според RECIST v1.1.

^б Въз основа на потвърдени респондери.

Фигура 1: Крива на PFS по Kaplan-Meier при нелекувани преди това пациенти с НДРБД според оценка на BICR



Фигура 2: Крива на OS по Kaplan-Meier при нелекувани преди това пациенти с НДРБД



Вътречерепните ORR и DOR, оценени чрез BICR са предварително уточнени крайни точки в MARIPOSA. В подгрупата пациенти с вътречерепни лезии на изходно ниво комбинацията на Rybrevant за интравенозно приложение и лазертиниб показва сходна с контролата вътречерепна ORR. Съгласно протокола на всички пациенти в MARIPOSA са направени серийни изследвания с ЯМР на мозъка за оценка на вътречерепния отговор и продължителността. Резултатите са обобщени в Таблица 7.

Таблица 7: Вътречерепна ORR и DOR според оценка на BICR при участници с вътречерепни лезии на изходно ниво - MARIPOSA

	Rybrevant за интравенозно приложение + лазертиниб (N=180)	Озимертиниб (N=186)
Оценка на отговора при вътречерепен тумор		
Вътречерепна ORR (CR+PR), % (95% CI)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Пълен отговор	64%	59%
Вътречерепна DOR		
Брой респондери	140	144
Медиана, месеци (95% CI)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

CI = доверителен интервал;

NE = не може да се оцени

Резултатите за вътречерепните ORR и DOR са с дата на заключение на данните 4 декември 2024 г. с медиана на проследяване 37,8 месеца.

Лекуван преди това недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с инсерционни мутации в екзон 20 (CHRYSLIS)

CHRYSLIS е многоцентрово, открито проучване с множество кохорти, проведено за оценка на безопасността и ефикасността на Rybrevant за интравенозно приложение при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД. Ефикасността е оценена при 114 пациента с локално авансирал или метастатичен НДРБД с инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR, чието заболяване е прогресирало по време на или след химиотерапия на базата на платина, и които имат медиана на проследяване 12,5 месеца. Проби от туморна тъкан (93%) и/или плазма (10%) за всички пациенти са тествани локално за определяне на статуса по отношение на мутация с инсерция в Екзон 20 на EGFR, като се използва секвениране от следващо поколение (next generation sequencing, NGS) при 46% от пациентите или полимеразна верижна реакция (polymerase chain reaction, PCR) при 41% от пациентите, а при 4% от пациентите методите за тестване не са посочени. Пациенти с нелекувани мозъчни метастази или анамнеза за ILD, нуждаещи се от лечение със стероиди с удължено действие или други имunosупресивни средства през последните 2 години, не са включени в проучването. Rybrevant за интравенозно приложение е прилаган интравенозно в доза 1 050 mg при пациенти < 80 kg или 1 400 mg при пациенти ≥ 80 kg веднъж седмично в продължение на 4 седмици, след това на всеки 2 седмици, като се започва в Седмица 5, до загуба на клинична полза или неприемлива токсичност. Първичната крайна точка за ефикасност е оценената от изследователя обща честота на отговор (overall response rate, ORR), определена като потвърден пълен отговор (CR) или частичен отговор (PR) въз основа на RECIST v1.1. Освен това първичната крайна точка е оценена чрез заслепен независим централен преглед (blinded independent central review, BICR). Вторичните крайни точки за ефикасност включват продължителност на отговора (duration of response, DOR).

Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 36–84), като 41% от пациентите са ≥ 65 години; 61% са жени, 52% са азиатци и 37% са от европейската раса. Медианата на броя на предходни терапии е 2 (диапазон: 1 до 7 терапии). На изходно ниво 29% имат функционален статус по ECOG 0, а 70% имат функционален статус по ECOG 1; 57% никога не са пушили; 100% имат рак стадий IV, а 25% имат предходно лечение за метастази в мозъка. Инсерции в екзон 20 са наблюдавани в 8 различни остатъци; най-честите остатъци са A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) и N771 (11%).

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 8.

Таблица 8: Резултати за ефикасност в CHRYSALIS

	Оценка на изследователя (N=114)
Обща честота на отговор^{a, б} (95% CI)	37% (28%, 46%)
Пълен отговор	0%
Частичен отговор	37%
Продължителност на отговора	
Медиана ^в (95% CI), месеци	12,5 (6,5; 16,1)
Пациенти с DOR $\geq$ 6 месеца	64%

CI = Доверителен интервал

^a Потвърден отговор

^б Резултатите за ORR и DOR според оценката на изследователя съответстват на тези, съобщени при оценката на BICR. ORR според оценката на BICR е 43% (34%, 53%), като честотата на CR е 3%, а на PR - 40%, медианата на DOR според оценката на BICR е 10,8 месеца (95% CI: 6,9; 15,0), а пациентите с DOR $\geq$ 6 месеца според оценката на BICR са 55%.

^в Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier

При проучваните подтипове мутации се наблюдава антитуморно действие.

Имуногенност

След лечение с Rybrevant за подкожно приложение нечесто се откриват антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA). Не са установени данни за влияние на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността. Сред 389-те участници, получили Rybrevant за подкожно приложение като монотерапия или като част от комбинирана терапия, 37 участници (10%) са положителни за възникнали в хода на лечението антитела към gHuPH20. Имуногенността към gHuPH20, наблюдавана при тези участници, не повлиява фармакокинетиката на амивантамаб.

Старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики в ефективността между пациентите на възраст $\geq$ 65 години и пациентите < 65 години.

Педиатрични популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rybrevant във всички подгрупи на педиатричната популация при НДРБД (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение средногеометричната стойност (%CV) на бионаличността на амивантамаб е 66,6% (14,9%) с медиана на времето за достигане на максимална концентрация 3 дни въз основа на индивидуалните оценки на ФК параметри на амивантамаб при участниците, получаващи подкожно приложение, в популационния ФК анализ.

При схемата с подкожно приложение на всеки две седмици, средногеометричната стойност (%CV) на максималната стойност на най-ниската концентрация на амивантамаб след четвъртата седмична доза е 335 $\mu\text{g/ml}$ (32,7%). Средната стойност на AUC_{1седмица} се увеличава 3,5 пъти от първата доза до Ден 1 в Цикъл 2. Максималната стойност на най-ниската концентрация на амивантамаб след подкожно приложение като монотерапия и в комбинация с лазертиниб обикновено се наблюдава в края на седмичната доза (Цикъл 2, Ден 1).

Концентрацията на амивантамаб в стационарно състояние се достига приблизително към Седмица 13. Средногеометричната стойност (%CV) на най-ниската концентрация на амивантамаб в стационарно състояние в Цикъл 4, Ден 1 е 206 µg/ml (39,1%).

В Таблица 9 са изброени наблюдаваните средногеометрични стойности (%CV) на максималните стойности на най-ниски концентрации в (Цикъл 2, Ден 1, C_{trough}) и площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC_{Ден 1-15}) от Цикъл 2 след препоръчителните дози амивантамаб, прилагани подкожно и интравенозно при пациенти с НДРБД. Тези ФК крайни точки са в основата на демонстрирането на не по-малка ефикасност, което е в подкрепа на преминаването от интравенозно към подкожно приложение.

Таблица 9: Резюме на фармакокинетичните показатели на амивантамаб, като е използван серум, при пациенти с НДРБД (проучване PALOMA-3)

Показател	Rybrevant за подкожно приложение 1600 mg (2240 mg при телесно тегло ≥ 80 kg)	Rybrevant за интравенозно приложение 1050 mg (1400 mg при телесно тегло ≥ 80 kg)
	Средногеометрична стойност (%CV)	
Цикъл 2 Ден 1 C _{trough} (µg/ml)	335 (32,7%)	293 (31,7%)
Цикъл 2 AUC _(Day1-15) (µg/ml)	135861 (30,7%)	131704 (24,0%)

Разпределение

Въз основа на изчисленията на индивидуалните ФК показатели на амивантамаб в популационния ФК анализ при участници, получаващи подкожно приложение, средногеометричната стойност (%CV) на общия обем на разпределение на амивантамаб, приложен подкожно, е 5,69 l (23,8%).

Елиминиране

Въз основа на изчисленията на индивидуалните ФК показатели на амивантамаб в популационния ФК анализ при участници, получаващи подкожно приложение, изчислената средногеометрична стойност (%CV) на линейния CL и свързаният терминален полуживот, са съответно 0,264 l/ден (26,0%) и 18,8 дни (34,3%).

Специални популации

Старческа възраст

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на амивантамаб въз основа на възрастта (21-88 години).

Бъбречно увреждане

Не е наблюдаван клинично значим ефект върху фармакокинетиката на амивантамаб при пациенти с лека ($60 \leq$ креатининов клирънс [CrCl] < 90 ml/min), умерена ($29 \leq$ CrCl < 60 ml/min) или тежка ($15 \leq$ CrCl < 29 ml/min) степен на бъбречно увреждане. Данните при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане са ограничени (n=1), но няма данни, които да показват, че при тези пациенти е необходима корекция на дозата. Ефектът на терминална бъбречна недостатъчност (CrCl < 15 ml/min) върху фармакокинетиката на амивантамаб е неизвестен.

Чернодробно увреждане

Малко вероятно е промени в чернодробната функция да окажат някакъв ефект върху елиминирането на амивантамаб, тъй като молекулите на базата на IgG1 като амивантамаб не се метаболизират чрез чернодробни пътища.

Не е наблюдаван клинично значим ефект върху фармакокинетиката на амивантамаб въз основа на лека [(общ билирубин $\leq$ ULN и AST $>$ ULN) или (ULN $<$ общ билирубин $\leq$ 1,5 x ULN)] или умерена ($1,5 \times \text{ULN} <$ общ билирубин $\leq 3 \times \text{ULN}$ и всяка стойност на AST) степен на чернодробно увреждане. Данните при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане са ограничени ($n=1$), но няма данни, които да показват, че при тези пациенти е необходима корекция на дозата. Ефектът на тежка степен (общ билирубин $>$ 3 пъти ULN) на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на амивантамаб е неизвестен.

Педиатрични популация

ФК на амивантамаб при педиатрични пациенти не е изследвана.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане.

Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани проучвания при животни за установяване на канцерогенния потенциал на амивантамаб. Рутинните проучвания за генотоксичност и канцерогенност обикновено не са приложими при биологичните лекарствени продукти, тъй като големите молекули на протеините не могат да дифундират в клетките и не могат да взаимодействат с ДНК или с хромозомен материал.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на ефектите върху репродукцията и феталното развитие. Въз основа на механизма му на действие обаче амивантамаб може да причини фетално увреждане или аномалии на развитието. Според съобщения в литературата намалението, елиминирането или прекъсването на ембриофеталната или майчината EGFR сигнализация може да попречи на имплантацията, да предизвика ембриофетална загуба по време на различни гестационни стадии (чрез ефекти върху развитието на плацентата), да причини аномалии на развитието в множество органи или ранна смърт на преживелите фетуси. Аналогично, нокаутът на MET или неговия лиганд хепатоцитен растежен фактор (HGF) е ембриолетален поради тежки дефекти в развитието на плацентата, като фетусите имат дефекти на мускулното развитие в множество органи. Известно е, че човешките IgG1 преминават през плацентата. Поради това, амивантамаб има потенциал да се предава от майката на развиващия се плод.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20)

EDTA динамиева сол дихидрат

Ледена оцетна киселина

L-метионин

Полисорбат 80 (E433)

Натриев ацетат трихидрат

Захароза

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

18 месеца

Приготвена спринцовка

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана в продължение на 24 часа при 2°C до 8°C, последвано от 24 часа при 15°C до 30°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако методът на приготвяне на дозата не изключва риска от микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след приготвяне на спринцовката вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml разтвор във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 1600 mg амивантамаб. Опаковка с 1 флакон.

14 ml разтвор във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 2240 mg амивантамаб. Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Rybrevant за подкожно приложение е само за еднократна употреба и е готов за употреба.

Инжекционният разтвор трябва да се приготви, като се използва асептична техника, както следва:

Приготвяне

- Определете необходимата доза и подходящия флакон Rybrevant за подкожно приложение въз основа на изходното тегло на пациента (вж. точка 4.2).
- Пациентите с тегло < 80 kg получават 1 600 mg, а пациентите с тегло ≥ 80 kg – 2240 mg веднъж седмично от Седмица 1 до 4, след което на всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5.
- Извадете подходящия флакон Rybrevant за подкожно приложение от хладилника (2°C до 8°C).
- Проверете дали разтворът Rybrevant за подкожно приложение е безцветен до бледожълт. Не използвайте при наличие на непрозрачни частици, промяна на цвета или други чужди частици.
- Темперирайте Rybrevant за подкожно приложение на стайна температура (15°C до 30°C) в продължение на най-малко 15 минути. Не затопляйте Rybrevant за подкожно приложение по никакъв друг начин. Не разклащайте.
- Изтеглете необходимия за инжектиране обем Rybrevant за подкожно приложение от флакона в спринцовка с подходящ размер, като използвате трансферна игла. По-малките спринцовки изискват по-малко сила по време на подготовката и приложението.
- Rybrevant за подкожно приложение е съвместим с инжекционни игли от неръждаема стомана, полипропиленови и поликарбонатни спринцовки и комплекти за подкожна инфузия от полиетилен, полиуретан и поливинилхлорид. Ако е необходимо, за

промиване на инфузионния комплект може да се използва и разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

- Заменете трансферната игла с подходящите помощни средства за транспортиране или приложение. Препоръчва се използването на игла или комплект за инфузия с размер от 21G до 23G, за да се осигури лесно приложение.

Съхранение на приготвената спринцовка

Приготвената спринцовка трябва да се приложи незабавно. Ако незабавното приложение не е възможно, съхранявайте приготвената спринцовка в хладилник при температура от 2°C до 8°C за период до 24 часа, след което при стайна температура от 15°C до 30°C за период до 24 часа. Приготвената спринцовка трябва да се изхвърли, ако се съхранява повече от 24 часа в хладилник или повече от 24 часа на стайна температура. Ако се съхранява в хладилник, разтворът трябва да достигне стайна температура преди приложение.

Изхвърляне

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 декември 2021 г.
Дата на последно подновяване: 11 септември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybrevant 350 mg концентрат за инфузионен разтвор
амивантамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон 7 ml съдържа 350 mg амивантамаб (50 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: EDTA динатриева сол дихидрат, L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-метионин, полисорбат 80, захароза и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1594/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rybrevant 350 mg стерилен концентрат
амивантамаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

7 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybrevant 1 600 mg инжекционен разтвор
амивантамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон 10 ml съдържа 1 600 mg амивантамаб (160 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), EDTA динатриева сол дихидрат, ледена оцетна киселина, L-метионин, полисорбат 80, натриев ацетат трихидрат, захароза и вода за инъекции.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 600 mg/10 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1594/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rybrevant 1 600 mg инжекционен разтвор
амивантамаб
Подкожно приложение
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Само за подкожно приложение.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 600 mg/10 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybrevant 2 240 mg инжекционен разтвор
амивантамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон 14 ml съдържа 2 240 mg амивантамаб (160 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), EDTA динатриева сол дихидрат, ледена оцетна киселина, L-метионин, полисорбат 80, натриев ацетат трихидрат, захароза и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

2 240 mg/14 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за подкожно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1594/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rybrevant 2 240 mg инжекционен разтвор
амивантамаб
Подкожно приложение
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Само за подкожно приложение.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 240 mg/14 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Rybrevent 350 mg концентрат за инфузионен разтвор амивантамаб (amivantamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rybrevent и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Rybrevent
3. Как се прилага Rybrevent
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Rybrevent
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rybrevent и за какво се използва

Какво представлява Rybrevent

Rybrevent е противораково лекарство. То съдържа активното вещество амивантамаб, което представлява антитяло (вид белтък), предназначено да разпознава и атакува специфични мишени в организма.

За какво се използва Rybrevent

Rybrevent се използва при възрастни с вид рак на белите дробове, наречен „недребноклетъчен рак на белите дробове“. Той се използва, когато раът се е разпространил в други части на организма Ви и е претърпял известни промени в ген, наречен „EGFR“.

Rybrevent може да Ви бъде предписан:

- като първото лекарство, което получавате за Вашето заболяване, в комбинация с лазертиниб.
- в комбинация с химиотерапия след неуспех на предходна терапия, включваща тирозинкиназен инхибитор (ТКИ) на EGFR.
- като първото лекарство, което получавате за Вашето заболяване, в комбинация с химиотерапия или
- когато химиотерапията вече не действа срещу Вашето заболяване.

Как действа Rybrevent

Активното вещество в Rybrevent амивантамаб се прицелва в два белтъка, намиращи се върху раковите клетки:

- рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR) и
- фактор на мезенхимно-епителен преход (MET).

Това лекарство действа чрез прикрепяне към тези белтъци. Това може да забави или да спре растежа на рака на белите дробове. То може да помогне също за намаляване размера на тумора.

Rybrevant може да се прилага в комбинация с други противоракови лекарства. Важно е също така да прочетете и листовките за тези лекарства. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарствата, се обърнете към Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Rybrevant

Не използвайте Rybrevant

- ако сте алергични към амивантамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не използвайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Rybrevant, ако:

- сте страдали от възпаление на белите дробове (заболяване, наречено „интерстициална белодробна болест“ или „пневмонит“).

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от следните нежелани реакции, докато приемате това лекарство (вижте точка 4 за повече информация):

- Някаква нежелана реакция, докато лекарството се прилага във вената Ви.
- Внезапно затруднено дишане, кашлица или повишена температура, което може да показва възпаление на белите дробове. Състоянието може да бъде животозастрашаващо, поради което медицинските специалисти ще Ви наблюдават за евентуални симптоми.
- Когато се използва с друго лекарство, наречено лазертиниб, може да се появят животозастрашаващи нежелани реакции (поради образуване на кръвни съсиреци във вените). Вашият лекар ще Ви предпише допълнително лекарство, което да помогне за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци по време на лечението, както и ще Ви наблюдава за евентуални симптоми.
- Кожни проблеми. За намаляване на риска и тежестта на кожните проблеми, носете защитно облекло, прилагайте широкоспектърно UVA/UVB слънцезащитно средство и използвайте редовно овлажняващи кремове (за предпочитане на базата на серамиди или други състави, които осигуряват продължителна хидратация на кожата и не съдържат изсушаващо средство) на лицето и цялото тяло (с изключение на скалпа), докато приемате това лекарство. Ще трябва да не се излагате на слънце и да продължите да правите това в продължение на 2 месеца след спиране на лечението. Вашият лекар може да Ви препоръча да започнете да приемате антибиотик(ци) и антисептик за измиване на ръцете и краката си за намаляване на риска и тежестта на кожните проблеми, и може да Ви лекува с лекарство(а) или да Ви изпрати при специалист по кожни болести (дерматолог), ако получите кожни реакции по време на лечението.
- Очни проблеми. Ако имате проблеми със зрението или болка в очите, свържете се веднага с Вашия лекар или медицинска сестра. Ако използвате контактни лещи и получите нови очни симптоми, спрете използването им и кажете веднага на Вашия лекар.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца или юноши под 18-годишна възраст. Това е така, защото не е известно дали лекарството е безопасно и ефективно в тази възрастова група.

Други лекарства и Rybrevant

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Контрацепция

- Ако можете да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с Rybrevant и в продължение на 3 месеца след спирането му.

Бременност

- Преди да Ви се приложи това лекарство, трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Възможно е това лекарство да навреди на нероденото бебе. Ако забременеете, докато се лекувате с това лекарство, кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра. Вие и Вашият лекар ще решите дали ползата от лечението с лекарството е по-голяма от риска за Вашето неродено бебе.

Кърмене

Не е известно дали Rybrevant преминава в кърмата. Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви се приложи това лекарство. Вие и Вашият лекар ще решите дали ползата от кърменето е по-голяма от риска за Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Ако се чувствате уморени, замаяни или ако очите Ви са раздразнени или след прилагане на Rybrevant зрението Ви е засегнато, не шофирайте и не работете с машини.

Rybrevant съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Преди обаче да Ви се приложи Rybrevant, той може да се смеси с разтвор, който съдържа натрий. Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с контролиран прием на сол.

Rybrevant съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 0,6 mg полисорбат 80 във всеки ml, което е еквивалентно на 4,2 mg във флакон от 7 ml. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как се прилага Rybrevant

Какво количество се прилага

Вашият лекар ще изчисли правилната за Вас доза Rybrevant. Дозата на това лекарство ще зависи от телесното Ви тегло в началото на терапията Ви. Ще бъдете лекувани с Rybrevant веднъж на всеки 2 или 3 седмици в зависимост от лечението, което Вашият лекар е определил за Вас.

Препоръчителната доза Rybrevant на всеки 2 седмици е:

- 1 050 mg, ако тежите под 80 kg.
- 1 400 mg, ако тежите повече или равно на 80 kg.

Препоръчителната доза Rybrevant на всеки 3 седмици е:

- 1 400 mg за първите 4 дози и 1 750 mg за следващите дози, ако тежите под 80 kg
- 1 750 mg за първите 4 дози и 2 100 mg за следващите дози, ако тежите 80 kg или повече.

Как се прилага лекарството

Това лекарство ще се прилага от лекар или медицинска сестра. То се прилага като капково вливане във вена (интравенозна инфузия) в продължение на няколко часа.

Rybrevant се прилага, както следва:

- веднъж седмично за първите 4 седмици
- след това веднъж на всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5, или веднъж на всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7, докато продължавате да получавате полза от лечението.

През първата седмица Вашият лекар ще приложи дозата Rybrevant, разделена в два дни.

Лекарства, прилагани по време на лечение с Rybrevant

Преди всяка инфузия Rybrevant ще Ви се прилагат лекарства, които понижават вроятността от реакции, свързани с инфузията. Те може да включват:

- лекарства за алергична реакция (антихистамини)
- лекарства за възпаление (кортикостероиди)
- лекарства за повишена температура (като напр. парацетамол).

Може да се прилагат също допълнителни лекарства според появата на някои симптоми, които може да получите.

Ако Ви се приложи повече от необходимата доза Rybrevant

Това лекарство ще се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако Ви се приложи твърде голямо количество (предозиране), което е малко вероятно, Вашият лекар ще провери за наличие на нежелани реакции.

Ако сте пропуснали часа си за приложение на Rybrevant

Много е важно да спазвате всички уговорени часове. Ако пропуснете час, насрочете си друг възможно най-скоро.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите следните сериозни нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат над 1 на 10 души):

- Признаци на реакция към инфузията – напр. студени тръпки, недостиг на въздух, гадене, зачервяване на лицето, дискомфорт в гърдите и повръщане, докато се прилага лекарството. Това може да се случи, особено при първата доза. Вашият лекар може да Ви даде други лекарства или може да се наложи инфузията да се забави или да се спре.
- Когато се дава заедно с друго лекарство, наречено „лазертиниб“, може да се образува тромб във вените, особено в белите дробове или краката. Признаците може да включват остра болка в гърдите, задух, учестено дишане, болка в крака и подуване на ръцете или краката.
- Кожни проблеми – напр. обрив (включително акне), инфектирана кожа около ноктите, суха кожа, сърбеж, болка и зачервяване. Кажете на Вашия лекар, ако проблемите с кожата или ноктите се влошат.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Проблеми с очите - като напр. сухота в очите, подути клепачи, сърбеж в очите, проблеми със зрението, растеж на миглите.
- Признаци на възпаление на белите дробове - напр. внезапно затруднено дишане, кашлица или повишена температура. Това би могло да доведе до трайно увреждане (интерстициална белодробна болест). Вашият лекар може да реши да спре Rybrevant, ако получите тази нежелана реакция.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- възпаление на роговицата (предната част на окото)

- възпаление вътре в окото, което може да засегне зрението
- животозастрашаващ обрив с мехури и белене на кожата върху голяма част от тялото (токсична епидермална некролиза).

Следните нежелани реакции се съобщават в клиничните проучвания на Rybrevant в комбинация с лазертиниб:

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много често (може да засегнат над 1 на 10 души):

- проблеми с ноктите
- ниско ниво на протеина албумин в кръвта
- подуване, причинено от натрупване на течност в тялото
- рани в устата
- повишена стойност на чернодробните ензими в кръвта
- увреждане на нерви, което може да причини мравучкане, изтръпване, болка или загуба на усет за болка
- усещане за силна умора
- запек
- диария
- намален апетит
- ниско ниво на калций в кръвта
- гадене
- мускулни спазми
- ниско ниво на калий в кръвта
- замаяност
- мускулни болки
- повръщане
- висока температура
- болка в стомаха

Често (може да засегнат до 1 на 10 души):

- хемороиди
- зачервяване, подуване, белене на кожата или болезненост, главно на дланите или стъпалата (синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия)
- ниско ниво на магнезий в кръвта
- сърбящ обрив
- язва (рана) на кожата.

Следните нежелани реакции се съобщават в клиничните проучвания на Rybrevant, прилаган самостоятелно:

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много често (може да засегнат над 1 на 10 души):

- ниска стойност на белтъка, наречен „албумин“, в кръвта
- оток, причинен от натрупване на течност в организма
- усещане за силна умора
- рани в устата
- запек или диария
- намален апетит
- повишена стойност на чернодробния ензим аланин аминотрансфераза в кръвта, възможен признак на проблеми с черния дроб

- повишена стойност на ензима аспартат аминотрансфераза в кръвта, възможен признак на проблеми с черния дроб
- замаяност
- повишена стойност на ензима алкална фосфатаза в кръвта
- мускулни болки
- висока температура
- ниска стойност на калций в кръвта.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- стомашна болка
- ниско ниво на калий в кръвта
- ниско ниво на магнезий в кръвта
- хемороиди.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- язва (рана) на кожата.

Следните нежелани реакции се съобщават в клиничните проучвания на Rybrevant, прилаган в комбинация с химиотерапия:

Други нежелани реакции

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат над 1 на 10 души):

- нисък брой на вид бели кръвни клетки (неутропения)
- нисък брой тромбоцити (клетки, които помагат на кръвта да се съсирва)
- тромб във вените
- усещане за силна умора
- гадене
- рани в устата
- запек
- оток, причинен от натрупване на течност в организма
- намален апетит
- ниско ниво на протеина албумин в кръвта
- повишена стойност на чернодробния ензим аланин аминотрансфераза в кръвта, възможен признак на проблеми с черния дроб
- повишена стойност на ензима аспартат аминотрансфераза в кръвта, възможен признак на проблеми с черния дроб
- повръщане
- ниско ниво на калий в кръвта
- диария
- висока температура
- ниско ниво на магнезий в кръвта
- ниско ниво на калций в кръвта

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повишена стойност на ензима алкална фосфатаза в кръвта
- стомашна болка
- замаяност
- хемороиди
- мускулни болки
- язва (рана) на кожата.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Rybrevant

Rybrevant ще се съхранява в болницата или клиниката.

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“/“EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана в продължение на 10 часа при 15°C до 25°C на стайна светлина. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако методът на разреждане не изключва риска от микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист ще изхвърли лекарствата, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rybrevant

- Активното вещество е амивантамаб. Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 50 mg амивантамаб. Един флакон 7 ml концентрат съдържа 350 mg амивантамаб.
- Другите съставки са етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA) динатриева сол дихидрат, L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-метионин, полисорбат 80, захароза и вода за инжекции (вижте точка 2).

Как изглежда Rybrevant и какво съдържа опаковката

Rybrevant е концентрат за инфузионен разтвор и е безцветна до бледожълта течност. Това лекарство се доставя в картонена опаковка, съдържаща 1 стъклен флакон 7 ml концентрат.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен споменатите по-долу.

Пригответе разтвора за интравенозна инфузия, като използвате асептична техника, както следва:

Приготвяне

- Определете необходимата доза и броя необходими флакони Rybrevant според изходното тегло на пациента. Всеки флакон Rybrevant съдържа 350 mg амивантамаб.
- При приложение на всеки 2 седмици пациентите с тегло < 80 kg получават 1 050 mg, а пациентите с тегло ≥ 80 kg – 1 400 mg веднъж седмично за общо 4 дози, след което на всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5.
- При приложение на всеки 3 седмици пациентите с тегло < 80 kg получават 1 400 mg веднъж седмично за общо 4 дози, след което по 1 750 mg на всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7, а пациентите с тегло ≥ 80 kg – 1 750 mg веднъж седмично за общо 4 дози, след което по 2 100 mg на всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7.
- Проверете дали Rybrevant разтвор е безцветен до бледожълт. Не използвайте при наличие на промяна на цвета или видими частици.
- Изтеглете и след това изхвърлете обем от 5% разтвор на глюкоза или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор от 250 ml инфузионен сак, който е равен на необходимия обем на Rybrevant разтвор, който трябва да се добави (изхвърлете по 7 ml разтворител от инфузионния сак за всеки флакон). Инфузионните сакове трябва да са направени от поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полиетилен (PE) или полиолефин (PP+PE).
- Изтеглете 7 ml Rybrevant от всеки необходим флакон, след това ги добавете в инфузионния сак. Всеки флакон съдържа 0,5 ml излишък, за да се гарантира достатъчен обем за изтегляне. Крайният обем в инфузионния сак трябва да бъде 250 ml. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
- Внимателно обърнете сака, за да се смеси разтворът. Не разклащайте.
- Преди приложение проверете визуално за наличие на частици и промяна на цвета. Не използвайте, ако се наблюдават промяна на цвета или видими частици.

Приложение

- Приложете разредения разтвор чрез интравенозна инфузия, като използвате инфузионна система, снабдена с регулатор на потока и с вграден, стерил, апиногенен филтър от полиетерсулфон (PES) с ниско свързване с протеини (размер на порите 0,22 или 0,2 микрометра). Системите за приложение трябва да бъдат направени от полиуретан (PU), полибутилен (PBD), PVC, PP или PE.
- Инфузионната система с филтър **трябва** да се зареди с 5% разтвор на глюкоза или 0,9% разтвор на натриев хлорид преди началото на всяка инфузия на Rybrevant.
- Не вливайте Rybrevant чрез една и съща интравенозна система едновременно с други средства.
- Разреденият разтвор трябва да се приложи в рамките на 10 часа (включително времето за инфузия) на стайна температура (15°C до 25°C) и на стайна светлина.
- Поради честотата на IRRs при първата доза амивантамаб трябва да се влива през периферна вена в седмица 1 и седмица 2. Инфузия чрез централен достъп може да се прилага през следващите седмици, когато рискът от IRRs е по-нисък.

Изхвърляне

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба и неизползваният лекарствен продукт, който не се приложи в рамките на 10 часа, трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за пациента

Rybrewant 1600 mg инжекционен разтвор Rybrewant 2240 mg инжекционен разтвор

амивантамаб (amivantamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rybrewant и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Rybrewant
3. Как се прилага Rybrewant
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Rybrewant
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rybrewant и за какво се използва

Какво представлява Rybrewant

Rybrewant е противораково лекарство. То съдържа активното вещество амивантамаб, което представлява антитяло (вид белтък), предназначено да разпознава и атакува специфични мишени в организма.

За какво се използва Rybrewant

Rybrewant се използва при възрастни с вид рак на белите дробове, наречен „недребноклетъчен рак на белите дробове“. Той се използва, когато ракът се е разпространил в други части на организма Ви и е претърпял известни промени в ген, наречен „EGFR“.

Rybrewant може да Ви бъде предписан:

- като първото лекарство, което получавате за Вашето заболяване, в комбинация с лазертиниб.
- когато химиотерапията вече не действа срещу Вашето заболяване.

Как действа Rybrewant

Активното вещество в Rybrewant амивантамаб се прицелва в два белтъка, намиращи се върху раковите клетки:

- рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR) и
- фактор на мезенхимно-епителен преход (MET).

Това лекарство действа чрез прикрепяне към тези белтъци. Това може да забави или да спре растежа на рака на белите дробове. То може да помогне също за намаляване размера на тумора.

Rybrevant може да се прилага в комбинация с други противоракови лекарства. Важно е също така да прочетете и листовките за тези лекарства. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарствата, се обърнете към Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Rybrevant

Не използвайте Rybrevant

- ако сте алергични към амивантамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не използвайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Rybrevant, ако:

- сте страдали от възпаление на белите дробове (заболяване, наречено „интерстициална белодробна болест“ или „пневмонит“).

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от следните нежелани реакции, докато приемате това лекарство (вижте точка 4 за повече информация):

- Някаква нежелана реакция, докато лекарството се инжектира.
- Внезапно затруднено дишане, кашлица или повишена температура, което може да показва възпаление на белите дробове. Състоянието може да бъде животозастрашаващо, поради което медицинските специалисти ще Ви наблюдават за евентуални симптоми.
- Когато се използва с друго лекарство, наречено лазертиниб, може да се появят животозастрашаващи нежелани реакции (поради образуване на кръвни съсиреци във вените). Вашият лекар ще Ви предпише допълнително лекарство, което да помогне за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци по време на лечението, както и ще Ви наблюдава за евентуални симптоми.
- Кожни проблеми. За намаляване на риска и тежестта на кожните проблеми, носете защитно облекло, прилагайте широкоспектърно UVA/UVB слънцезащитно средство и използвайте редовно овлажняващи кремове (за предпочитане на базата на серамиди или други съставки, които осигуряват продължителна хидратация на кожата и не съдържат изсушаващо средство) на лицето и цялото тяло (с изключение на скалпа), докато приемате това лекарство. Ще трябва да не се излагате на слънце и да продължите да правите това в продължение на 2 месеца след спиране на лечението. Вашият лекар може да Ви препоръча да започнете да приемате антибиотик(ци) и антисептик за измиване на ръцете и краката си за намаляване на риска и тежестта на кожните проблеми, и може да Ви лекува с лекарство(а) или да Ви изпрати при специалист по кожни болести (дерматолог), ако получите кожни реакции по време на лечението.
- Очни проблеми. Ако имате проблеми със зрението или болка в очите, свържете се веднага с Вашия лекар или медицинска сестра. Ако използвате контактни лещи и получите нови очни симптоми, спрете използването им и кажете веднага на Вашия лекар.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца или юноши под 18-годишна възраст. Това е така, защото не е известно дали лекарството е безопасно и ефективно в тази възрастова група.

Други лекарства и Rybrevant

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Контрацепция

- Ако можете да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с Rybrevant и в продължение на 3 месеца след спирането му.

Бременност

- Преди да Ви се приложи това лекарство, трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Възможно е това лекарство да навреди на нероденото бебе. Ако забременеете, докато се лекувате с това лекарство, кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра. Вие и Вашият лекар ще решите дали ползата от лечението с лекарството е по-голяма от риска за Вашето неродено бебе.

Кърмене

Не е известно дали Rybrevant преминава в кърмата. Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви се приложи това лекарство. Вие и Вашият лекар ще решите дали ползата от кърменето е по-голяма от риска за Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Ако се чувствате уморени, замаяни или ако очите Ви са раздразнени или след прилагане на Rybrevant зрението Ви е засегнато, не шофирайте и не работете с машини.

Rybrevant съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Rybrevant съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 0,6 mg полисорбат 80 във всеки ml, което е еквивалентно на 6 mg във флакон от 10 ml или 8,4 mg във флакон от 14 ml. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как се прилага Rybrevant

Какво количество се прилага

Вашият лекар ще изчисли правилната за Вас доза Rybrevant. Дозата на това лекарство ще зависи от телесното Ви тегло в началото на терапията Ви.

Препоръчителната доза Rybrevant е:

- 1 600 mg, ако тежите под 80 kg.
- 2240 mg, ако тежите повече или равно на 80 kg.

Как се прилага лекарството

Rybrevant ще се прилага от лекар или медицинска сестра като инжекция под кожата (подкожна инжекция) в продължение на около 5 минути. Тя се поставя в областта на корема, не на други места по тялото и не на места, където кожата е зачервена, натъртена, болезнена, втвърдена или има татуировки или белези.

Ако почувствате болка по време на инжектирането, лекарят или медицинската сестра може да прекъснат инжектирането и да Ви поставят останалата част от инжекцията в друга област на корема.

Rybrevant се прилага, както следва:

- веднъж седмично за първите 4 седмици
- след това веднъж на всеки 2 седмици, като се започне в седмица 5, докато продължавате да получавате полза от лечението.

Лекарства, прилагани по време на лечение с Rybrevant за подкожно приложение

Преди всяка инжекция Rybrevant ще Ви се прилагат лекарства, които понижават вроятността от реакции, свързани с приложението. Те може да включват:

- лекарства за алергична реакция (антихистамини)

- лекарства за възпаление (кортикостероиди)
- лекарства за повишена температура (като напр. парацетамол).

Може да се прилагат също допълнителни лекарства според появата на някои симптоми, които може да получите.

Ако Ви се приложи повече от необходимата доза Rybrevant

Това лекарство ще се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако Ви се приложи твърде голямо количество (предозиране), което е малко вероятно, Вашият лекар ще провери за наличие на нежелани реакции.

Ако сте пропуснали часа си за приложение на Rybrevant

Много е важно да спазвате всички уговорени часове. Ако пропуснете час, насрочете си друг възможно най-скоро.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите следните сериозни нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат над 1 на 10 души):

- Признаци на реакция към инжекцията – напр. студени тръпки, недостиг на въздух, гадене, зачервяване на лицето, дискомфорт в гърдите и повишена температура. Това може да се случи, особено при първата доза. Вашият лекар може да Ви даде други лекарства или може да се наложи инжекцията да се спре.
- Кожни проблеми – напр. обрив (включително акне), инфектирана кожа около ноктите, суха кожа, сърбеж, болка и зачервяване. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако проблемите с кожата или ноктите се влошат.
- Когато се дава заедно с друго лекарство, наречено „лазертиниб“, може да се образува тромб във вените, особено в белите дробове или краката. Признаците може да включват остра болка в гърдите, задух, учестено дишане, болка в крака и подуване на ръцете или краката.
- Проблеми с очите – напр. сухота в очите, подути клепачи и сърбеж в очите.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Признаци на възпаление на белите дробове - напр. внезапно затруднено дишане, кашлица или повишена температура. Това би могло да доведе до трайно увреждане (интерстициална белодробна болест). Вашият лекар може да реши да спре Rybrevant, ако получите тази нежелана реакция.
- Проблеми с очите - като напр. проблеми със зрението и растеж на миглите.
- Възпаление на роговицата (предната част на окото).

Следните нежелани реакции се съобщават в клиничните проучвания на Rybrevant, когато е прилаган самостоятелно като инфузия във вена:

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат над 1 на 10 души):

- ниско ниво на протеина албумин в кръвта
- подуване, причинено от натрупване на течност в организма
- усещане за силна умора
- рани в устата
- гадене
- повръщане
- запек или диария
- намален апетит
- повишена стойност на чернодробния ензим аланин аминотрансфераза и аспартат аминотрансфераза в кръвта
- замаяност
- повишено ниво на ензима алкална фосфатаза в кръвта
- мускулни болки
- висока температура
- ниска стойност на калций в кръвта

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- стомашна болка
- ниско ниво на калий в кръвта
- ниско ниво на магнезий в кръвта
- хемороиди.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- язва (рана) на кожата.

Следните нежелани реакции се съобщават в клиничните проучвания на Rybrevant (прилаган или като инфузия във вена, или като инжекция под кожата) в комбинация с лазертиниб:

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат над 1 на 10 души):

- ниска стойност на белтъка, наречен „албумин“, в кръвта
- рани в устата
- чернодробна токсичност
- оток, причинен от натрупване на течност в организма
- усещане за силна умора
- необичайно усещане по кожата (като например изтръпване или мравучкане)
- запек
- диария
- намален апетит
- гадене
- ниско ниво на калций в кръвта
- повръщане
- мускулни болки
- ниско ниво на калий в кръвта
- мускулни спазми
- замаяност
- висока температура
- болка в стомаха.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- хемороиди
- дразнене или болка на мястото на инжектиране

- ниско ниво на магнезий в кръвта
- зачервяване, подуване, белене на кожата или болезненост, главно на дланите или стъпалата (синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия)
- сърбящ обрив (копривна треска)
- язва (рана) на кожата.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Rybrevant

Rybrevant ще се съхранява в болницата или клиниката.

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“/“EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Химична и физична стабилност в периода на използване на приготвената спринцовка е доказана в продължение на 24 часа при 2°C до 8°C, последвано от 24 часа при 15°C до 30°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако методът на приготвяне на дозата не изключва риска от микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист ще изхвърли лекарствата, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rybrevant

- Активното вещество е амивантамаб. Един ml разтвор съдържа 160 mg амивантамаб. Един флакон с 10 ml инжекционен разтвор съдържа 1600 mg амивантамаб. Един флакон с 14 ml инжекционен разтвор съдържа 2240 mg амивантамаб.
- Другите съставки са рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), EDTA динатриева сол дихидрат, ледена оцетна киселина, L-метионин, полисорбат 80, натриев ацетат трихидрат, захароза и вода за инжекции (вижте „Rybrevant съдържа натрий“ и „Rybrevant съдържа полисорбат“ в точка 2).

Как изглежда Rybrevant и какво съдържа опаковката

Rybrevant инжекционен разтвор е безцветна до бледожълта течност. Това лекарство се доставя в картонена опаковка, съдържаща 1 стъклен флакон с 10 ml разтвор или 1 стъклен флакон с 14 ml разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 Ατδ
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

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Rybrevent за подкожно приложение трябва да се прилага от медицински специалист.

За да се предотвратят лекарствени грешки, е важно да се проверяват етикетите на флаконите, за да се гарантира, че на пациента се дава подходящата лекарствена форма (форма за интравенозно или подкожно приложение) и доза според предписанието. Rybrevent за подкожно приложение трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция, като се използва определената доза. Rybrevent за подкожно приложение не е предназначен за интравенозно приложение.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен споменатите по-долу.

Пригответе разтвора за подкожна инжекция, като използвате асептична техника, както следва:

Приготвяне

- Определете необходимата доза и подходящия флакон Rybrevent за подкожно приложение въз основа на изходното тегло на пациента.
- Пациентите с тегло < 80 kg получават 1 600 mg, а пациентите с тегло ≥ 80 kg – 2 240 mg веднъж седмично от Седмица 1 до 4, след което на всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5.
- Извадете подходящия флакон Rybrevent за подкожно приложение от хладилника (2°C до 8°C).
- Проверете дали разтворът е безцветен до бледожълт. Не използвайте при наличие на непрозрачни частици, промяна на цвета или други чужди частици.
- Темперирайте Rybrevent за подкожно приложение на стайна температура (15°C до 30°C) в продължение на най-малко 15 минути. Не затопляйте Rybrevent за подкожно приложение по никакъв друг начин. Не разклащайте.
- Изтеглете необходимия за инжектиране обем Rybrevent за подкожно приложение от флакона в спринцовка с подходящ размер, като използвате трансферна игла. По-малките спринцовки изискват по-малко сила по време на подготовката и приложението.
- Rybrevent за подкожно приложение е съвместим с инжекционни игли от неръждаема стомана, полипропиленови и поликарбонатни спринцовки и комплекти за подкожна инфузия от полиетилен, полиуретан и поливинилхлорид. Ако е необходимо, за промиване на инфузионния комплект може да се използва и разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
- Заменете трансферната игла с подходящите помощни средства за транспортиране или приложение. Препоръчва се използването на игла или комплект за инфузия с размер от 21G до 23G, за да се осигури лесно приложение.

Съхранение на приготвената спринцовка

Приготвената спринцовка трябва да се приложи незабавно. Ако незабавното приложение не е възможно, съхранявайте приготвената спринцовка в хладилник при температура от 2°C до 8°C за период до 24 часа, след което при стайна температура от 15°C до 30°C за период до 24 часа. Приготвената спринцовка трябва да се изхвърли, ако се съхранява повече от 24 часа в хладилник или повече от 24 часа на стайна температура. Ако се съхранява в хладилник, разтворът трябва да достигне стайна температура преди приложение.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Изхвърляне

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.