Tento dokument představuje schválené informace o přípravku Rybrevant se změnami v textech, které byly provedeny od předchozí procedury s dopadem do informací o přípravku (EMA/H/C/5454/X/014) a které jsou vyznačeny revizemi.

Další informace k tomuto léčivému přípravku naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>

**PŘÍLOHA I**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

BT_1000x858pxTento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Rybrevant 350 mg koncentrát pro infuzní roztok.

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 50 mg amivantamabu.

Jedna injekční lahvička o objemu 7 ml obsahuje 350 mg amivantamabu.

Amivantamab je plně lidská bispecifická protilátka na bázi imunoglobulinu G1 (IgG1) namířená proti receptorům pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor, EGF) a mezenchymálně-epidermální přechod (mesenchymal‑epidermal transition, MET), vyrobená pomocí buněčné linie savců (Chinese Hamster Ovary [CHO]) s využitím technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Koncentrát pro infuzní roztok.

Roztok je bezbarvý až světle žlutý, s pH 5,7 a osmolalitou přibližně 310 mosm/kg.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikace**

Rybrevant je indikován:

* v kombinaci s lazertinibem jako první linie léčby dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (*non-small cell lung cancer,* NSCLC) s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR.
* v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR po selhání předchozí terapie, včetně inhibitoru tyrosinkinázy (TKI) EGFR.
* v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem k prvoliniové léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s aktivujícími inzerčními mutacemi v exonu 20 genu kódujícího EGFR.
* v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s aktivujícími inzerčními mutacemi v exonu 20 genu kódujícího EGFR po selhání léčby na bázi platiny.

**4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčbu přípravkem Rybrevant má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Přípravek Rybrevant má podávat zdravotnický pracovník s přístupem k odpovídající lékařské podpoře, aby bylo možné zvládnout reakce související s infuzí (*infusion‑related reactions*, IRR), pokud se vyskytnou.

Před zahájením léčby přípravkem Rybrevant je nutno v nádorové tkáni nebo ve vzorku plasmy pomocí validované testovací metody stanovit stav mutace EGFR. Pokud se žádná mutace nedetekuje ve vzorku plasmy, je třeba testovat nádorovou tkáň, pokud je k dispozici v dostatečném množství a kvalitě, kvůli možnosti falešně negativních výsledků při použití testu z plasmy. Testování se může uskutečnit kdykoli od prvotní diagnózy do zahájení terapie; jakmile se stav mutace EGFR stanoví, testování se nemusí opakovat (viz bod 5.1).

Dávkování

Ke snížení rizika IRR u přípravku Rybrevant má být podávána premedikace (viz „Úpravy dávky“ a „Doporučené souběžné léčivé přípravky“ níže).

*Každé 3 týdny*

Doporučené dávkování přípravku Rybrevant při používání v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem, je uvedeno v tabulce 1 (viz „Rychlost infuze“ a tabulka 5 níže).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 1: Doporučené dávkování přípravku Rybrevant každé 3 týdny** | | | |
| **Výchozí tělesná hmotnosta** | **Dávka přípravku Rybrevant** | **Schéma** | **Počet injekčních lahviček** |
| Méně než 80 kg | 1 400 mg | Jednou týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1 do týdne 4   * týden 1 – infuzi rozdělte mezi den 1 a den 2 * týden 2 až 4 – infuze vden 1 | 4 |
| 1 750 mg | Každé 3 týdny počínaje týdnem 7 | 5 |
| 80 kg nebo vyšší | 1 750 mg | Jednou týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1 do týdne 4   * týden 1 – infuzi rozdělte mezi den 1 a den 2 * týden 2 až 4 – infuze v den 1 | 5 |
| 2 100 mg | Každé 3 týdny počínaje týdnem 7 | 6 |
| a Při následných změnách tělesné hmotnosti nejsou úpravy dávky potřebné. | | | |

Pokud se používá v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem, musí se přípravek Rybrevant podávat po karboplatině a pemetrexedu v následujícím pořadí: pemetrexed, karboplatina a pak přípravek Rybrevant. Ohledně pokynů k dávkování karboplatiny a pemetrexedu viz bod 5.1 a informace o předepisování od výrobce.

*Každé 2 týdny*

Doporučené dávkování přípravku Rybrevant v monoterapii nebo v kombinaci s lazertinibem je uvedeno v tabulce 2 (viz „Rychlost infuze“ a tabulka 6 níže).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 2: Doporučené dávkování přípravku Rybrevant každé 2 týdny** | | | |
| **Výchozí tělesná hmotnosta** | **Dávka přípravku Rybrevant** | **Schéma** | **Počet injekčních lahviček přípravku Rybrevant 350 mg/7 ml** |
| Méně než 80 kg | 1 050 mg | Jednou týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1 do týdne 4   * týden 1 – infuzi rozdělte mezi den 1 a den 2 * týden 2 až 4 – infuze v den 1 | 3 |
| Každé 2 týdny počínaje týdnem 5 |
| 80 kg nebo vyšší | 1 400 mg | Jednou týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1 do týdne 4   * týden 1 – infuzi rozdělte mezi den 1 a den 2 * týden 2 až 4 – infuze v den 1 | 4 |
| Každé 2 týdny počínaje týdnem 5 |
| a Při následných změnách tělesné hmotnosti nejsou úpravy dávky potřebné. | | | |

Při podávání přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem se doporučuje Rybrevant podávat kdykoli po lazertinibu, pokud se podávají ve stejný den. Informace o doporučeném dávkování lazertinibu si přečtěte v bodu 4.2 Souhrnu údajů o přípravku pro lazertinib.

*Délka léčby*

Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni přípravkem Rybrevant až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

*Vynechaná dávka*

Pokud dojde k vynechání plánované dávky, má se dávka podat co nejdříve a dávkovací schéma má být odpovídajícím způsobem upraveno při zachování léčebného intervalu.

*Úpravy dávky*

Dávkování má být přerušeno v případě nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4, dokud se nežádoucí účinek neupraví na stupeň ≤ 1 nebo k výchozí hodnotě. Pokud přerušení trvá 7 dní nebo méně, začněte znovu s aktuální dávkou. Pokud je přerušení delší než 7 dní, doporučuje se znovu začít se sníženou dávkou, jak je uvedeno v tabulce 3. Viz také specifické úpravy dávky při specifických nežádoucích účincích pod tabulkou 3.

Pokud se přípravek podává v kombinaci s lazertinibem, přečtěte si informace o úpravách dávky v bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku pro lazertinib.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 3: Doporučené úpravy dávky v případě nežádoucích účinků** | | | |
| **Dávka, při které se vyskytl nežádoucí účinek** | **Dávka po 1. přerušení v případě nežádoucího účinku** | **Dávka po 2. přerušení v případě nežádoucího účinku** | **Dávka po 3. přerušení v případě nežádoucího účinku** |
| 1 050 mg | 700 mg | 350 mg | Ukončení léčby přípravkem 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 |

*Reakce související s infuzí*

Infuzi je třeba přerušit při prvních příznacích IRR. Podle klinické indikace mají být podány další podpůrné léčivé přípravky (např. další glukokortikoidy, antihistaminika, antipyretika a antiemetika) (viz bod 4.4).

* Stupeň 1‑3 (lehký – těžký): Po odeznění příznaků obnovte infuzi na 50 % předchozí rychlosti. Pokud se neobjeví žádné další příznaky, může být rychlost infuze zvýšena podle doporučené rychlosti infuze (viz tabulka 5 a 6). Souběžně podávané léčivé přípravky se mají podávat při další dávce (včetně dexamethasonu (20 mg) nebo jeho ekvivalentu) (viz tabulka 4).
* Opakující se stupeň 3 nebo stupeň 4 (život ohrožující): Podávání přípravku Rybrevant trvale ukončete.

*Žilní tromboembolické příhody (venous thromboembolic events, VTE) při souběžném podávání s lazertinibem*

U pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem mají být při zahájení léčby podávána profylaktická antikoagulancia k prevenci VTE příhod. V souladu s klinickými pokyny musí pacienti dostávat profylaktické dávky buď přímo působícího perorálního antikoagulancia, nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Použití antagonistů vitaminu K se nedoporučuje.

U VTE příhod spojených s klinickou nestabilitou (např. respirační selhání nebo srdeční dysfunkce) se mají oba léčivé přípravky vysadit, dokud pacient nebude klinicky stabilní. Poté lze oba léčivé přípravky znovu nasadit ve stejné dávce. Při recidivě, navzdory odpovídající léčbě antikoagulancii, je nutno léčbu přípravkem Rybrevant ukončit. Léčba lazertinibem může pokračovat ve stejné dávce.

*Reakce na kůži a nehtech*

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby přípravkem Rybrevant a 2 měsíce po ní omezili pobyt na slunci. Na suché plochy se doporučuje použít zvláčňující krém bez obsahu alkoholu. Další informace o profylaxi reakcí na kůži a nehtech viz bod 4.4. Pokud se u pacienta objeví kožní reakce nebo reakce na nehtech stupně 1-2, je potřeba zahájit podpůrnou léčbu; pokud nedojde ke zlepšení po 2 týdnech, je při přetrvávající vyrážce stupně 2 potřeba zvážit snížení dávky (viz tabulka 3). Pokud se u pacienta objeví kožní reakce nebo reakce na nehtech stupně 3, je potřeba zahájit podpůrnou péči a zvážit přerušení podávání přípravku Rybrevant, dokud se nežádoucí účinky nezlepší. Po odeznění reakce kůže nebo nehtů na stupeň ≤ 2 má být Rybrevant znovu podáván ve snížené dávce. Pokud se u pacienta objeví kožní reakce stupně 4, trvale ukončete podávání přípravku Rybrevant (viz bod 4.4).

*Intersticiální plicní procesy*

Při podezření na intersticiální plicní procesy (*interstitial lung disease*, ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (pneumonitida) se má přípravek Rybrevant vysadit. Pokud se u pacienta potvrdí ILD nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida), trvale ukončete podávání přípravku Rybrevant (viz bod 4.4).

*Doporučené souběžné léčivé přípravky*

Před infuzí (týden 1, dny 1 a 2) mají být podána antihistaminika, antipyretika a glukokortikoidy za účelem snížení rizika IRR (viz tabulka 4). Při dalších dávkách je nutné podávat antihistaminika a antipyretika. Po delším vysazení dávek je také nutno znovu nasadit glukokortikoidy. Podle potřeby mají být podávána antiemetika.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 4: Dávkovací schéma premedikace** | | | |
| **Premedikace** | **Dávka** | **Způsob podání** | **Doporučená doba podání před podáním přípravku Rybrevant** |
| **Antihistaminikum\*** | difenhydramin (25 až 50 mg) nebo ekvivalent | intravenózně | 15 až 30 minut |
| perorálně | 30 až 60 minut |
| **Antipyretikum\*** | paracetamol/acetaminofen (650 až 1 000 mg) | intravenózně | 15 až 30 minut |
| perorálně | 30 až 60 minut |
| **Glukokortikoid‡** | dexamethason (20 mg) nebo ekvivalent | intravenózně | 60 až 120 minut |
| **Glukokortikoid+** | dexamethason (10 mg) nebo ekvivalent | intravenózně | 45 až 60 minut |
| \* Vyžaduje se při všech dávkách.  ‡ Požadováno při počáteční dávce (týden 1, den 1) nebo při další následující dávce v případě IRR.  + Vyžadováno při druhé dávce (týden 1, den 2); volitelné pro další dávky. | | | |

*Zvláštní populace*

*Pediatrická populace*

Použití amivantamabu u pediatrické populace při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic není relevantní.

*Starší osoby*

Není nutné upravovat dávkování (viz bod 4.8, bod 5.1 a bod 5.2).

*Porucha funkce ledvin*

Nebyly provedeny žádné formální studie amivantamabu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě populačních farmakokinetických analýz (PK) není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, protože amivantamab nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Pokud je zahájena léčba, pacienti mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků s úpravou dávky podle výše uvedených doporučení.

*Porucha funkce jater*

Nebyly provedeny žádné formální studie amivantamabu u pacientů s poruchou funkce jater. Na základě populačních analýz PK není u pacientů s lehkou poruchou funkce jater nutná žádná úprava dávky. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, protože amivantamab nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Pokud je zahájena léčba, pacienti mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků s úpravou dávky podle výše uvedených doporučení.

Způsob podání

Rybrevant je určen k intravenóznímu podání. Podává se jako intravenózní infuze po naředění sterilním roztokem 5% glukózy nebo injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Rybrevant musí být podáván s in-line filtrací.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

*Rychlost infuze*

Po naředění má být infuze podána intravenózně rychlostí uvedenou v tabulce 5 nebo 6 níže. Vzhledem k frekvenci výskytu IRR při první dávce má být amivantamab podáván kanylou do periferní žíly v týdnu 1 a týdnu 2; infuze přes centrální žilní katetr může být podána v následujících týdnech, kdy je riziko IRR nižší (viz bod 6.6). Doporučuje se připravit první dávku těsně před podáním, aby se maximalizovala pravděpodobnost dokončení infuze v případě IRR.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 5: Rychlosti infuze přípravku Rybrevant při podávání každé 3 týdny** | | | |
| **Tělesná hmotnost nižší než 80 kg** | | | |
| **Týden** | **Dávka**  **(na 250ml vak)** | **Počáteční rychlost infuze** | **Následná rychlost infuze†** |
| **Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)** |  | | |
| týden 1, *den 1* | 350 mg | 50 ml/hod | 75 ml/hod |
| týden 1, *den 2* | 1 050 mg | 33 ml/hod | 50 ml/hod |
| **Týden 2** | 1 400 mg | 65 ml/hod | |
| **Týden 3** | 1 400 mg | 85 ml/hod | |
| **Týden 4** | 1 400 mg | 125 ml/hod | |
| **Následné týdny**\* | 1 750 mg | 125 ml/hod | |
| **Tělesná hmotnost 80 kg nebo vyšší** | | | |
| **Týden** | **Dávka**  **(na 250ml vak)** | **Počáteční rychlost infuze** | **Následná rychlost infuze†** |
| **Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)** |  | | |
| týden 1, *den 1* | 350 mg | 50 ml/hod | 75 ml/hod |
| týden 1, *den 2* | 1 400 mg | 25 ml/hod | 50 ml/hod |
| **Týden 2** | 1 750 mg | 65 ml/hod | |
| **Týden 3** | 1 750 mg | 85 ml/hod | |
| **Týden 4** | 1 750 mg | 125 ml/hod | |
| **Následné týdny**\* | 2 100 mg | 125 ml/hod | |
| \* Počínaje 7. týdnem pacienti dostávají dávku každé 3 týdny.  † Zvyšte počáteční rychlost infuze na následnou rychlost infuze po 2 hodinách při absenci reakcí souvisejících s infuzí. | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 6: Rychlosti infuze přípravku Rybrevant při podávání každé 2 týdny** | | | | |
| **Tělesná hmotnost nižší než 80 kg** | | | |
| **Týden** | **Dávka**  **(na 250ml vak)** | **Počáteční rychlost infuze** | **Následná rychlost infuze‡** |
| **Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)** |  | | |
| týden 1 *den 1* | 350 mg | 50 ml/hod | 75 ml/hod |
| týden 1 *den 2* | 700 mg | 50 ml/hod | 75 ml/hod |
| **Týden 2** | 1 050 mg | 85 ml/hod | |
| **Následné týdny\*** | 1 050 mg | 125 ml/hod | |
| **Tělesná hmotnost 80 kg nebo vyšší** | | | |
| **Týden** | **Dávka**  **(na 250ml vak)** | **Počáteční rychlost infuze** | **Následná rychlost infuze‡** |
| **Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)** |  | | |
| Týden 1 *den 1* | 350 mg | 50 ml/hod | 75 ml/hod |
| Týden 1 *den 2* | 1 050 mg | 35 ml/hod | 50 ml/hod |
| **Týden 2** | 1 400 mg | 65 ml/hod | |
| **Týden 3** | 1 400 mg | 85 ml/hod | |
| **Následné týdny\*** | 1 400 mg | 125 ml/hod | |
| \* Po týdnu 5 pacienti dostávají dávku každé 2 týdny.  ‡ Zvyšte počáteční rychlost infuze na následnou rychlost infuze po 2 hodinách při absenci IRR. | | | |

**4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí se běžně vyskytovaly u pacientů léčených amivantamabem (viz bod 4.8).

Před úvodní infuzí (v týdnu 1) mají být podána antihistaminika, antipyretika a glukokortikoidy, aby se snížilo riziko IRR. Při dalších dávkách mají být podávána antihistaminika a antipyretika. Počáteční infuze má být podána v rozdělených dávkách v týdnu 1 do dní 1 a 2.

Pacienti mají být léčeni v prostředí s odpovídající lékařskou podporou pro léčbu IRR. Při prvních známkách IRR jakékoliv závažnosti je třeba infuzi přerušit a po infuzi mají být podány léčivé přípravky podle klinické indikace. Po odeznění příznaků lze infuzi obnovit na 50 % předchozí rychlosti. Při opakujících se IRR stupně 3 nebo stupně 4 má být léčba přípravkem Rybrevant trvale ukončena (viz bod 4.2).

Intersticiální plicní procesy

U pacientů léčených amivantamabem byly hlášeny intersticiální plicní procesy (*interstitial lung disease,* ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida), včetně fatálních příhod (viz bod 4.8). U pacientů se mají sledovat příznaky naznačující ILD/pneumonitidu (např. dušnost, kašel, horečka). Pokud se objeví příznaky, léčba přípravkem Rybrevant má být přerušena až do vyšetření těchto příznaků. Má být vyhodnoceno podezření na ILD nebo na nežádoucí účinky podobné ILD a podle potřeby má být zahájena vhodná léčba. U pacientů s potvrzenou ILD nebo nežádoucími účinky podobnými ILD je třeba léčbu přípravkem Rybrevant trvale ukončit (viz bod 4.2).

Žilní tromboembolické příhody (VTE) při souběžném užívání s lazertinibem

U pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem byly hlášeny žilní tromboembolické příhody, včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), včetně fatálních příhod (viz bod 4.8). V souladu s klinickými pokyny musí pacienti dostávat profylaktické dávky buď přímo působícího perorálního antikoagulancia, nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Použití antagonistů vitaminu K se nedoporučuje.

Známky a příznaky VTE příhod se mají monitorovat. Pacienti s VTE příhodami se mají léčit antikoagulancii podle klinické indikace. U VTE příhod spojených s klinickou nestabilitou se má léčba vysadit, dokud pacient nebude klinicky stabilní. Poté lze oba léčivé přípravky znovu nasadit ve stejné dávce.

Při recidivě, navzdory odpovídající léčbě antikoagulancii, se má léčba přípravkem Rybrevant ukončit. Léčba lazertinibem může pokračovat ve stejné dávce (viz bod 4.2).

Reakce na kůži a nehtech

U pacientů léčených amivantamabem se vyskytla vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže (viz bod 4.8). Pacienty je třeba poučit, aby během léčby přípravkem Rybrevant a po dobu 2 měsíců po ní omezili pobyt na slunci. Doporučuje se ochranný oděv a používání opalovacího krému s ochranou před širokým spektrem UVA/UVB. Na suchá místa se doporučuje použít zvláčňující krém bez obsahu alkoholu. K prevenci vyrážky se má zvážit profylaktický přístup. To zahrnuje profylaktickou léčbu perorálním antibiotikem (např. doxycyklin nebo minocyklin, 100 mg dvakrát denně) od 1. dne léčby po dobu prvních 12 týdnů léčby, a po ukončení perorální antibiotické terapie lokální antibiotický roztok na pokožku hlavy (např. 1% klindamycin) po dobu dalších 9 měsíců léčby. Od 1. dne léčby a dále po dobu prvních 12 týdnů léčby je třeba zvážit používání nekomedogenního hydratačního krému na obličej a celé tělo (kromě pokožky hlavy) a roztoku chlorhexidinu k omývání rukou a nohou.

Doporučuje se, aby v době zahájení léčby byly k dispozici recepty na topická a/nebo perorální antibiotika a topické kortikosteroidy k minimalizaci jakéhokoli zpoždění reaktivní léčby, pokud by se navzdory profylaktické léčbě objevila vyrážka. Pokud se kožní reakce objeví, mají být podány topické kortikosteroidy a topická a/nebo perorální antibiotika. U příhod stupně 3 nebo špatně snášených příhod stupně 2 se mají také podávat systémová antibiotika a perorální steroidy. Pacienti se závažnou vyrážkou, která má atypický vzhled nebo místa výskytu, nebo se nezlepší do 2 týdnů, mají být neprodleně odesláni k dermatologovi. V závislosti na závažnosti stavu má být dávka přípravku Rybrevant snížena, případně jeho podávání přerušeno nebo trvale ukončeno (viz bod 4.2)*.*

Byla hlášena toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pokud se potvrdí TEN, léčba tímto přípravkem se má ukončit.

Poruchy oka

U pacientů léčených amivantamabem se vyskytly poruchy oka, včetně keratitidy (viz bod 4.8). Pacienti se zhoršujícími se očními příznaky mají být neprodleně odesláni k oftalmologovi a mají přerušit používání kontaktních čoček až do vyhodnocení příznaků. Ohledně úpravy dávky při poruchách oka stupně 3 nebo 4 viz bod 4.2*.*

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Tento léčivý přípravek lze ředit infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). To je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku (viz bod 6.6).

Obsah polysorbátu

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v jednom ml, což odpovídá 4,2 mg v 7ml injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

**4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí. Vzhledem k tomu, že se jedná o monoklonální protilátku IgG1, je nepravděpodobné, že by se intaktní amivantamab vylučoval ledvinami a byl metabolizován jaterními enzymy. Proto se neočekává, že by změny v enzymech metabolizujících léčiva ovlivnily eliminaci amivantamabu. Vzhledem k vysoké afinitě k jedinečnému epitopu na EGFR a MET se nepředpokládá, že by amivantamab měnil enzymy metabolizující léčiva.

Vakcíny

Ohledně účinnosti a bezpečnosti očkování u pacientů používajících amivantamab nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Během doby, kdy pacienti používají amivantamab, se vyhněte používání živých nebo atenuovaných vakcín.

**4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby amivantamabem a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje pro posouzení rizika používání amivantamabu během těhotenství. Nebyly provedeny žádné reprodukční studie na zvířatech, které by informovaly o riziku spojeném s léčivem. Podávání molekul inhibitorů EGFR a MET březím zvířatům vedlo ke zvýšenému výskytu poruch embryonálního vývoje, embryonální letalitě a potratům. Na základě mechanismu účinku a nálezů na zvířecích modelech by proto amivantamab mohl při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu. Amivantamab nesmí být podáván během těhotenství, pokud se přínos léčby pro ženu nepovažuje za převažující nad možnými riziky pro plod. Pokud pacientka během používání tohoto léčivého přípravku otěhotní, musí být informována o možném riziku pro plod (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se amivantamab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že lidské IgG se během prvních několika dní po porodu vylučují do mateřského mléka, brzy poté jejich koncentrace klesají na nízkou hladinu. Během tohoto krátkého poporodního období nelze riziko pro kojence vyloučit, i když je pravděpodobné, že IgG se v trávicím traktu kojence degradují a neabsorbují. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit/odložit léčbu amivantamabem, přičemž se vezme v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Ohledně účinku amivantamabu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Účinky na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Rybrevant může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Viz bod 4.8 (např. závratě, únava, porucha zraku). Pokud se u pacientů vyskytnou příznaky související s léčbou, včetně nežádoucích účinků ovlivňujících zrak, které mají dopad na jejich schopnost soustředit se a reagovat, doporučuje se, aby pacienti neřídili a neobsluhovali stroje, dokud tento účinek neodezní.

**4.8 Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostního profilu

V souboru dat amivantamabu v monoterapii (n = 380) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ve všech stupních vyrážka (76 %), reakce související s infuzí (67 %), toxické změny na nehtech (47 %), hypalbuminemie (31 %), edém (26 %), únava (26 %), stomatitida (24 %), nauzea (23 %) a zácpa (23 %). Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly ILD (1,3 %), reakci související s infuzí (*infusion‑related reaction*, IRR) (1,1 %) a vyrážku (1,1 %). Z důvodu nežádoucích účinků ukončila léčbu přípravkem Rybrevant tři procenta pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby, byly IRR (1,1 %), ILD (0,5 %) a toxické změny na nehtech (0,5 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 7 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených amivantamabem v monoterapii.

Údaje odrážejí expozici amivantamabu u 380 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání chemoterapie na bázi platiny. Pacienti dostávali amivantamab v dávce 1 050 mg (pacienti < 80 kg) nebo 1 400 mg (pacienti ≥ 80 kg). Medián expozice amivantamabu byl 4,1 měsíce (rozsah: 0,0 až 39,7 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 7: Nežádoucí účinky u pacientů léčených amivantamabem v monoterapii** | | | |
| **Třídy orgánových systémů**  Nežádoucí účinek | **Kategorie frekvence** | **Jakýkoli stupeň (%)** | **Stupeň 3 - 4 (%)** | |
| **Poruchy metabolismu a výživy** | | | | |
| Hypalbuminemie\* (viz bod 5.1) | Velmi časté | 31 | 2† | |
| Snížená chuť k jídlu | 16 | 0,5† | |
| Hypokalcemie | 10 | 0,3† | |
| Hypokalemie | Časté | 9 | 2 | |
| Hypomagnesemie | 8 | 0 | |
| **Poruchy nervového systému** | | | | |
| Závratě\* | Velmi časté | 13 | 0,3† | |
| **Poruchy oka** | | | | |
| Porucha zraku\* | Časté | 3 | 0 | |
| Růst řas\* | 1 | 0 | |
| Jiné poruchy oka\* | 6 | 0 | |
| Keratitida | Méně časté | 0,5 | 0 | |
| Uveitida | 0,3 | 0 | |
| **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy** | | | | |
| Intersticiální plicní procesy\* | Časté | 3 | 0,5† | |
| **Gastrointestinální poruchy** | | | | |
| Průjem | Velmi časté | 11 | 2† | |
| Stomatitida\* | 24 | 0,5† | |
| Nauzea | 23 | 0,5† | |
| Zácpa | 23 | 0 | |
| Zvracení | 12 | 0,5† | |
| Bolest břicha\* | Časté | 9 | 0,8† | |
| Hemoroidy | 3,7 | 0 | |
| **Poruchy jater a žlučových cest** | | | | |
| Zvýšená hladina alaninaminotransferázy | Velmi časté | 15 | 2 | |
| Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy | 13 | 1 | |
| Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi | 12 | 0,5† | |
| **Poruchy kůže a podkožní tkáně** | | | | |
| Vyrážka\* | Velmi časté | 76 | 3† | |
| Toxické změny na nehtech\* | 47 | 2† | |
| Suchá kůže\* | 19 | 0 | |
| Pruritus | 18 | 0 | |
| Toxická epidermální nekrolýza | Méně časté | 0,3 | 0,3† | |
| **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně** | | | | |
| Myalgie | Velmi časté | 11 | 0,3† | |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** | | | | |
| Edém\* | Velmi časté | 26 | 0,8† | |
| Únava\* | 26 | 0,8† | |
| Pyrexie | 11 | 0 | |
| **Poranění, otravy a procedurální komplikace** | | | | |
| Reakce související s infuzí | Velmi časté | 67 | 2 | |
| \* Skupinové pojmy  † Pouze příhody stupně 3 | | | | |

Souhrn bezpečnostního profilu

V souboru dat amivantamabu v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem (n = 301) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ve všech stupních vyrážka (83 %), neutropenie (57 %), toxické změny na nehtech (53 %), reakce související s infuzí (51 %), únava (43 %), stomatitida (39 %), nauzea (43 %), trombocytopenie (40 %), zácpa (40 %), edém (40 %), snížená chuť k jídlu (33 %), hypalbuminemie (32 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (26 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (23 %), zvracení (22 %) a hypokalemie (20 %). Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly vyrážku (2,7 %), žilní tromboembolismus (2,3 %), trombocytopenii (2,3 %) a ILD (2,0 %). Osm procent pacientů ukončilo léčbu přípravkem Rybrevant z důvodu nežádoucích účinků. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby, byly IRR (2,7 %), vyrážka (2,3 %), ILD (2,3 %) a toxické změny na nehtech (1,0 %).

Tabulka 8 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s chemoterapií.

Údaje odrážejí expozici amivantamabu v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem u 301 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic. Pacienti dostávali amivantamab v dávce 1 400 mg (pacienti < 80 kg) nebo 1 750 mg (pacienti ≥ 80 kg) každý týden po dobu 4 týdnů. Od 7. týdne pacienti dostávali amivantamab v dávce 1 750 mg (pacienti < 80 kg) nebo 2 100 mg (pacienti ≥ 80 kg) každé 3 týdny. Medián expozice amivantamabu v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem byl 7,7 měsíce (rozsah: 0,0 až 28,1 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 8: Nežádoucí účinky u pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem** | | | | |
| **Třídy orgánových systémů**  Nežádoucí účinek | **Kategorie frekvence** | **Jakýkoli stupeň (%)** | **Stupeň 3 - 4 (%)** | |
| **Poruchy krve a lymfatického systému** | | | | |
| Neutropenie | Velmi časté | 57 | | 39 |
| Trombocytopenie | 40 | | 12 |
| **Poruchy metabolismu a výživy** | | | | |
| Snížená chuť k jídlu | Velmi časté | 33 | 1,3 | |
| Hypalbuminemie\* | 32 | 3,7 | |
| Hypokalemie | 20 | 6,6 | |
| Hypomagnesemie | 13 | 1,3 | |
| Hypokalcemie | 12 | 1,0 | |
| **Poruchy nervového systému** | | | | |
| Závratě\* | Časté | 10 | 0,3 | |
| **Cévní poruchy** | | | | |
| Žilní thromboembolismus\* | Velmi časté | 14 | 3,0 | |
| **Poruchy oka** | | | | |
| Jiné poruchy oka\* | Časté | 7,3 | 0 | |
| Porucha zraku\* | 3,0 | 0 | |
| Růst řas | Méně časté | 0,3 | 0 | |
| Keratitida | 0,3 | 0 | |
| Uveitida | 0,3 | 0 | |
| **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy** | | | | |
| Intersticiální plicní procesy\* | Časté | 2,3 | 1,7 | |
| **Gastrointestinální poruchy** | | | | |
| Nauzea | Velmi časté | 43 | 1,0 | |
| Zácpa | 40 | 0,3 | |
| Stomatitida\* | 39 | 3,0 | |
| Zvracení | 22 | 2,0 | |
| Průjem | 19 | 2,3 | |
| Bolest břicha\* | Časté | 11 | 0,3 | |
| Hemoroidy | 9,3 | 0,7 | |
| **Poruchy jater a žlučových cest** | | | | |
| Zvýšená hladina alaninaminotransferázy | Velmi časté | 26 | 4,3 | |
| Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy | 23 | 0,7 | |
| Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi | Časté | 10 | 0,3 | |
| **Poruchy kůže a podkožní tkáně** | | | | |
| Vyrážka\* | Velmi časté | 83 | 14 | |
| Toxické změny na nehtech\* | 53 | 4,3 | |
| Suchá kůže\* | 16 | 0 | |
| Pruritus | 10 | 0 | |
| **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně** | | | | |
| Myalgie | Časté | 5,0 | 0,7 | |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** | | | | |
| Únava\* | Velmi časté | 43 | 4,7 | |
| Edém\* | 40 | 1,3 | |
| Pyrexie | 14 | 0 | |
| **Poranění, otravy a procedurální komplikace** | | | | |
| Reakce související s infuzí | Velmi časté | 50 | 3,0 | |
| \* Skupinové pojmy | | | | |

Souhrn bezpečnostního profilu

V datovém souboru amivantamabu v kombinaci s lazertinibem (n=421) byly nejčastějšími nežádoucími účinky všech stupňů vyrážka (89%), toxické změny na nehtech (71 %), reakce související s infuzí (63 %), hypalbuminemie (48 %), hepatotoxicita (47 %), edém (47 %), stomatitida (43 %), žilní tromboembolismus (37 %), parestezie (lazertinib) (34 %), únava (32 %), průjem (29 %), zácpa (29 %) suchá kůže (26 %), pruritus (24 %), snížená chuť k jídlu (24 %), hypokalcemie (21 %), nauzea (21 %) a jiné poruchy oka (21 %). Nejčastější závažné nežádoucí účinky zahrnovaly žilní tromboembolismus (11 %), pneumonii (4,0 %), vyrážku (3,1 %), ILD/pneumonitidu (2,9 %), hepatotoxicitu (2,4 %), covid‑19 (2,4 %) a IRR a pleurální výpotek (2,1 %). Kvůli nežádoucím účinkům ukončila léčbu přípravkem Rybrevant dvacet tři procenta pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby přípravkem Rybrevant byly vyrážka (5,5 %), reakce související s infuzí (4,5 %), toxické změny na nehtech (3,6 %), ILD (2,9 %) a VTE (2,9 %).

Tabulka 9 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem.

Tyto údaje odrážejí expozici amivantamabu v kombinaci s lazertinibem u 421 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem plic. Pacienti byli léčeni amivantamabem v dávce 1 050 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 1 400 mg (u pacientů ≥ 80 kg) jednou týdně po dobu 4 týdnů, poté každé 2 týdny. Medián expozice hodnocené léčbě ve skupině léčené amivantamabem v kombinaci s lazertinibem byl 18,5 měsíce (rozmezí: 0,2 až 31,4 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 9: Nežádoucí účinky amivantamabu u pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem** | | | |
| **Třídy orgánových systémů**  Nežádoucí účinek | **Kategorie frekvence** | **Jakýkoli stupeň (%)** | **Stupeň 3-4 (%)** |
| **Poruchy metabolismu a výživy** | | | |
| Hypalbuminemie\* | Velmi časté | 48 | 5 |
| Snížená chuť k jídlu | 24 | 1,0 |
| Hypokalcemie | 21 | 2,1 |
| Hypokalemie | 14 | 3,1 |
| Hypomagnesemie | Časté | 5.0 | 0 |
| **Poruchy nervového sytému** | | | |
| Parestezie\*‡ | Velmi časté | 34 | 1,7 |
| Závratě\* | 13 | 0 |
| **Cévní poruchy** | | | |
| Žilní tromboembolismus\* | Velmi časté | 37 | 11 |
| **Poruchy oka** | | | |
| Jiné poruchy oka\* | Velmi časté | 21 | 0,5 |
| Porucha zraku\* | Časté | 4,5 | 0 |
| Keratitida | 2,6 | 0,5 |
| Růst řas\* | 1,9 | 0 |
| **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy** | | | |
| Intersticiální plicní procesy/pneumonitida\* | Časté | 3,1 | 1,2 |
| **Gastrointestinální poruchy** | | | |
| Stomatitida\* | Velmi časté | 43 | 2,4 |
| Průjem | 29 | 2,1 |
| Zácpa | 29 | 0 |
| Nauzea | 21 | 1,2 |
| Zvracení | 12 | 0,5 |
| Bolest břicha\* | 11 | 0 |
| Hemoroidy | Časté | 10 | 0,2 |
| **Poruchy jater a žlučových cest** | | | |
| Hepatotoxicita† | Velmi časté | 47 | 9 |
| **Poruchy kůže a podkožní tkáně** | | | |
| Vyrážka\* | Velmi časté | 89 | 27 |
| Toxické změny na nehtech\* | 71 | 11 |
| Suchá kůže\* | 26 | 1,0 |
| Pruritus | 24 | 0,5 |
| Syndrom palmoplantární erythrodysestesie | Časté | 6 | 0,2 |
| Kopřivka | 1,2 | 0 |
| **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně** | | | |
| Svalové spasmy | Velmi časté | 17 | 0,5 |
| Myalgie | 13 | 0,7 |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** | | | |
| Edém\* | Velmi časté | 47 | 2,9 |
| Únava\* | 32 | 3,8 |
| Pyrexie | 12 | 0 |
| **Poranění, otravy a procedurální komplikace** | | | |
| Reakce související s infuzí | Velmi časté | 63 | 6 |
| \* Skupinové pojmy  ‡ Vyhodnoceno jako nežádoucí účinek pouze lazertinibu.  † Nejčastější příhody zahrnovaly zvýšení ALT (36 %), zvýšení AST (29 %) a zvýšení alkalické fosfatázy v krvi (12 %). | | | |

Popis vybraných nežádoucích účinků

*Reakce související s infuzí*

U pacientů léčených amivantamabem v monoterapii se reakce související s infuzí vyskytly u 67 % pacientů. Devadesát osm procent IRR bylo ve stupni 1 ‑ 2. Devadesát devět procent IRR se objevilo při první infuzi s mediánem doby do nástupu 60 minut, přičemž většina se objevila během 2 hodin po zahájení infuze. K nejčastějším příznakům patří zimnice, dyspnoe, nauzea, zčervenání, hrudní diskomfort a zvracení (viz bod 4.4).

U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem se reakce související s infuzí objevily u 50 % pacientů. Více než 94 % reakcí souvisejících s infuzí bylo stupně 1‑2. Většina reakcí souvisejících s infuzí se objevila při první infuzi s mediánem doby do nástupu 60 minut (rozmezí 0 až 7 hodin), přičemž většina se objevila do 2 hodin po zahájení infuze.

Příležitostně se reakce související s infuzí mohou objevit při opětovném zahájení léčby amivantamabem po delším přerušení léčby trvajícím déle než 6 týdnů.

U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem se reakce související s infuzí objevily u 63 % pacientů. Devadesát čtyři procenta IRR byla stupně 1‑2. Většina IRR se objevila při první infuzi s mediánem doby do nástupu 1 hodina, přičemž většina se objevila do 2 hodin po zahájení infuze. Nejčastější známky a příznaky zahrnují zimnici, dušnost, nauzeu, zarudnutí, nepříjemné pocity na hrudi a zvracení (viz bod 4.4)

Příležitostně se IRR může objevit při opětovném nasazení amivantamabu po delších přerušeních podávání trvajících déle než 6 týdnů.

*Intersticiální plicní procesy*

Při použití amivantamabu i jiných inhibitorů EGFR byly hlášeny intersticiální plicní procesy nebo nežádoucí účinky podobné ILD. Intersticiální plicní procesy nebo pneumonitida byly hlášeny u 2,6 % pacientů léčených amivantamabem v monoterapii, u 2,3 % pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem a u 3,1 % pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem, včetně 1 (0,2 %) pacientů s fatální reakcí. Z klinické studie byli vyloučeni pacienti s ILD v anamnéze, ILD vyvolanou léky, radiační pneumonitidou, která vyžadovala léčbu steroidy, nebo s jakýmkoli důkazem klinicky aktivní ILD (viz bod 4.4).

*Žilní tromboembolické příhody (VTE) při souběžném užívání s lazertinibem*

Pokud se přípravek Rybrevant používá v kombinaci s lazertinibem, byly VTE příhody, zahrnující hlubokou žilní trombózu (DVT) a plicní embolii (PE), hlášeny u 37 % ze 421 pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem. Většina případů byla stupně 1 nebo 2, přičemž příhody stupně 3‑4 se objevily u 11 % pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem a úmrtí se objevilo u 0,5 % pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem. Informace o profylaktických antikoagulanciích a léčbě VTE příhod viz body 4.2 a 4.4.

U pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem byl medián doby do prvního nástupu VTE příhody 84 dny. VTE příhody vedly k ukončení léčby přípravkem Rybrevant u 2,9 % pacientů.

*Reakce na kůži a nehtech*

Vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže se vyskytly u 76 % pacientů léčených amivantamabem samotným. Většina případů spadala do stupně 1 nebo 2, s vyrážkou stupně 3 u 3 % pacientů. Vyrážka vedoucí k přerušení podávání amivantamabu se vyskytla u 0,3 % pacientů. Vyrážka se obvykle objevila během prvních 4 týdnů léčby, s mediánem doby do nástupu 14 dnů. U pacientů léčených amivantamabem se vyskytly toxické změny na nehtech. Většina příhod spadala do stupně 1 nebo 2, přičemž toxické změny na nehtech stupně 3 se vyskytly u 1,8 % pacientů.

Vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy) se vyskytla u 83 % pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem. Většina případů byla stupně 1 nebo 2, přičemž příhody vyrážky stupně 3 se objevily u 14 % pacientů. Vyrážka vedoucí k vysazení amivantamabu se vyskytla u 2,3 % pacientů. Vyrážka se obvykle vyvinula během prvních 4 týdnů léčby s mediánem doby do nástupu 14 dní. U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem se objevily toxické změny na nehtech. Většina příhod byla stupně 1 nebo 2, přičemž toxické změny na nehtech stupně 3 se objevily u 4,3 % pacientů (viz bod 4.4).

Vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy) se vyskytla u 89 % pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem. Většina případů byla stupně 1 nebo 2, přičemž příhody vyrážky stupně 3 se vyskytly u 27 % pacientů. Vyrážka vedoucí k ukončení léčby amivantamabem se vyskytla u 5,5 % pacientů. Vyrážka se obvykle vyvinula během prvních 4 týdnů léčby s mediánem doby do nástupu 14 dní. U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem se objevily toxické změny na nehtech. Většina příhod byla stupně 1 nebo 2, přičemž toxické změny na nehtech stupně 3 se objevily u 11 % pacientů (viz bod 4.4).

*Poruchy oka*

Poruchy oka, včetně keratitidy (0,5 %), se vyskytly u 9 % pacientů léčených amivantamabem samotným. Další hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly růst řas, poruchu zraku a jiné poruchy oka. Všechny příhody byly zařazeny do stupně 1 až 2.

Poruchy oka, včetně keratitidy (0,3 %), se objevily u 11 % pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem. Další hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly růst řas, poruchu zraku, uveitidu a jiné poruchy oka. Všechny příhody byly stupně 1 až 2 (viz bod 4.4).

U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem se objevily poruchy oka, včetně keratitidy (2,6 %). Další hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly růst řas, poruchu zraku a jiné poruchy oka. Většina příhod byla stupně 1‑2 (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

*Starší osoby*

Ohledně amivantamabu u pacientů ve věku 75 let nebo starších jsou k dispozici jen omezené klinické údaje (viz bod 5.1). Mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti.

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů, i zde existuje možnost imunogenity. V klinických studiích pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC léčených amivantamabem byli 4 z 1 862 (0,2 %) účastníků, kteří byli léčeni přípravkem Rybrevant a bylo u nich možno vyhodnotit přítomnost protilátek proti léčivu (anti-drug antibodies, ADA), testováni s pozitivním výsledkem na protilátky proti amivantamabu vzniklé během léčby. Nebyly nalezeny žádné důkazy o změně farmakokinetického profilu, účinnosti nebo bezpečnosti v důsledku přítomnosti protilátek proti amivantamabu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Předávkování**

V klinické studii, v níž pacienti dostávali až 2 100 mg podávaných intravenózně, nebyla stanovena maximální tolerovaná dávka. Není známo žádné specifické antidotum při předávkování amivantamabem. V případě předávkování musí být léčba přípravkem Rybrevant ukončena, pacient má být sledován kvůli jakýmkoli známkám nebo příznakům nežádoucích příhod a mají být okamžitě zavedena vhodná obecná podpůrná opatření, dokud se klinická toxicita nesníží nebo neodezní.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: monoklonální protilátky a konjugáty léčiv s protilátkami, ATC kód: L01FX18.

Mechanismus účinku

Amivantamab je plně lidská bispecifická protilátka proti EGFR-MET na bázi IgG1 s nízkým obsahem fukózy a s imunitní aktivitou zaměřenou na nádory s aktivujícími mutacemi genu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), jako jsou delece v exonu 19, substituce L858R v exonu 21 a inzerční mutace v exonu 20. Amivantamab se váže na extracelulární domény EGFR a MET.

Amivantamab narušuje signalizační dráhy EGFR a MET tím, že blokuje vazbu ligandu a zesiluje degradaci EGFR a MET, čímž zabraňuje růstu a progresi nádoru. Přítomnost EGFR a MET na povrchu nádorových buněk také umožňuje, aby tyto buňky byly cíleně ničeny imunitními efektorovými buňkami (jako jsou NK buňky a makrofágy), prostřednictvím buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC) a trogocytózy.

Farmakodynamické účinky

*Albumin*

Amivantamab snižoval koncentraci albuminu v séru, což je farmakodynamický účinek inhibice MET, typicky během prvních 8 týdnů (viz bod 4.8); poté se koncentrace albuminu na zbytek léčby amivantamabem stabilizovala.

Klinická účinnost a bezpečnost

*Dosud neléčený NSCLC s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) je randomizovaná, otevřená, aktivním komparátorem kontrolovaná multicentrická studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem v porovnání s osimertinibem v monoterapii v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutací EGFR, kteří nejsou vhodní ke kurativní terapii. Bylo požadováno, aby vzorky od pacientů měly jednu ze dvou častých mutací genu kódujícího EGFR (delece v exonu 19 nebo substituční mutace L858R v exonu 21) podle zjištění lokálním testováním. Ke zjišťování stavu delece v exonu 19 a/nebo substituční mutace L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR byly u všech pacientů testovány vzorky nádorové tkáně (94 %) a/nebo plasmy (6 %) pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 65 % pacientů a sekvenování nové generace (NGS) u 35 % pacientů

Celkem bylo randomizováno 1 074 pacientů (2:2:1) do skupiny léčené přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem, do skupiny léčené osimertinibem v monoterapii nebo do skupiny léčené lazertinibem v monoterapii do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Přípravek Rybrevant se podával intravenózně v dávce 1 050 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 1 400 mg (u pacientů ≥ 80 kg) jednou týdně po dobu 4 týdnů, poté od 5. týdne každé 2 týdny. Lazertinib se podával v dávce 240 mg perorálně jednou denně. Osimertinib se podával v dávce 80 mg perorálně jednou denně. Randomizace byla stratifikována podle typu mutace genu kódujícího EGFR (delece v exonu 19 nebo L858R v exonu 21), rasy (asijská nebo neasijská) a mozkových metastáz v anamnéze (ano nebo ne).

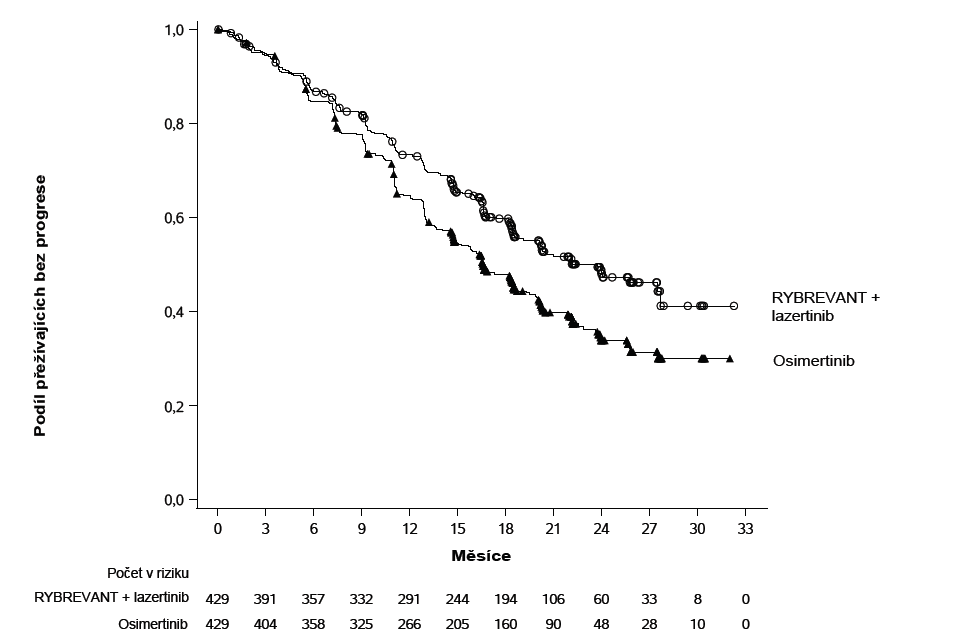
Výchozí demografie a charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 63 (rozmezí: 25 až 88) let, přičemž 45 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let; 62 % byly ženy a 59 % byli Asijci a 38 % byli běloši. Výchozí výkonnostní stav dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (34 %) nebo 1 (66 %); 69 % pacientů nikdy nekouřilo; 41 % mělo předtím mozkové metastázy a 90 % mělo při prvotní diagnóze nádorové onemocnění ve stadiu IV. Pokud jde o stav mutace genu kódujícího EGFR, 60 % byly delece v exonu 19 a 40 % byly substituční mutace L858R v exonu 21.

U přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení přežití bez progrese onemocnění (PFS) podle hodnocení BICR.

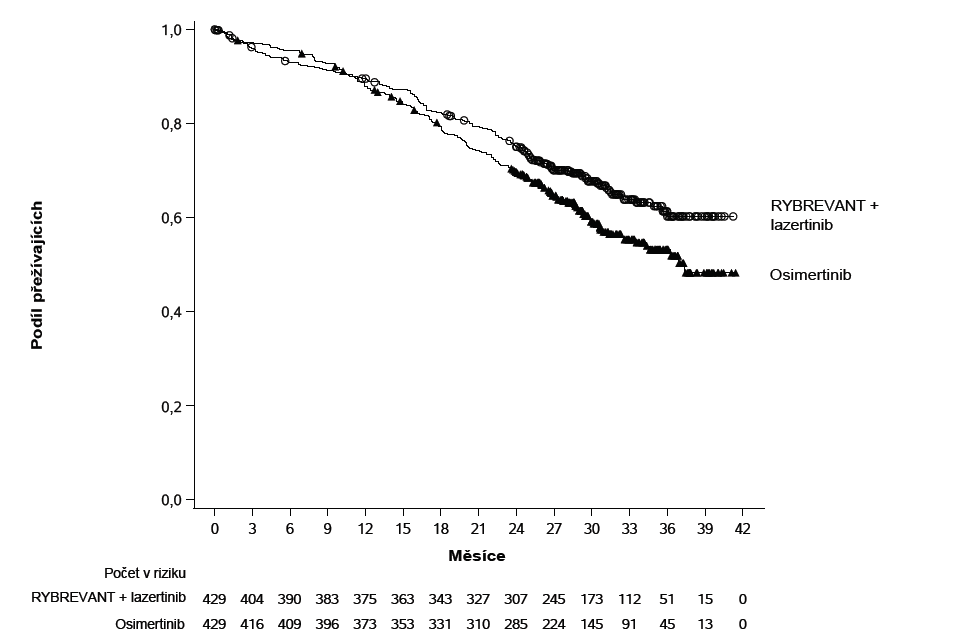
Při mediánu sledování přibližně 31 měsíců byl aktualizovaný poměr rizik HR OS 0,77; (95% interval spolehlivosti: 0,61; 0,96; p=0,0185). Při porovnání s dvoustrannou hladinou významnosti 0,00001 nebyl statisticky významný.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabulka 10: Výsledky účinnosti ve studii MARIPOSA** | | |
|  | **Rybrevant + lazertinib**  **(n=429)** | **Osimertinib**  **(n=429)** |
| **Přežití bez progrese onemocnění (PFS)a** | | |
| Počet příhod | 192 (45 %) | 252 (59 %) |
| Medián, měsíce (95% CI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| Poměr rizik (95% CI);p-hodnota | 0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002 | |
| **Celkové přežití (OS)** | | |
| Počet příhod | 142 (33 %) | 177 (41 %) |
| Medián, měsíce (95% CI) | NE (NE; NE) | 37,3 (32,5; NE) |
| Poměr rizik (95% CI); p-hodnotab | 0,77 (0,61; 0,96); p=0,0185 | |
| **Míra objektivní odpovědi (ORR)a,c** | | |
| ORR % (95% CI) | 80 % (76 %, 84 %) | 77 % (72 %, 81 %) |
| **Trvání odpovědi (DOR)a,c** | | |
| Medián (95% CI), měsíce | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = zaslepené nezávislé centrální hodnocení; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout.  Výsledky PFS jsou k uzávěrce údajů 11. srpna 2023 s mediánem sledování 22,0 měsíce. Výsledky OS, DOR a ORR jsou k uzávěrce údajů 13. května 2024 s mediánem sledování 31,3 měsíce.  a BICR podle RECIST v1.1.  b p-hodnota se porovnává na dvoustranné hladině významnosti 0,00001. Výsledky OS tedy nejsou k poslední průběžné analýze statisticky významné.  c Na základě potvrzených respondérů. | | |

**Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka PFS u dosud neléčených pacientů s NSCLC podle hodnocení BICR**



**Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka OS u dosud neléčených pacientů s NSCLC**

****

Ve studii MARIPOSA byly intrakraniální ORR a DOR podle BICR předem specifikovanými kritérii hodnocení. U podsouboru pacientů s intrakraniálními lézemi při zahájení se u kombinace přípravku Rybrevant a lazertinibu prokázalo podobné intrakraniální ORR jako u kontroly. Podle protokolu bylo u všech pacientů ve studii MARIPOSA provedeno sériové MR mozku s cílem vyšetřit intrakraniální odpověď a trvání. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 11.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabulka 11: Intrakraniální ORR a DOR podle hodnocení BICR u subjektů s intrakraniálními lézemi při zahájení - MARIPOSA** | | |
|  | **Rybrevant + lazertinib**  **(n=180)** | **Osimertinib**  **(n=186)** |
| **Vyhodnocení odpovědi intrakraniálního nádoru** | | |
| Intrakraniální ORR (CR+PR), % (95% CI) | 77 %  (70 %, 83 %) | 77 %  (70 %, 82 %) |
| Kompletní odpověď | 63 % | 59 % |
| **Intrakraniální DOR** | | |
| Počet respondérů | 139 | 144 |
| Medián, měsíce (95% CI) | NE (21,4, NE) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| CI = interval spolehlivosti  NE = nelze odhadnout  Výsledky intrakraniálního ORR a DOR jsou k uzávěrce údajů 13. května 2024 s mediánem sledování 31,3 měsíce. | | |

*Dříve léčené NSCLC s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR (MARIPOSA‑2)*

MARIPOSA‑2 je randomizovaná (2:2:1), otevřená multicentrická studie fáze 3 u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR (testování mutací mohlo být provedeno v době diagnózy lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění, nebo po ní. Testování nemuselo být opakováno v době vstupu do studie, jakmile byl předtím stanoven stav mutace EGFR) po selhání předchozí terapie, včetně inhibitoru tyrosinkinázy (TKI) EGFR třetí generace. Do studie bylo randomizováno celkem 657 pacientů, z nichž 263 dostávalo karboplatinu a pemetrexed (CP) a 131 dostávalo přípravek Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem (Rybrevant‑CP)*.* Dále byli 263 pacienti randomizováni do skupiny léčené v samostatném rameni studie přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem, karboplatinou a pemetrexedem. Přípravek Rybrevant se podával intravenózně v dávce 1 400 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 1 750 mg (u pacientů ≥ 80 kg) jednou týdně po dobu 4 týdnů, pak počínaje 7. týdnem každé 3 týdny v dávce 1 750 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 2 100 mg (u pacientů ≥ 80 kg) do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Karboplatina se podávala intravenózně při ploše vymezené křivkou koncentrace vs. čas 5 mg/ml za minutu (AUC 5) jednou za 3 týdny po dobu až 12 týdnů. Pemetrexed se podával intravenózně v dávce 500 mg/m2 jednou za 3 týdny do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Pacienti byli stratifikováni podle linie léčby osimertinibem (první nebo druhá linie), předchozích metastáz do mozku (ano nebo ne) a asijské rasy (ano nebo ne).

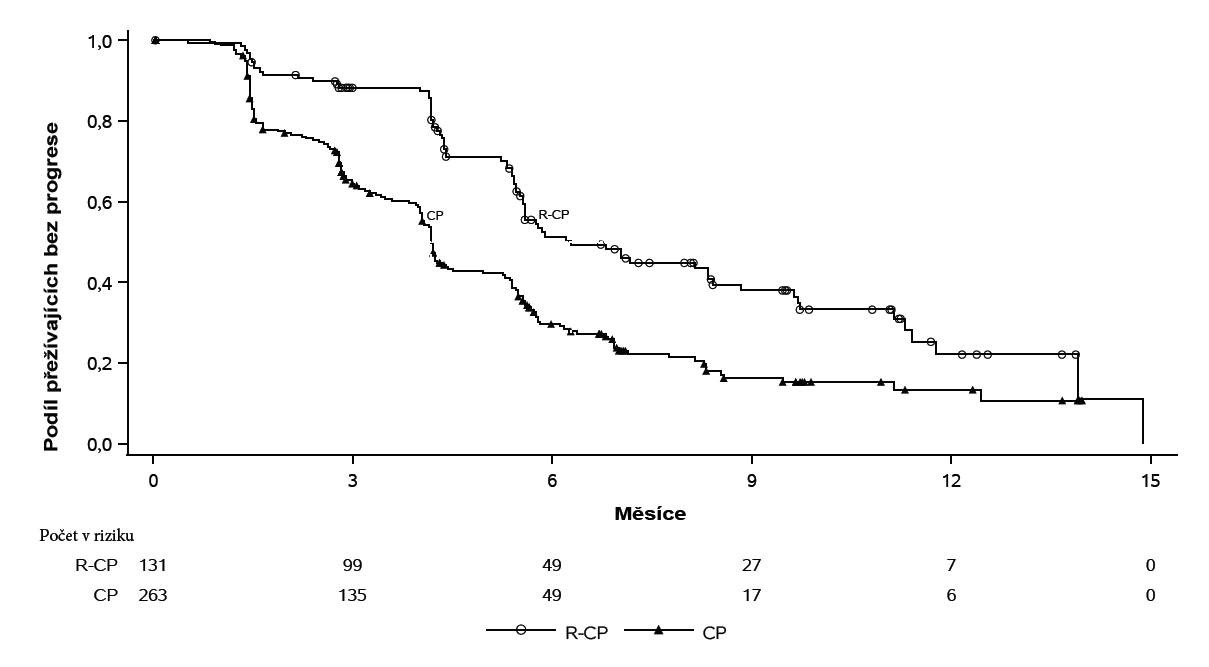
U 394 pacientů randomizovaných do ramene léčeném přípravkem Rybrevant‑CP nebo ramene léčeném CP byl medián věku 62 (rozmezí: 31 až 85) let, přičemž 38 % těchto pacientů bylo ve věku ≥ 65 let; 60 % byly ženy a 48 % byli Asijci a 46 % byli běloši. Výchozí výkonnostní stav dle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) byl 0 (40 %) nebo 1 (60 %); 66 % pacientů nikdy nekouřilo; 45 % mělo metastázy do mozku v anamnéze a 92 % mělo při prvotní diagnóze karcinom stadia IV.

Přípravek Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem vykázal statisticky významné zlepšení přežití bez progrese onemocnění (PFS) v porovnání s karboplatinou a pemetrexedem s poměrem rizik (HR) 0,48 (95% CI: 0,36; 0,64; p < 0,0001). V době druhé průběžné analýzy s ohledem na OS bylo při mediánu sledování přibližně 18,6 měsíce v rameni Rybrevant‑CP a přibližně 17,8 měsíce v rameni CP, OS HR bylo 0,73 (95% CI: 0,54; 0,99; p = 0,0386). Nebylo to statisticky významné (testováno na předem stanovené hladině významnosti 0,0142).

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 12.

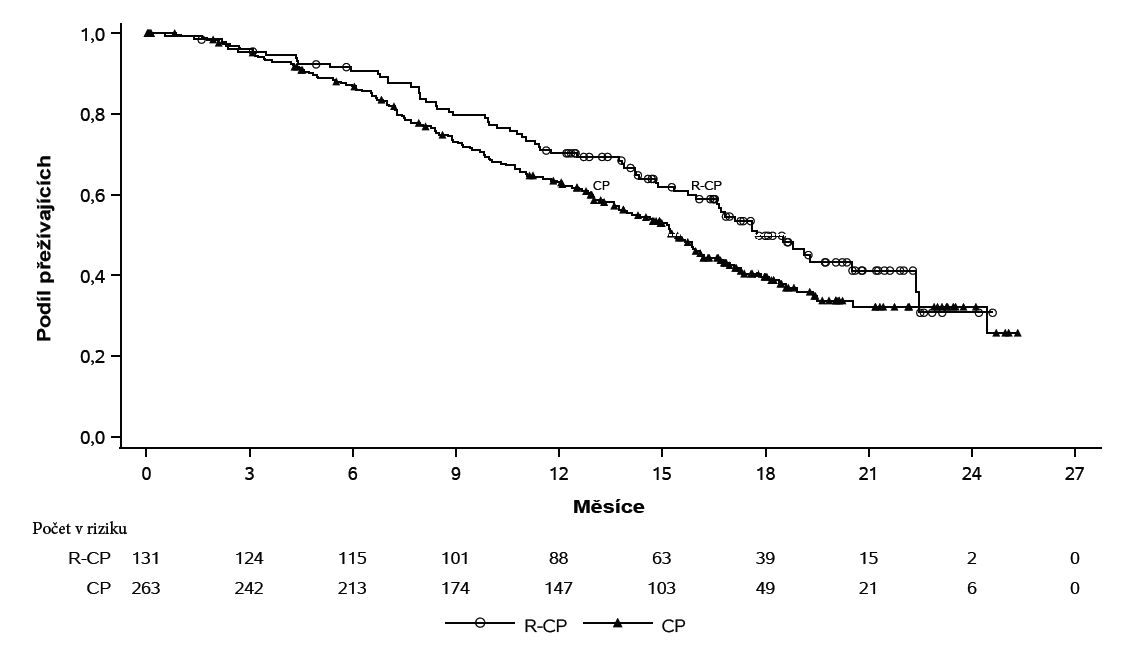
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabulka 12: Výsledky účinnosti ve studii MARIPOSA-2** | | |
|  | **Rybrevant+**  **karboplatina+**  **pemetrexed**  **(n = 131)** | **karboplatina+**  **pemetrexed**  **(n = 263)** |
| **Přežití bez progrese onemocnění (PFS)a** | | |
| Počet příhod (%) | 74 (57) | 171 (65) |
| Medián, měsíce (95% CI) | 6,3 (5,6; 8,4) | 4,2 (4,0; 4,4) |
| HR (95% CI); p-hodnota | 0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001 | |
| **Celkové přežití (OS)** | | |
| Počet příhod (%) | 65 (50) | 143 (54) |
| Medián, měsíce (95% CI) | 17,7 (16,0; 22,4) | 15,3 (13,7; 16,8) |
| HR (95% CI); p-hodnotab | 0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386 | |
| **Míra objektivní odpovědia** | | |
| ORR, % (95% CI) | 64 % (55 %; 72 %) | 36 % (30 %; 42 %) |
| Úplná odpověď | 1,5 % | 0,4 % |
| Poměr šancí (95% CI); p-hodnota | 3,10 (2,00; 4,80); p < 0.0001 | |
| **Trvání odpovědi (DOR) a** | | |
| Medián (95% CI), měsíce | 6,90 (5,52; NE) | 5,55 (4,17; 9,56) |
| Pacienti s DOR ≥ 6 měsíců | 31,9 % | 20,0 % |
| CI = interval spolehlivosti  NE = nelze odhadnout  Výsledky PFS, DOR a ORR jsou k datu ukončení sběru údajů 10. července 2023, kdy bylo provedeno testování hypotézy a konečná analýza. Výsledky OS jsou k datu ukončení sběru údajů 26. dubna 2024 z druhé průběžné analýzy OS.  a Hodnoceno BICR  b p-hodnota je porovnávána s dvoustrannou hladinou významnosti 0,0142. Výsledky OS tedy nejsou od druhé průběžné analýzy významné. | | |

**Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka PFS u již léčených pacientů s NSCLC podle hodnocení BICR**



Přínos přípravku Rybrevant‑CP ohledně PFS v porovnání s CP byl konzistentní u všech předem definovaných analyzovaných podskupin, včetně etnicity, věku, pohlaví, anamnézy kouření a stavu metastáz v CNS při vstupu do studie.

**Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka OS u již léčených pacientů s NSCLC**



*Údaje o účinnosti při intrakraniálních metastázách*

Pro randomizaci do studie MARIPOSA‑2 byli vhodní pacienti s asymptomatickými nebo již léčenými a stabilními intrakraniálními metastázami.

Léčba přípravkem Rybrevant‑CP byla spojena s numerickým vzestupem intrakraniálního ORR (23,3 % u přípravku Rybrevant‑CP versus 16,7 % u CP, poměr šancí 1,52; 95% CI (0,51; 4,50), a intrakraniálního DOR (13,3 měsíce; 95% CI (1,4; NE) v rameni léčeném přípravkem Rybrevant‑CP v porovnání s 2,2 měsíce; 95% CI (1,4; NE) v rameni léčeném CP). Medián sledování pro Rybrevant-CP byl přibližně 18,6 měsíce.

*Dosud neléčený nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s inzerčními mutacemi v exonu 20 (PAPILLON)*

PAPILLON je randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze 3 porovnávající léčbu přípravkem Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem s chemoterapií samotnou (karboplatina a pemetrexed) u pacientů s dosud neléčeným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivujícími inzerčními mutacemi v exonu 20 genu kódujícího EGFR. U všech 308 pacientů byly pomocí sekvenování nové generace (NGS) u 55,5 % pacientů a/nebo pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 44,5 % pacientů testovány vzorky nádorové tkáně (92,2 %) a/nebo plasmy (7,8 %) s cílem zjistit stav inzerčních mutací v exonu 20 genu kódujícího EGFR. Také bylo provedeno centrální testování pomocí tkáňového testu AmoyDx LC10, Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test, a testu plasmy Guardant 360 CDx.

Pacienti s mozkovými metastázami při screeningu mohli být zařazeni, jakmile byli definitivně vyléčeni, klinicky stabilní, asymptomatičtí a bez léčby kortikosteroidy po dobu nejméně 2 týdnů před randomizací.

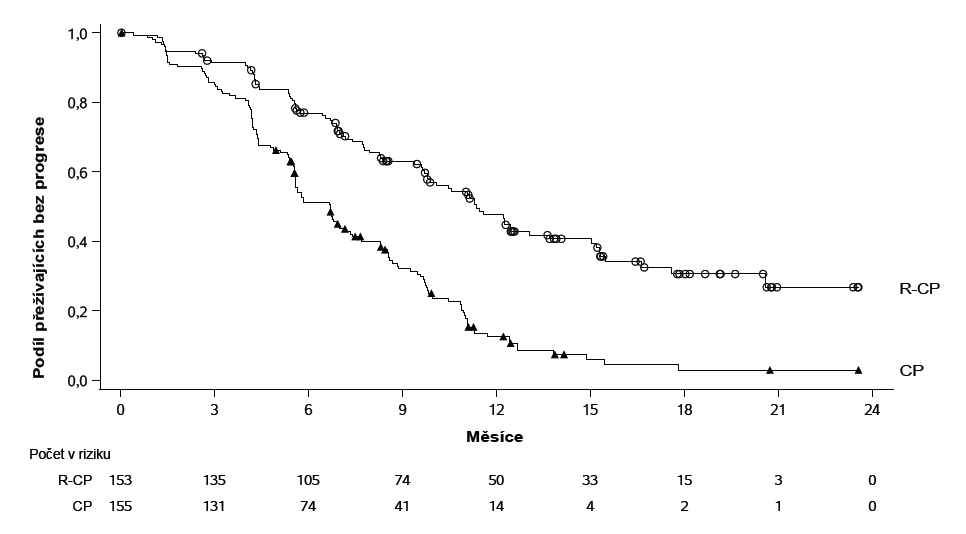
Přípravek Rybrevant se podával intravenózně v dávce 1 400 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 1 750 mg (u pacientů ≥ 80 kg) jednou týdně 4 týdny, pak každé 3 týdny v dávce 1 750 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 2 100 mg (u pacientů ≥ 80 kg) počínaje týdnem 7 do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Karboplatina se podávala intravenózně pod křivkou průběhu koncentrací v čase 5 mg/ml za minutu (AUC 5) jednou za 3 týdny, a to po dobu až 12 týdnů. Pemetrexed se podával intravenózně v dávce 500 mg/m2 jednou za 3 týdny do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle výkonnostního stavu dle ECOG (0 nebo 1), a předchozích mozkových metastáz (ano nebo ne). Pacientům randomizovaným do ramene léčeného karboplatinou a pemetrexedem, u nichž byla potvrzena progrese onemocnění, bylo povoleno přejít do skupiny léčené přípravkem Rybrevant v monoterapii. Celkem 308 subjektů bylo randomizováno (1:1) do skupiny léčené přípravkem Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem (n = 153) nebo do skupiny léčené karboplatinou a pemetrexedem (n = 155). Medián věku byl 62 (rozmezí: 27 až 92) let, přičemž 39 % subjektů bylo ve věku ≥ 65 let; 58 % byly ženy a 61 % byli Asijci a 36 % byli běloši. Výchozí výkonnostní stav dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (35 %) nebo 1 (64 %); 58 % nikdy nekouřilo; 23 % mělo mozkové metastázy v anamnéze a 84 % mělo při prvotní diagnóze nádorové onemocnění ve stadiu IV.

Primárním cílovým parametrem pro studii PAPILLON bylo PFS podle hodnocení BICR. Medián sledování byl 14,9 (rozmezí: 0,3 až 27,0) měsíce.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 13.

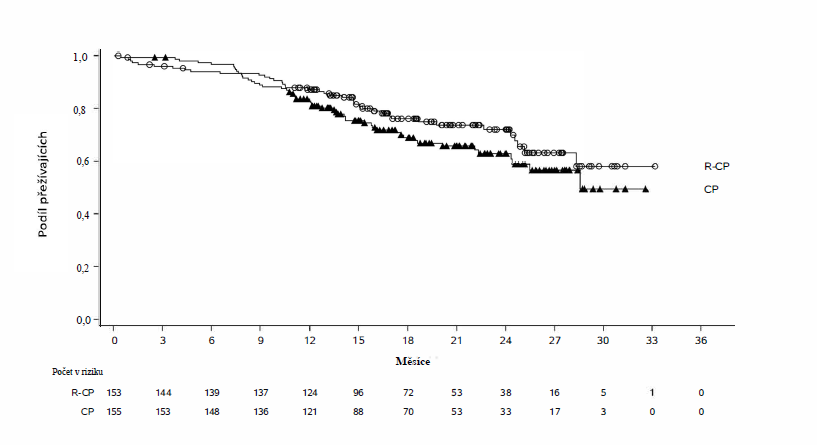
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii PAPILLON** | | | |
|  | **Rybrevant +**  **karboplatina+**  **pemetrexed**  **(n = 153)** | **karboplatina+**  **pemetrexed**  **(n = 155)** | |
| **Přežití bez progrese onemocnění (PFS)a** | | | |
| Počet příhod | 84 (55 %) | 132 (85 %) | |
| Medián, měsíce (95% CI) | 11,4 (9,8; 13,7) | 6,7 (5,6; 7,3) | |
| HR (95% CI); p-hodnota | 0,395 (0,29; 0,52); p < 0,0001 | | |
| **Míra objektivní odpovědia, b** | | | |
| ORR, % (95% CI) | 73 % (65 %; 80 %) | 47 % (39 %, 56 %) | |
| Poměr šancí (95% CI); p-hodnota | 3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001 | |
| Úplná odpověď | 3,9 % | 0,7 % | |
| Částečná odpověď | 69 % | 47 % | |
| **Celkové přežití (OS)c** | | | |
| Počet příhod | 40 | 52 | |
| Medián OS, měsíce (95% CI) | NE (28,3; NE) | 28,6 (24,4; NE) | |
| HR (95% CI); p-hodnota | 0,756 (0,50; 1,14); p = 0,1825 | | |
| CI = interval spolehlivosti  NE = nelze stanovit  a Hodnoceno zaslepenou nezávislou centrální komisí podle RECIST v1.1  b Založeno na Kaplanově‑Meierově odhadu.  c Na základě výsledků aktualizovaného OS s mediánem sledování 20,9 měsíce. Analýza OS nebyla upravena na potenciálně matoucí vlivy přechodu (78 [50,3 %] pacientů z ramene léčeného karboplatinou + pemetrexedem, kteří byli následně léčeni přípravkem Rybrevant v monoterapii). | | | |

**Obrázek 5: Kaplanova-Meierova křivka PFS u dosud neléčených pacientů s NSCLC podle hodnocení BICR**



Přínos přípravku Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem ohledně PFS v porovnání s karboplatinou a pemetrexedem byl konzistentní u všech předem definovaných podskupin podle mozkových metastáz při vstupu do studie (ano nebo ne), věku (< 65 nebo ≥ 65), pohlaví (muž nebo žena), rasy (Asiat nebo neasijský původ), tělesné hmotnosti (< 80 kg nebo ≥ 80 kg), výkonnostního stavu dle ECOG (0 nebo 1) a kouření v anamnéze (ano nebo ne).

**Obrázek 6: Kaplanova-Meierova křivka OS u dosud neléčených pacientů s NSCLC podle hodnocení BICR**



*Dříve léčený nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s inzerčními mutacemi v exonu 20 (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS je multicentrická, otevřená multikohortová studie prováděná za účelem posouzení bezpečnosti a účinnosti přípravku Rybrevant u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC. Účinnost byla hodnocena u 114 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, kteří měli inzerční mutace v exonu 20 genu kódujícího EGFR, jejichž onemocnění progredovalo v průběhu chemoterapie na bázi platiny nebo po ní, a u nichž byl medián sledování 12,5 měsíce. Vzorky nádorové tkáně (93 %) a/nebo plazmy (10 %) od všech pacientů byly lokálně testovány za účelem stanovení stavu inzerčních mutací v exonu 20 genu kódujícího EGFR pomocí sekvenování nové generace (NGS) u 46 % pacientů a/nebo pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 41 % pacientů; u 4 % pacientů nebyla metoda testování specifikovaná. Pacienti s neléčenými mozkovými metastázami nebo s anamnézou ILD vyžadující léčbu steroidy s prodlouženým účinkem nebo jinými imunosupresivy v posledních 2 letech nebyli do této studie zařazeni. Rybrevant byl podáván intravenózně v dávce 1 050 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 80 kg nebo v dávce 1 400 mg u pacientů ≥ 80 kg jednou týdně po dobu 4 týdnů, pak každé 2 týdny počínaje týdnem 5 do ztráty klinického přínosu nebo do nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl zkoušejícím hodnocený celkový výskyt odpovědi (ORR), definovaný jako potvrzená kompletní odpověď (CR, *complete response*) nebo částečná odpověď (PR, *partial response*) na základě RECIST v1.1. Primární cílový parametr byl navíc hodnocen nezávislou centrální revizní komisí (BICR). Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly trvání odpovědi (DOR).

Medián věku byl 62 let (rozmezí: 36-84) let, z toho 41 % pacientů ≥ 65 let; 61 % tvořily ženy, 52 % Asijci a 37 % běloši. Medián počtu předchozích terapií byl 2 (rozmezí: 1 až 7 terapií). Na začátku léčby mělo 29 % pacientů výkonnostní stav 0 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a 70 % pacientů mělo výkonnostní stav 1 podle ECOG; 57 % pacientů nikdy nekouřilo; 100 % pacientů mělo karcinom ve stadiu IV a 25 % pacientů bylo v minulosti léčeno kvůli mozkovým metastázám. Inzerce v exonu 20 genu kódujícího EGFR byly pozorovány na 8 různých místech; nejčastěji byly inzerce pozorovány na pozicích A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) a N771 (11 %).

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 14.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabulka 14: Výsledky účinnosti ve studii CHRYSALIS** | |
|  | **Hodnocení zkoušejícího**  **(n = 114)** |
| **Celkový výskyt odpovědi**a,b(95% CI) | 37 % (28 %; 46 %) |
| Úplná odpověď | 0 % |
| Částečná odpověď | 37 % |
| **Trvání odpovědi** | |
| Mediánc (95% CI), měsíce | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Pacienti s DOR ≥ 6 měsíců | 64 % |
| CI = Interval spolehlivosti  a Potvrzená odpověď  b Výsledky ORR a DOR hodnocené zkoušejícím byly konzistentní s výsledky hlášenými podle hodnocení BICR; ORR podle hodnocení BICR bylo 43 % (34 %, 53 %), s 3% výskytem CR a 40% výskytem PR, medián DOR podle hodnocení BICR byl 10,8 měsíce (95% CI: 6,9; 15,0), přičemž pacientů s DOR ≥ 6 měsíců dle hodnocení BICR bylo 55 %.  c Na základě Kaplanova‑Meierova odhadu. | |

Protinádorová aktivita byla pozorována u všech studovaných subtypů mutací.

Starší osoby

Mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let nebyly v účinnosti pozorovány žádné celkové rozdíly.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rybrevant u všech podskupin pediatrické populace s nemalobuněčným karcinomem plic (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Na základě údajů z používání přípravku Rybrevant v monoterapii se plocha vymezená křivkou koncentrace vs. čas (AUCtýden 1) u amivantamabu úměrně zvyšuje v rozmezí dávek od 350 do 1 750 mg.

Na základě simulací v rámci populačního farmakokinetického modelu byla AUCtýden 1 přibližně 2,8násobně vyšší po páté dávce při dávkovacím režimu každé 2 týdny a 2,6násobně vyšší po čtvrté dávce při dávkovacím režimu každé 3 týdny. Ustálených koncentrací amivantamabu se jak v dávkovacím režimu každé 3 týdny, tak v dávkovacím režimu každé 2 týdny dosáhlo v týdnu 13, přičemž systémová akumulace byla 1,9násobná.

Distribuce

Na základě individuálních odhadů farmakokinetických parametrů amivantamabu v populační farmakokinetické analýze je po podání doporučené dávky přípravku Rybrevant geometrický průměr celkového distribučního objemu (%CV) 5,12 (27,8 %) litru.

Eliminace

Na základě individuálních odhadů farmakokinetických parametrů amivantamabu v populační farmakokinetické analýze je geometrický průměr (%CV) lineární clearance (CL) a terminálního poločasu souvisejícího s lineární clearance 0,266 (30,4 %) l/den, respektive 13,7 (31,9 %) dne.

Zvláštní populace

*Starší osoby*

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice amivantamabu v závislosti na věku (21 - 88 let).

*Porucha funkce ledvin*

Nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku amivantamabu u pacientů s lehkou (60 ≤ clearance kreatininu [CrCl] < 90 ml/min), středně těžkou (29 ≤ CrCl < 60 ml/min) nebo těžkou (15 ≤ CrCl < 29 ml/min) poruchou funkce ledvin. Údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené (n=1), nicméně neexistuje žádný důkaz naznačující, že by u těchto pacientů byla úprava dávky potřebná. Vliv onemocnění ledvin v terminálním stadiu (CrCl < 15 ml/min) na farmakokinetiku amivantamabu není znám.

*Porucha funkce jater*

Je nepravděpodobné, že by změny jaterních funkcí měly vliv na eliminaci amivantamabu, protože molekuly na bázi IgG1, jako je amivantamab, nejsou metabolizovány jaterními cestami.

Na základě lehké [(celkový bilirubin ≤ ULN a AST > ULN) nebo (ULN < celkový bilirubin ≤ 1,5x ULN)] nebo středně těžké (1,5×ULN < celkový bilirubin ≤ 3×ULN a jakákoli hodnota AST) poruchy funkce jater nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku amivantamabu. Údaje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou omezené (n=1), nicméně neexistuje žádný důkaz naznačující, že by u těchto pacientů byla úprava dávky potřebná. Účinek těžké (celkový bilirubin > 3x ULN) poruchy funkce jater na farmakokinetiku amivantamabu není znám.

*Pediatrická populace*

Farmakokinetika přípravku Rybrevant u pediatrických pacientů nebyla zkoumána.

**5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka

Kancerogenita a mutagenita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by prokázaly kancerogenní potenciál amivantamabu. Běžné studie genotoxicity a kancerogenity nejsou obecně použitelné pro biologická léčiva, protože velké proteiny nemohou pronikat do buněk a nemohou interagovat s DNA nebo chromozomálním materiálem.

Reprodukční toxikologie

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by hodnotily účinky na reprodukci a vývoj plodu; na základě mechanismu účinku však může amivantamab způsobit poškození plodu nebo vývojové anomálie. Jak se uvádí v literatuře, snížení, odstranění nebo narušení signalizace EGFR u embrya nebo matky může zabránit implantaci, způsobit ztrátu embrya během různých fází gestace (vlivem na vývoj placenty), způsobit vývojové anomálie u více orgánů nebo předčasné úmrtí přeživších plodů. Podobně vyřazení MET nebo jeho ligandu hepatocytárního růstového faktoru (HGF) bylo embryonálně letální v důsledku závažných defektů ve vývoji placenty a plody vykazovaly defekty ve vývoji svalů v mnoha orgánech. Je známo, že lidský IgG1 prochází placentou, a proto může být amivantamab přenesen z matky na vyvíjející se plod.

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát dinatrium-edetátu

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Methionin

Polysorbát 80 (E 433)

Sacharosa

Voda pro injekci

**6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

**6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 10 hodin při teplotě 15 °C až 25 °C při pokojovém světle. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

7 ml koncentrátu ve skleněné injekční lahvičce třídy 1 s elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 350 mg amivantamabu. Velikost balení 1 injekční lahvička.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Připravte roztok pro intravenózní infuzi aseptickou technikou následujícím způsobem:

Příprava

* Určete požadovanou dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Rybrevant na základě výchozí tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2). Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg amivantamabu.
* Při podávání každé 2 týdny dostávají pacienti s tělesnou hmotností < 80 kg 1 050 mg a pacienti s tělesnou hmotností ≥ 80 kg 1 400 mg jednou týdně, celkem 4 dávky, poté počínaje 5. týdnem každé 2 týdny.
* Při podávání každé 3 týdny dostávají pacienti s tělesnou hmotností < 80 kg 1 400 mg jednou týdně, celkem 4 dávky, poté počínaje 7. týdnem každé 3 týdny 1 750 mg, a pacienti s tělesnou hmotností ≥ 80 kg 1 750 mg jednou týdně, celkem 4 dávky, pak počínaje 7. týdnem každé 3 týdny 2 100 mg.
* Zkontrolujte, zda je roztok přípravku Rybrevant bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte, pokud dojde ke změně barvy nebo jsou patrné viditelné částice.
* Z infuzního vaku o objemu 250 ml obsahujícího 5% roztok glukózy nebo injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) odeberte a poté zlikvidujte odpovídající objem přidávaného roztoku přípravku Rybrevant (za každou injekční lahvičku zlikvidujte 7 ml ředicího roztoku). Infuzní vaky musí být vyrobeny z polyvinylchloridu (PVC), polypropylenu (PP), polyethylenu (PE) nebo směsi polyolefinů (PP+PE).
* Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 7 ml přípravku Rybrevant a poté jej přidejte do infuzního vaku. Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml přeplnění, aby byl zajištěn dostatečný extrahovatelný objem. Konečný objem infuzního vaku má být 250 ml. Nepoužitou část, která zůstala v injekční lahvičce, zlikvidujte.
* Opatrně vak obraťte, aby se roztok promíchal. Vakem netřepejte.
* Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda roztok neobsahuje částice a zda nezměnil barvu. Nepoužívejte, pokud dojde ke změně barvy nebo se objeví viditelné částice.

Podávání

* Zředěný roztok podávejte intravenózní infuzí pomocí infuzního setu vybaveného regulátorem průtoku a s vloženým sterilním nepyrogenním polyethersulfonovým (PES) filtrem s nízkou vazbou bílkovin (velikost pórů 0,22 nebo 0,2 mikrometru). Aplikační sety musí být vyrobeny z polyuretanu (PU), polybutadienu (PBD), PVC, PP nebo PE.
* Podávací souprava s filtrem musí být před zahájením každé infuze přípravku Rybrevant naplněna buď 5% roztokem glukosy, nebo 0,9% roztokem chloridu sodného.
* Nepodávejte přípravek Rybrevant současně v jedné intravenózní lince s jinými přípravky.
* Naředěný roztok má být podán během 10 hodin (včetně doby infuze) při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a v pokojovém světle.
* S ohledem na frekvenci reakcí souvisejících s infuzí (IRR) při první dávce se má amivantamab v 1. a ve 2. týdnu podávat infuzí do periferní žíly; infuze centrálním katetrem lze podávat v následujících týdnech, kdy je riziko IRR nižší. Viz rychlosti podávání infuze v bodě 4.2.

Likvidace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému podání a veškerý nepoužitý léčivý přípravek, který nebyl podán během 10 hodin, musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/21/1594/001

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. prosince 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 11. září 2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

BT_1000x858px Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Rybrevant 1 600 mg/ml injekční roztok

Rybrevant 2 240 mg/ml injekční roztok

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Rybrevant 1 600 mg injekční roztok

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 160 mg amivantamabu.

Jedna 10ml injekční lahvička s injekčním roztokem obsahuje 1 600 mg amivantamabu.

Rybrevant 2 240 mg injekční roztok

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 160 mg amivantamabu.

Jedna 14ml injekční lahvička s injekčním roztokem obsahuje 2 240 mg amivantamabu.

Amivantamab je plně lidská bispecifická protilátka na bázi imunoglobulinu G1 (IgG1) namířená proti receptorům pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor, EGF) a mezenchymálně-epidermální přechod (mesenchymal‑epidermal transition, MET), vyrobená pomocí buněčné linie savců (Chinese Hamster Ovary [CHO]) s využitím technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok.

Roztok je bezbarvý až světle žlutý.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikace**

Subkutánní forma přípravku Rybrevant je indikována:

* v kombinaci s lazertinibem jako první linie léčby dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (*non-small cell lung cancer,* NSCLC) s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR.
* v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s aktivujícími inzerčními mutacemi v exonu 20 genu kódujícího EGFR po selhání léčby na bázi platiny.

**4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčbu subkutánní formou přípravku Rybrevant má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Před zahájením léčby subkutánní formou přípravku Rybrevant je nutno v nádorové tkáni nebo ve vzorku plasmy pomocí validované testovací metody stanovit stav mutace EGFR. Pokud se žádná mutace nedetekuje ve vzorku plasmy, je třeba testovat nádorovou tkáň, pokud je k dispozici v dostatečném množství a kvalitě, kvůli možnosti falešně negativních výsledků při použití testu z plasmy. Jakmile se stav mutace EGFR stanoví, testování se nemusí opakovat (viz bod 5.1).

Subkutánní formu přípravku Rybrevant má podávat zdravotnický pracovník s přístupem k odpovídající lékařské podpoře, aby bylo možné zvládnout reakce související s podáním, pokud se vyskytnou.

Dávkování

Ke snížení rizika reakcí souvisejících s podáním subkutánní formy přípravku Rybrevant má být podávána premedikace (viz „Úpravy dávky“ a „Doporučené souběžné léčivé přípravky“ níže).

Doporučená dávkování subkutánní formy přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem nebo v monoterapii na základě tělesné hmotnosti jsou uvedena v tabulce 1.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabulka 1: Doporučené dávkování subkutánní formy přípravku Rybrevant** | | |
| **Výchozí tělesná hmotnost\*** | **Doporučená dávka** | **Dávkovací schéma** |
| Méně než 80 kg | 1 600 mg | * Jednou týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1 do týdne 4 * Každé 2 týdny počínaje týdnem 5 |
| 80 kg nebo vyšší | 2 240 mg | * Jednou týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1 do týdne 4 * Každé 2 týdny počínaje týdnem 5 |
| \* Při následných změnách tělesné hmotnosti není úprava dávky potřebná. | | |

Při podávání subkutánní formy přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem se doporučuje Rybrevant podávat kdykoli po lazertinibu, pokud se podávají ve stejný den. Informace o doporučeném dávkování lazertinibu si přečtěte v bodu 4.2 Souhrnu údajů o přípravku pro lazertinib.

*Délka léčby*

Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni subkutánní formou přípravku Rybrevant až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

*Vynechaná dávka*

Pokud se dávka subkutánní formy přípravku Rybrevant vynechá mezi týdny 1 až 4, má se podat do 24 hodin. Pokud se dávka subkutánní formy přípravku Rybrevant vynechá počínaje týdnem 5, má se podat do 7 dní. Jinak se vynechaná dávka nemá podávat a příští dávka se má podat podle obvyklého dávkovacího schématu.

*Úpravy dávky*

Dávkování má být přerušeno v případě nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4, dokud se nežádoucí účinek neupraví na stupeň ≤ 1 nebo k výchozí hodnotě. Pokud přerušení trvá 7 dní nebo méně, začněte znovu s aktuální dávkou. Pokud je přerušení delší než 7 dní, doporučuje se znovu začít se sníženou dávkou, jak je uvedeno v tabulce 2. Viz také specifické úpravy dávky při specifických nežádoucích účincích pod tabulkou 2.

Pokud se přípravek podává v kombinaci s lazertinibem, přečtěte si informace o úpravách dávky v bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku pro lazertinib.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky v případě nežádoucích účinků** | | | |
| **Dávka\*** | **Dávka po 1. přerušení v případě nežádoucího účinku** | **Dávka po 2. přerušení v případě nežádoucího účinku** | **Dávka po 3. přerušení v případě nežádoucího účinku** |
| 1 600 mg | 1 050 mg | 700 mg | Ukončení léčby subkutánní formou přípravku Rybrevant |
| 2 240 mg | 1 600 mg | 1 050 mg |
| \* Dávka, při které se nežádoucí účinek objevil | | | |

*Reakce související s podáním*

Ke snížení rizika reakcí souvisejících s podáním subkutánní formy přípravku Rybrevant má být podána premedikace (viz „Doporučené souběžné léčivé přípravky“). Injekce se mají přerušit při prvních známkách reakcí souvisejících s podáním. Podle klinické indikace se mají podávat další podpůrné léčivé přípravky (např. další glukokortikoidy, antihistaminika, antipyretika a antiemetika) (viz bod 4.4).

* Stupeň 1 ‑ 3 (lehký ‑ těžký): Po odeznění příznaků obnovte podávání injekcí subkutánní formy přípravku Rybrevant. Při příští dávce se mají podávat souběžné léčivé přípravky, včetně dexamethasonu (20 mg) nebo jeho ekvivalentu (viz tabulka 3).
* Opakující se stupeň 3 nebo stupeň 4 (život ohrožující): Podávání přípravku Rybrevant trvale ukončete.

*Žilní tromboembolické příhody (venous thromboembolic events, VTE) při souběžném podávání s lazertinibem*

U pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem mají být při zahájení léčby podávána profylaktická antikoagulancia k prevenci VTE příhod. V souladu s klinickými pokyny musí pacienti dostávat profylaktické dávky buď přímo působícího perorálního antikoagulancia, nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Použití antagonistů vitaminu K se nedoporučuje.

U VTE příhod spojených s klinickou nestabilitou (např. respirační selhání nebo srdeční dysfunkce) se mají oba léčivé přípravky vysadit, dokud pacient nebude klinicky stabilní. Poté lze oba léčivé přípravky znovu nasadit ve stejné dávce. Při recidivě, navzdory odpovídající léčbě antikoagulancii, je nutno léčbu přípravkem Rybrevant ukončit. Léčba lazertinibem může pokračovat ve stejné dávce (viz bod 4.4).

*Reakce na kůži a nehtech*

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby přípravkem Rybrevant a 2 měsíce po ní omezili pobyt na slunci. Na suché plochy se doporučuje použít zvláčňující krém bez obsahu alkoholu. Další informace o profylaxi reakcí na kůži a nehtech viz bod 4.4. Pokud se u pacienta objeví kožní reakce nebo reakce na nehtech stupně 1-2, je potřeba zahájit podpůrnou léčbu; pokud nedojde ke zlepšení po 2 týdnech, je při přetrvávající vyrážce stupně 2 potřeba zvážit snížení dávky (viz tabulka 2). Pokud se u pacienta objeví kožní reakce nebo reakce na nehtech stupně 3, je potřeba zahájit podpůrnou péči a zvážit přerušení podávání subkutánní formy přípravku Rybrevant, dokud se nežádoucí účinky nezlepší. Po odeznění reakce kůže nebo nehtů na stupeň ≤ 2 má být subkutánní forma přípravku Rybrevant znovu podávána ve snížené dávce. Pokud se u pacienta objeví kožní reakce stupně 4, trvale ukončete podávání přípravku Rybrevant (viz bod 4.4).

*Intersticiální plicní procesy*

Při podezření na intersticiální plicní procesy (*interstitial lung disease*, ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (pneumonitida) se má subkutánní forma přípravku Rybrevant vysadit. Pokud se u pacienta potvrdí ILD nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida), trvale ukončete podávání přípravku Rybrevant (viz bod 4.4).

Doporučené souběžné léčivé přípravky

Před zahajovací dávkou (týden 1, den 1) se mají podávat antihistaminika, antipyretika a glukokortikoidy ke snížení rizika reakcí souvisejících s podáním (viz tabulka 3). Při dalších dávkách je nutné podávat antihistaminika a antipyretika. Po delším vysazení dávek je také nutno znovu nasadit glukokortikoidy. Podle potřeby mají být podávána antiemetika.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 3: Dávkovací schéma premedikací** | | | |
| **Premedikace** | **Dávka** | **Cesta podání** | **Doporučené dávkovací okénko před podáním subkutánní formy přípravku Rybrevant** |
| **Antihistaminikum\*** | difenhydramin (25 až 50 mg) nebo jeho ekvivalent | intravenózní | 15 až 30 minut |
| perorální | 30 až 60 minut |
| **Antipyretikum\*** | paracetamol (650 až 1 000 mg) nebo jeho ekvivalent | intravenózní | 15 až 30 minut |
| perorální | 30 až 60 minut |
| **Glukokortikoid**† | dexamethason (20 mg) nebo jeho ekvivalent | intravenózní | 45 až 60 minut |
| perorální | nejméně 60 minut |
| **Glukokortikoid**‡ | dexamethason (10 mg) nebo jeho ekvivalent | intravenózní | 45 až 60 minut |
| perorální | 60 až 90 minut |
| \* Vyžadováno při všech dávkách.  † Vyžadováno při zahajovací dávce (týden 1, den 1) nebo při další dávce v případě výskytu reakce související s podáním.  ‡ Při následujících dávkách volitelné. | | | |

*Zvláštní populace*

*Pediatrická populace*

Použití amivantamabu u pediatrické populace při léčbě NSCLC není relevantní.

*Starší osoby*

Není nutné upravovat dávkování (viz bod 4.8, bod 5.1 a bod 5.2).

*Porucha funkce ledvin*

Nebyly provedeny žádné formální studie amivantamabu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě populačních farmakokinetických analýz (PK) není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, protože amivantamab nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Pokud je zahájena léčba, pacienti mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků s úpravou dávky podle výše uvedených doporučení.

*Porucha funkce jater*

Nebyly provedeny žádné formální studie amivantamabu u pacientů s poruchou funkce jater. Na základě populačních analýz PK není u pacientů s lehkou poruchou funkce jater nutná žádná úprava dávky. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, protože amivantamab nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Pokud je zahájena léčba, pacienti mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků s úpravou dávky podle výše uvedených doporučení.

Způsob podání

Přípravek Rybrevant injekční roztok je určen pouze k subkutánnímu podání.

Subkutánní forma přípravku Rybrevant není určena k intravenóznímu podání a smí se podávat pouze subkutánní injekcí s použitím ve specifikovaných dávkách. Viz bod 6.6 ohledně pokynů k zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním.

Potřebný objem subkutánní formy přípravku Rybrevant podávejte injekcí do podkožní tkáně na břiše po dobu přibližně 5 minut. Do jiných částí těla nepodávejte, protože k dispozici nejsou žádné údaje.

Pokud pacient cítí bolest, podávání přerušte nebo zpomalte. Pokud se bolest přerušením nebo zpomalením rychlosti podávání nezmírní, lze k podání zbytku dávky zvolit druhé injekční místo na opačné straně břicha.

Při podávání subkutánní infuzní soupravou zajistěte, aby se infuzní soupravou podala celá dávka. K vypláchnutí zbývajícího léčivého přípravku z hadičky lze použít roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Nepodávejte injekci do tetování nebo jizev ani do oblastí, kde je kůže zarudlá, s modřinami, citlivá, zatvrdlá, porušená, ani do 5 cm kolem periumbilikální oblasti.

Při následujících injekcích se mají injekční místa střídat.

**4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s podáním

U pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant se vyskytly reakce související s podáním (viz bod 4.8).

Před zahajovací dávkou (týden 1, den 1) se mají podávat antihistaminika, antipyretika a glukokortikoidy ke snížení rizika reakcí souvisejících s podáním. Při dalších dávkách je nutné podávat antihistaminika a antipyretika.

Pacienti mají být léčeni v prostředí s odpovídající lékařskou podporou pro léčbu reakcí souvisejících s podáním. Při prvních známkách reakcí souvisejících s podáním jakékoli závažnosti se má podávání injekcí přerušit, pokud probíhá, a podle klinické indikace se mají podat léčivé přípravky určené k podání po injekci. Poté, co příznaky vymizí, se má injekce obnovit. Při reakcích souvisejících s podáním stupně 4 nebo při opakujících se reakcích souvisejících s podáním stupně 3 se podávání přípravku Rybrevant musí trvale ukončit (viz bod 4.2).

Intersticiální plicní procesy

U pacientů léčených amivantamabem byly hlášeny intersticiální plicní procesy (*interstitial lung disease,* ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida), včetně fatálních příhod (viz bod 4.8). U pacientů se mají sledovat příznaky naznačující ILD/pneumonitidu (např. dušnost, kašel, horečka). Pokud se objeví příznaky, léčba přípravkem Rybrevant má být přerušena až do vyšetření těchto příznaků. Má být vyhodnoceno podezření na ILD nebo na nežádoucí účinky podobné ILD a podle potřeby má být zahájena vhodná léčba. U pacientů s potvrzenou ILD nebo nežádoucími účinky podobnými ILD je třeba léčbu přípravkem Rybrevant trvale ukončit (viz bod 4.2).

Žilní tromboembolické příhody (VTE) při souběžném užívání s lazertinibem

U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem byly hlášeny žilní tromboembolické příhody, včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) (viz bod 4.8). U intravenózní formy amivantamabu byly pozorovány fatální příhody.

V souladu s klinickými pokyny musí pacienti dostávat profylaktické dávky buď přímo působícího perorálního antikoagulancia, nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Použití antagonistů vitaminu K se nedoporučuje.

Známky a příznaky VTE příhod se mají monitorovat. Pacienti s VTE příhodami se mají léčit antikoagulancii podle klinické indikace. U VTE příhod spojených s klinickou nestabilitou se má léčba vysadit, dokud pacient nebude klinicky stabilní. Poté lze oba léčivé přípravky znovu nasadit ve stejné dávce.

Při recidivě, navzdory odpovídající léčbě antikoagulancii, se má léčba přípravkem Rybrevant ukončit. Léčba lazertinibem může pokračovat ve stejné dávce (viz bod 4.2).

Reakce na kůži a nehtech

U pacientů léčených amivantamabem se vyskytla vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže (viz bod 4.8). Pacienty je třeba poučit, aby během léčby přípravkem Rybrevant a po dobu 2 měsíců po ní omezili pobyt na slunci. Doporučuje se ochranný oděv a používání opalovacího krému s ochranou před širokým spektrem UVA/UVB. Na suchá místa se doporučuje použít zvláčňující krém bez obsahu alkoholu. K prevenci vyrážky se má zvážit profylaktický přístup. To zahrnuje profylaktickou léčbu perorálním antibiotikem (např. doxycyklin nebo minocyklin, 100 mg dvakrát denně) od 1. dne léčby po dobu prvních 12 týdnů léčby, a po ukončení perorální antibiotické terapie lokální antibiotický roztok na pokožku hlavy (např. 1% klindamycin) po dobu dalších 9 měsíců léčby. Od 1. dne léčby a dále po dobu prvních 12 týdnů léčby je třeba zvážit používání nekomedogenního hydratačního krému na obličej a celé tělo (kromě pokožky hlavy) a roztoku chlorhexidinu k omývání rukou a nohou.

Doporučuje se, aby v době zahájení léčby byly k dispozici recepty na topická a/nebo perorální antibiotika a topické kortikosteroidy k minimalizaci jakéhokoli zpoždění reaktivní léčby, pokud by se navzdory profylaktické léčbě objevila vyrážka. Pokud se kožní reakce objeví, mají být podány topické kortikosteroidy a topická a/nebo perorální antibiotika. U příhod stupně 3 nebo špatně snášených příhod stupně 2 se mají také podávat systémová antibiotika a perorální steroidy. Pacienti se závažnou vyrážkou, která má atypický vzhled nebo místa výskytu, nebo se nezlepší do 2 týdnů, mají být neprodleně odesláni k dermatologovi. V závislosti na závažnosti stavu má být dávka přípravku Rybrevant snížena, případně jeho podávání přerušeno nebo trvale ukončeno (viz bod 4.2)*.*

Byla hlášena toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pokud se potvrdí TEN, léčba tímto přípravkem se má ukončit.

Poruchy oka

U pacientů léčených amivantamabem se vyskytly poruchy oka, včetně keratitidy (viz bod 4.8). Pacienti se zhoršujícími se očními příznaky mají být neprodleně odesláni k oftalmologovi a mají přerušit používání kontaktních čoček až do vyhodnocení příznaků. Ohledně úpravy dávky při poruchách oka stupně 3 nebo 4 viz bod 4.2*.*

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“ (viz bod 6.6).

Obsah polysorbátu

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v jednom ml, což odpovídá 6 mg v 10ml injekční lahvičce nebo 8,4 mg ve 14ml injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

**4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí. Vzhledem k tomu, že se jedná o monoklonální protilátku IgG1, je nepravděpodobné, že by se intaktní amivantamab vylučoval ledvinami a byl metabolizován jaterními enzymy. Proto se neočekává, že by změny v enzymech metabolizujících léčiva ovlivnily eliminaci amivantamabu. Vzhledem k vysoké afinitě k jedinečnému epitopu na EGFR a MET se nepředpokládá, že by amivantamab měnil enzymy metabolizující léčiva.

Vakcíny

Ohledně účinnosti a bezpečnosti očkování u pacientů používajících amivantamab nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Během doby, kdy pacienti používají amivantamab, se vyhněte používání živých nebo atenuovaných vakcín.

**4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby amivantamabem a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje pro posouzení rizika používání amivantamabu během těhotenství. Nebyly provedeny žádné reprodukční studie na zvířatech, které by informovaly o riziku spojeném s léčivem. Podávání molekul inhibitorů EGFR a MET březím zvířatům vedlo ke zvýšenému výskytu poruch embryonálního vývoje, embryonální letalitě a potratům. Na základě mechanismu účinku a nálezů na zvířecích modelech by proto amivantamab mohl při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu. Amivantamab nesmí být podáván během těhotenství, pokud se přínos léčby pro ženu nepovažuje za převažující nad možnými riziky pro plod. Pokud pacientka během používání tohoto léčivého přípravku otěhotní, musí být informována o možném riziku pro plod (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se amivantamab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že lidské IgG se během prvních několika dní po porodu vylučují do mateřského mléka, brzy poté jejich koncentrace klesají na nízkou hladinu. Během tohoto krátkého poporodního období nelze riziko pro kojence vyloučit, i když je pravděpodobné, že IgG se v trávicím traktu kojence degradují a neabsorbují. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit/odložit léčbu amivantamabem, přičemž se vezme v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Ohledně účinku amivantamabu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Účinky na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Rybrevant může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Viz bod 4.8 (např. závratě, únava, porucha zraku). Pokud se u pacientů vyskytnou příznaky související s léčbou, včetně nežádoucích účinků ovlivňujících zrak, které mají dopad na jejich schopnost soustředit se a reagovat, doporučuje se, aby pacienti neřídili a neobsluhovali stroje, dokud tento účinek neodezní.

**4.8 Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostního profilu

*Přípravek Rybrevant v monoterapii*

V souboru dat intravenózní formy přípravku Rybrevant v monoterapii (n = 380) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ve všech stupních vyrážka (76 %), reakce související s infuzí (67 %), toxické změny na nehtech (47 %), hypalbuminemie (31 %), edém (26 %), únava (26 %), stomatitida (24 %), nauzea (23 %) a zácpa (23 %). Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly ILD (1,3 %), reakci související s infuzí (*infusion‑related reaction*, IRR) (1,1 %) a vyrážku (1,1 %). Z důvodu nežádoucích účinků ukončila léčbu přípravkem Rybrevant tři procenta pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby, byly IRR (1,1 %), ILD (0,5 %) a toxické změny na nehtech (0,5 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených přípravkem Rybrevant v monoterapii.

Údaje odrážejí expozici intravenózní formou přípravku Rybrevant u 380 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání chemoterapie na bázi platiny. Pacienti dostávali amivantamab v dávce 1 050 mg (pacienti < 80 kg) nebo 1 400 mg (pacienti ≥ 80 kg). Medián expozice amivantamabu byl 4,1 měsíce (rozsah: 0,0 až 39,7 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 4: Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Rybrevant v monoterapii (n=380)** | | | |
| **Třídy orgánových systémů**  Nežádoucí účinek | **Kategorie frekvence** | **Jakýkoli stupeň (%)** | **Stupeň 3 - 4 (%)** | |
| **Poruchy metabolismu a výživy** | | | | |
| Hypalbuminemie\* (viz bod 5.1) | Velmi časté | 31 | 2† | |
| Snížená chuť k jídlu | 16 | 0,5† | |
| Hypokalcemie | 10 | 0,3† | |
| Hypokalemie | Časté | 9 | 2 | |
| Hypomagnesemie |  | 8 | 0 | |
| **Poruchy nervového systému** | | | | |
| Závratě\* | Velmi časté | 13 | 0,3† | |
| **Poruchy oka** | | | | |
| Porucha zraku\* | Časté | 3 | 0 | |
| Růst řas\* | 1 | 0 | |
| Jiné poruchy oka\* | 6 | 0 | |
| Keratitida | Méně časté | 0,5 | 0 | |
| Uveitida | 0,3 | 0 | |
| **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy** | | | | |
| Intersticiální plicní procesy\* | Časté | 3 | 0,5† | |
| **Gastrointestinální poruchy** | | | | |
| Průjem | Velmi časté | 11 | 2† | |
| Stomatitida\* | 24 | 0,5† | |
| Nauzea | 23 | 0,5† | |
| Zácpa | 23 | 0 | |
| Zvracení | 12 | 0,5† | |
| Bolest břicha\* | Časté | 9 | 0,8† | |
| Hemoroidy | 3,7 | 0 | |
| **Poruchy jater a žlučových cest** | | | | |
| Zvýšená hladina alaninaminotransferázy | Velmi časté | 15 | 2 | |
| Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy | 13 | 1 | |
| Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi | 12 | 0,5† | |
| **Poruchy kůže a podkožní tkáně** | | | | |
| Vyrážka\* | Velmi časté | 76 | 3† | |
| Toxické změny na nehtech\* | 47 | 2† | |
| Suchá kůže\* | 19 | 0 | |
| Pruritus | 18 | 0 | |
| Toxická epidermální nekrolýza | Méně časté | 0,3 | 0,3† | |
| **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně** | | | | |
| Myalgie | Velmi časté | 11 | 0,3† | |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** | | | | |
| Edém\* | Velmi časté | 26 | 0,8† | |
| Únava\* | 26 | 0,8† | |
| Pyrexie | 11 | 0 | |
| **Poranění, otravy a procedurální komplikace** | | | | |
| Reakce související s infuzí | Velmi časté | 67 | 2 | |
| \* Skupinové pojmy  † Pouze příhody stupně 3 | | | | |

*Rybrevant v kombinaci s lazertinibem*

Celkově byl bezpečnostní profil subkutánní formy přípravku Rybrevant konzistentní se zavedeným bezpečnostním profilem intravenózní formy přípravku Rybrevant s nižší incidencí reakcí souvisejících s podáním a VTE pozorovaných u subkutánní formy v porovnání s intravenózní formou.

V datovém souboru k přípravku Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) v kombinaci s lazertinibem (n=752) byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně (≥ 20 % pacientů) vyrážka (87 %), toxické změny na nehtech (67 %), hypalbuminemie (48 %), hepatotoxicita (43 %), stomatitida (43 %), edém (42 %), únava (35 %), parestezie (29 %), zácpa (26 %), průjem (26 %), suchá kůže (25 %), snížení chuti k jídlu (24 %), nauzea (24 %) a svědění (23 %).

Klinicky relevantní rozdíly mezi intravenózní a subkutánní formou, pokud se podávají v kombinaci s lazertinibem, byly pozorovány u reakcí souvisejících s podáním (63 % u intravenózní vs. 14 % u subkutánní) a VTE (37 % u intravenózní vs. 11 % u subkutánní).

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 14 % pacientů, kteří dostávali subkutánní formu přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem, včetně ILD (4,2 %), VTE (2,7 %), hepatotoxicity (2,1 %) a únavy (1,5 %). Sedm procent pacientů subkutánní formu přípravku Rybrevant kvůli nežádoucím účinkům vysadilo. U pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně (≥ 1 % pacientů) vedoucími k vysazení subkutánní formy přípravku Rybrevant ILD (3,6 %) a vyrážka (1,5 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 5 shrnuje nežádoucí účinky přípravku Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) při podávání v kombinaci s lazertinibem.

Níže uvedené bezpečnostní údaje odrážejí expozici přípravku Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) v kombinaci s lazertinibem u 752 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, včetně 421 pacientů ve studii MARIPOSA, 125 pacientů v kohortách 1 a 6 ve studii PALOMA‑2 a 206 pacientů v rameni léčeném subkutánně ve studii PALOMA‑3. Pacienti dostávali přípravek Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) do progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Medián doby trvání léčby amivantamabem celkově jak u intravenózní, tak u subkutánní formy byl 9,9 měsíce (rozmezí: 0,1 až 31,4 měsíce. Medián doby trvání léčby subkutánní formou byl 5,7 měsíce (rozmezí: 0,1 až 13,2 měsíce), zatímco medián doby trvání léčby intravenózní formou byl 18,5 měsíce (rozmezí: 0,2 až 31,4 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabulka 5: Nežádoucí účinky přípravku Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) při podávání v kombinaci s lazertinibem (n=752)** | | | |
| **Třídy orgánových systémů**  Nežádoucí účinek | **Kategorie frekvence** | **Jakýkoli stupeň (%)** | **Stupeň 3 - 4 (%)** |
| **Poruchy metabolismu a výživy** | | | |
| Hypalbuminemie\* | Velmi časté | 48 | 4,5 |
| Snížená chuť k jídlu | 24 | 0,8 |
| Hypokalcemie | 19 | 1,2 |
| Hypokalemie | 13 | 2,7 |
| Hypomagnesemie | Časté | 6 | 0 |
| **Poruchy nervového systému** | | | |
| Parestesie\*, a | Velmi časté | 29 | 1,3 |
| Závratě\* | 12 | 0 |
| **Poruchy oka** | | | |
| Jiné poruchy oka\* | Velmi časté | 19 | 0,5 |
| Zhoršené vidění\* | Časté | 3,6 | 0 |
| Keratitida | 1,7 | 0,3 |
| Růst řas\* | 1,7 | 0 |
| **Cévní poruchy** | | | |
| Žilní tromboembolismus | | | |
| Intravenózní amivantamab\*, b | Velmi časté | 37 | 11 |
| Subkutánní amivantamab\*, c | Velmi časté | 11 | 0,9 |
| **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy** | | | |
| Interscitiální plicní procesy\* | Časté | 3,6 | 1,7 |
| **Gastrointestinální poruchy** | | | |
| Stomatitida\* | Velmi časté | 43 | 2,0 |
| Zácpa | 26 | 0 |
| Průjem | 26 | 1,7 |
| Nauzea | 24 | 0,8 |
| Zvracení | 15 | 0,5 |
| Bolest břicha\* | 10 | 0,1 |
| Hemoroidy | Časté | 8 | 0,1 |
| **Poruchy jater a žlučových cest** | | | |
| Hepatotoxicita\* | Velmi časté | 43 | 7 |
| **Poruchy kůže a podkožní tkáně** | | | |
| Vyrážka\* | Velmi časté | 87 | 23 |
| Toxické změny na nehtech\* | 67 | 8 |
| Suchá kůže\* | 25 | 0,7 |
| Pruritus | 23 | 0,3 |
| Syndrom palmoplantární erytrodysestesie | Časté | 3,9 | 0,1 |
| Kopřivka | 1,6 | 0 |
| **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně** | | | |
| Myalgie | Velmi časté | 15 | 0,5 |
| Svalové spasmy | 13 | 0,4 |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** | | | |
| Edém\* | Velmi časté | 42 | 2,7 |
| Únava\* | 35 | 3,5 |
| Pyrexie | 11 | 0 |
| Reakce v místě injekce\*, c, d | Časté | 8 | 0 |
| **Poranění, otravy a procedurální komplikace** | | | |
| Reakce související s infuzí/podáním | | | |
| Intravenózní amivantamabb, e | Velmi časté | 63 | 6 |
| Subkutánní amivantamabc, f | Velmi časté | 14 | 0,3 |
| \* Skupinové pojmy.  a Platí pouze pro lazertinib.  b Frekvence je založena pouze na studii intravenózního amivantamabu (MARIPOSA [n=421]).  c Frekvence je založena pouze na studiích subkutánního amivantamabu (kohorty 1 a 6 studie PALOMA‑2 [n=125] a subkutánním rameni studie PALOMA‑3 [n=206]).  d Reakce v místě injekce jsou lokální známky a příznaky spojené se subkutánním způsobem podání.  e Reakce související s infuzí jsou systémové známky a příznaky spojené s intravenózní infuzí amivantamabu.  f Reakce související s podáním jsou systémové známky a příznaky spojené se subkutánním podáním amivantamabu. | | | |

Popis vybraných nežádoucích účinků

*Reakce související s podáním*

Celkově se reakce související s podáním objevily u 14 % pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem. Ve studii PALOMA‑3 byly reakce související s podáním hlášeny u 13 % pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem v porovnání se 66 % při léčbě intravenózní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem. Nejčastější známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním zahrnují dušnost, návaly horka, horečku, zimnici, nauzeu a nepříjemné pocity na hrudi. Medián času do nástupu první reakce související s podáním byl 2,1 hodiny (rozmezí: 0,0 až 176,5 hodiny). Většina reakcí souvisejících s podáním (98 %) byla stupně závažnosti 1 nebo 2.

*Reakce v místě injekce*

Celkově se reakce v místě injekce objevily u 8 % pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem. Všechny reakce v místě injekce byly závažnosti 1 nebo 2. Nejčastějším příznakem reakce v místě injekce byl erytém.

*Intersticiální plicní procesy*

Při použití amivantamabu i jiných inhibitorů EGFR byly hlášeny intersticiální plicní procesy (ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD. ILD bylo hlášeno u 3,6 % pacientů léčených přípravkem Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) v kombinaci s lazertinibem, včetně 2 (0,3 %) pacientů s fatální reakcí. Pacienti s ILD v anamnéze, včetně léky navozené ILD nebo radiační pneumonitidy, byli z účasti ve studiích PALOMA‑2 a PALOMA‑3 vyloučeni.

*Žilní tromboembolické příhody (VTE) při souběžném používání s lazertinib**em*

U 11 % pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem ve studiích PALOMA‑2 a PALOMA‑3 byly hlášeny příhody VTE, včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Většina případů byla stupně 1 nebo 2, přičemž příhody stupně 3 se objevily u 3 (0,9 %) pacientů. Navíc 269 (81 %) z těchto 331 pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant užívalo během prvních čtyř měsíců hodnocené terapie profylaktická antikoagulancia s přímým perorálním antikoagulanciem nebo nízkomolekulárním heparinem. Ve studii PALOMA‑3 byla incidence reakcí VTE 9 % u pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem v porovnání se 13 % při léčbě intravenózní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem s podobnou mírou používání profylaktických antikoagulancií v obou léčebných ramenech (80 % v subkutánním rameni vs. 81 % v intravenózním rameni). U pacientů, kteří nedostávali profylaktická antikoagulancia, byla celková incidence VTE 17 % u pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem, kdy všechny hlášené reakce VTE byly stupně 1‑2, přičemž závažné reakce VTE byly hlášeny u 4,8 % těchto pacientů, v porovnání s celkovou incidencí 23 % u pacientů léčených intravenózní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem, kdy reakce VTE stupně 3 byly hlášeny u 10 % a závažné reakce VTE u 8 % těchto pacientů.

*Reakce na kůži a nehtech*

U pacientů léčených přípravkem Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) v kombinaci s lazertinibem se vyskytla vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže. Vyrážka se objevila u 87 % pacientů, k vysazení přípravku Rybrevant vedla u 0,7 % pacientů. Většina případů byla stupně 1 nebo 2, přičemž reakce stupně 3 se objevily u 23 % pacientů a stupně 4 u 0,1 % pacientů.

*Poruchy oka*

U pacientů léčených přípravkem Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) se objevily poruchy oka, včetně keratitidy (1,7 %). Další hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly růst řas, zhoršené vidění a další poruchy oka.

Zvláštní populace

*Starší osoby*

Ohledně amivantamabu u pacientů ve věku 75 let nebo starších jsou k dispozici jen omezené klinické údaje (viz bod 5.1). Mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Předávkování**

O předávkování subkutánní formou přípravku Rybrevant nejsou žádné informace, přičemž na předávkování žádné specifické antidotum neexistuje. V případě předávkování musí být léčba přípravkem Rybrevant ukončena, pacient má být sledován kvůli jakýmkoli známkám nebo příznakům nežádoucích příhod a mají být okamžitě zavedena vhodná obecná podpůrná opatření, dokud se klinická toxicita nesníží nebo neodezní.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: monoklonální protilátky a konjugáty léčiv s protilátkami, ATC kód: L01FX18.

Subkutánní forma přípravku Rybrevant obsahuje rekombinantní lidskou hyaluronidázu (rHuPH20). rHuPH20 lokálně a přechodně degraduje hyaluronan ((HA), což je přirozeně se vyskytující glykoaminoglykan nacházející se v celém těle) v extracelulární matrix subkutánního prostoru, kdy štěpí vazbu mezi dvěma cukry (N‑acetylglukosamin a kyselina glukuronová), které tvoří HA.

Mechanismus účinku

Amivantamab je plně lidská bispecifická protilátka proti EGFR-MET na bázi IgG1 s nízkým obsahem fukózy a s imunitní aktivitou zaměřenou na nádory s aktivujícími mutacemi genu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), jako jsou delece v exonu 19, substituce L858R v exonu 21 a inzerční mutace v exonu 20. Amivantamab se váže na extracelulární domény EGFR a MET.

Amivantamab narušuje signalizační dráhy EGFR a MET tím, že blokuje vazbu ligandu a zesiluje degradaci EGFR a MET, čímž zabraňuje růstu a progresi nádoru. Přítomnost EGFR a MET na povrchu nádorových buněk také umožňuje, aby tyto buňky byly cíleně ničeny imunitními efektorovými buňkami (jako jsou NK buňky a makrofágy), prostřednictvím buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC) a trogocytózy.

Farmakodynamické účinky

Po první plné dávce subkutánní formy přípravku Rybrevant se po dobu trvání léčby u všech studovaných dávek průměrné sérové koncentrace EGFR a MET podstatně snížily a zůstaly suprimované.

*Albumin*

Subkutánní forma přípravku Rybrevant snižovala koncentraci albuminu v séru, což je farmakodynamický účinek inhibice MET, typicky během prvních 8 týdnů (viz bod 4.8); poté se koncentrace albuminu na zbytek léčby amivantamabem stabilizovala.

Klinické zkušenosti se subkutánní formou přípravku Rybrevant

Účinnost subkutánní formy přípravku Rybrevant u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutovaným genem kódujícím EGFR je založena na dosažení noninferiorní farmakokinetické expozice intravenóznímu amivantamabu ve studii noninferiority PALOMA‑3 (viz bod 5.2). Tato studie prokázala noninferiorní účinnost subkutánního vůči intravenóznímu amivantamabu podávanému v kombinaci s lazertinibem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutovaným genem kódujícím EGFR, jejichž choroba progredovala během léčby osimertinibem a na platině založené chemoterapii nebo po ní.

Klinické zkušenosti s intravenózní formou přípravku Rybrevant

*Dosud neléčený NSCLC s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) je randomizovaná, otevřená, aktivním komparátorem kontrolovaná multicentrická studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost intravenózní formy přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem v porovnání s osimertinibem v monoterapii v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutací EGFR, kteří nejsou vhodní ke kurativní terapii. Bylo požadováno, aby vzorky od pacientů měly jednu ze dvou častých mutací genu kódujícího EGFR (delece v exonu 19 nebo substituční mutace L858R v exonu 21) podle zjištění lokálním testováním. Ke zjišťování stavu delece v exonu 19 a/nebo substituční mutace L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR byly u všech pacientů testovány vzorky nádorové tkáně (94 %) a/nebo plasmy (6 %) pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 65 % pacientů a sekvenování nové generace (NGS) u 35 % pacientů

Celkem bylo randomizováno 1 074 pacientů (2:2:1) do skupiny léčené intravenózní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem, do skupiny léčené osimertinibem v monoterapii nebo do skupiny léčené lazertinibem v monoterapii do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Intravenózní forma přípravku Rybrevant se podávala intravenózně v dávce 1 050 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 1 400 mg (u pacientů ≥ 80 kg) jednou týdně po dobu 4 týdnů, poté od 5. týdne každé 2 týdny. Lazertinib se podával v dávce 240 mg perorálně jednou denně. Osimertinib se podával v dávce 80 mg perorálně jednou denně. Randomizace byla stratifikována podle typu mutace genu kódujícího EGFR (delece v exonu 19 nebo L858R v exonu 21), rasy (asijská nebo neasijská) a mozkových metastáz v anamnéze (ano nebo ne).

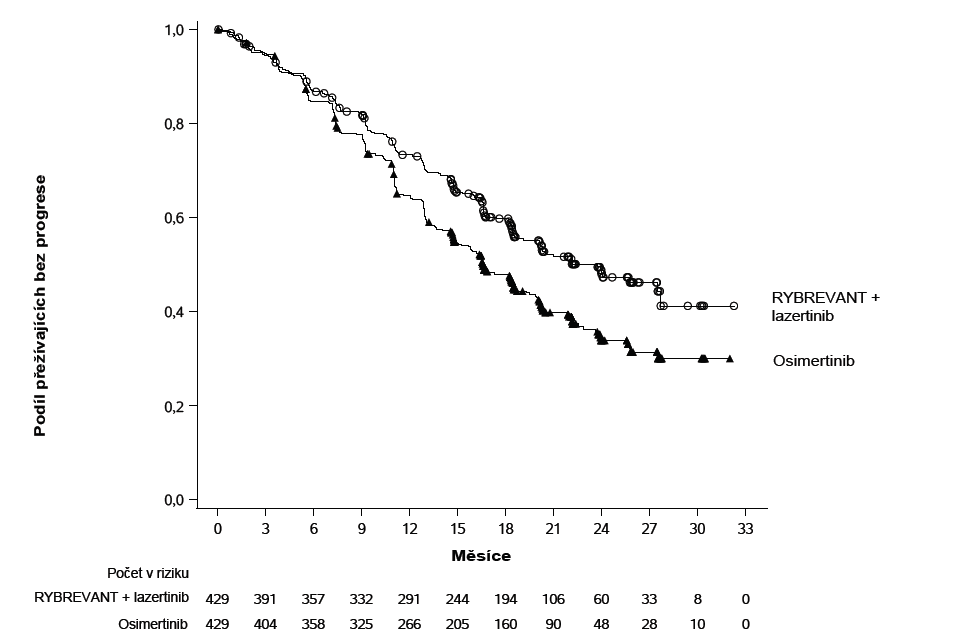
Výchozí demografie a charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 63 (rozmezí: 25 až 88) let, přičemž 45 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let; 62 % byly ženy a 59 % byli Asijci a 38 % byli běloši. Výchozí výkonnostní stav dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (34 %) nebo 1 (66 %); 69 % pacientů nikdy nekouřilo; 41 % mělo předtím mozkové metastázy a 90 % mělo při prvotní diagnóze nádorové onemocnění ve stadiu IV. Pokud jde o stav mutace genu kódujícího EGFR, 60 % byly delece v exonu 19 a 40 % byly substituční mutace L858R v exonu 21.

U intravenózní formy přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení přežití bez progrese onemocnění (PFS) podle hodnocení BICR.

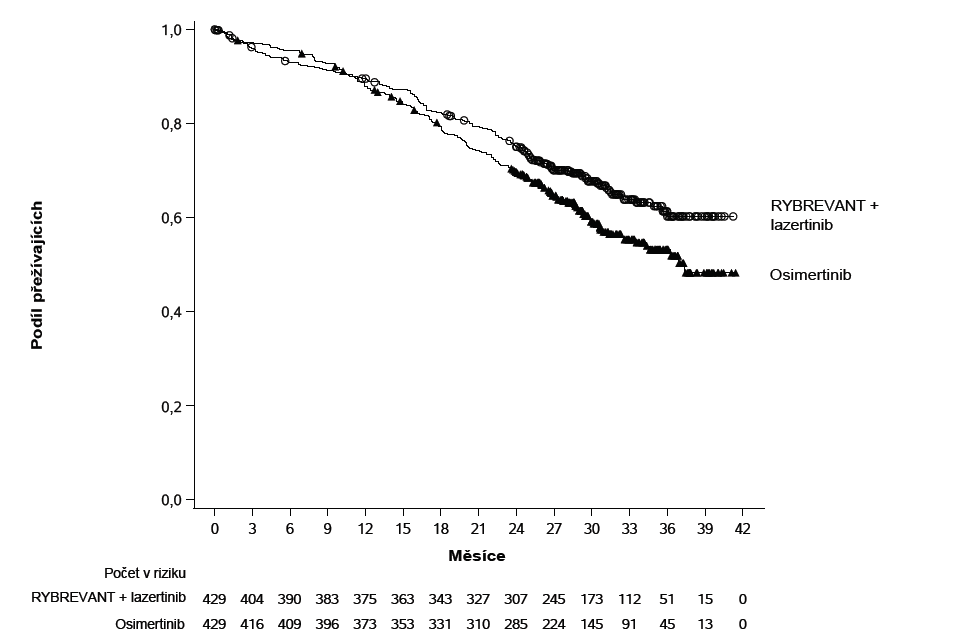
Při mediánu sledování přibližně 31 měsíců byl aktualizovaný poměr rizik HR OS 0,77; (95% interval spolehlivosti: 0,61; 0,96; p=0,0185). Při porovnání s dvoustrannou hladinou významnosti 0,00001 nebyl statisticky významný.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabulka 6: Výsledky účinnosti ve studii MARIPOSA** | | |
|  | **Intravenózní forma přípravku Rybrevant + lazertinib**  **(n=429)** | **Osimertinib**  **(n=429)** |
| **Přežití bez progrese onemocnění (PFS)a** | | |
| Počet příhod | 192 (45 %) | 252 (59 %) |
| Medián, měsíce (95% CI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| Poměr rizik (95% CI);p-hodnota | 0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002 | |
| **Celkové přežití (OS)** | | |
| Počet příhod | 142 (33 %) | 177 (41 %) |
| Medián, měsíce (95% CI) | NE (NE; NE) | 37,3 (32,5; NE) |
| Poměr rizik (95% CI); p-hodnotab | 0,77 (0,61; 0,96); p=0,0185 | |
| **Míra objektivní odpovědi (ORR)a,c** | | |
| ORR % (95% CI) | 80 % (76 %, 84 %) | 77 % (72 %, 81 %) |
| **Trvání odpovědi (DOR)a,c** | | |
| Medián (95% CI), měsíce | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = zaslepené nezávislé centrální hodnocení; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout.  Výsledky PFS jsou k uzávěrce údajů 11. srpna 2023 s mediánem sledování 22,0 měsíce. Výsledky OS, DOR a ORR jsou k uzávěrce údajů 13. května 2024 s mediánem sledování 31,3 měsíce.  a BICR podle RECIST v1.1.  b p-hodnota se porovnává na dvoustranné hladině významnosti 0,00001. Výsledky OS tedy nejsou k poslední průběžné analýze statisticky významné.  c Na základě potvrzených respondérů. | | |

**Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka PFS u dosud neléčených pacientů s NSCLC podle hodnocení BICR**



**Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka OS u dosud neléčených pacientů s NSCLC**

****

Ve studii MARIPOSA byly intrakraniální ORR a DOR podle BICR předem specifikovanými kritérii hodnocení. U podsouboru pacientů s intrakraniálními lézemi při zahájení se u kombinace intravenózní formy přípravku Rybrevant a lazertinibu prokázalo podobné intrakraniální ORR jako u kontroly. Podle protokolu bylo u všech pacientů ve studii MARIPOSA provedeno sériové MR mozku s cílem vyšetřit intrakraniální odpověď a trvání. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 7.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabulka 7: Intrakraniální ORR a DOR podle hodnocení BICR u subjektů s intrakraniálními lézemi při zahájení - MARIPOSA** | | |
|  | **Intravenózní forma přípravku Rybrevant + lazertinib**  **(n=180)** | **Osimertinib**  **(n=186)** |
| **Vyhodnocení odpovědi intrakraniálního nádoru** | | |
| Intrakraniální ORR (CR+PR), % (95% CI) | 77 %  (70 %, 83 %) | 77 %  (70 %, 82 %) |
| Kompletní odpověď | 63 % | 59 % |
| **Intrakraniální DOR** | | |
| Počet respondérů | 139 | 144 |
| Medián, měsíce (95% CI) | NE (21,4, NE) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| CI = interval spolehlivosti  NE = nelze odhadnout  Výsledky intrakraniálního ORR a DOR jsou k uzávěrce údajů 13. května 2024 s mediánem sledování 31,3 měsíce. | | |

*Dříve léčený nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s inzerčními mutacemi v exonu 20 (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS je multicentrická, otevřená multikohortová studie prováděná za účelem posouzení bezpečnosti a účinnosti intravenózní formy přípravku Rybrevant u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC. Účinnost byla hodnocena u 114 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, kteří měli inzerční mutace v exonu 20 genu kódujícího EGFR, jejichž onemocnění progredovalo v průběhu chemoterapie na bázi platiny nebo po ní, a u nichž byl medián sledování 12,5 měsíce. Vzorky nádorové tkáně (93 %) a/nebo plazmy (10 %) od všech pacientů byly lokálně testovány za účelem stanovení stavu inzerčních mutací v exonu 20 genu kódujícího EGFR pomocí sekvenování nové generace (NGS) u 46 % pacientů a/nebo pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 41 % pacientů; u 4 % pacientů nebyla metoda testování specifikovaná. Pacienti s neléčenými mozkovými metastázami nebo s anamnézou ILD vyžadující léčbu steroidy s prodlouženým účinkem nebo jinými imunosupresivy v posledních 2 letech nebyli do této studie zařazeni. Intravenózní forma přípravku Rybrevant byla podávána intravenózně v dávce 1 050 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 80 kg nebo v dávce 1 400 mg u pacientů ≥ 80 kg jednou týdně po dobu 4 týdnů, pak každé 2 týdny počínaje týdnem 5 do ztráty klinického přínosu nebo do nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl zkoušejícím hodnocený celkový výskyt odpovědi (ORR), definovaný jako potvrzená kompletní odpověď (CR, *complete response*) nebo částečná odpověď (PR, *partial response*) na základě RECIST v1.1. Primární cílový parametr byl navíc hodnocen nezávislou centrální revizní komisí (BICR). Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly trvání odpovědi (DOR).

Medián věku byl 62 let (rozmezí: 36-84) let, z toho 41 % pacientů ≥ 65 let; 61 % tvořily ženy, 52 % Asijci a 37 % běloši. Medián počtu předchozích terapií byl 2 (rozmezí: 1 až 7 terapií). Na začátku léčby mělo 29 % pacientů výkonnostní stav 0 podle ECOG a 70 % pacientů mělo výkonnostní stav 1 podle ECOG; 57 % pacientů nikdy nekouřilo; 100 % pacientů mělo karcinom ve stadiu IV a 25 % pacientů bylo v minulosti léčeno kvůli mozkovým metastázám. Inzerce v exonu 20 genu kódujícího EGFR byly pozorovány na 8 různých místech; nejčastěji byly inzerce pozorovány na pozicích A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) a N771 (11 %).

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 8.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabulka 8: Výsledky účinnosti ve studii CHRYSALIS** | |
|  | **Hodnocení zkoušejícího**  **(n = 114)** |
| **Celkový výskyt odpovědi**a,b(95% CI) | 37 % (28 %; 46 %) |
| Úplná odpověď | 0 % |
| Částečná odpověď | 37 % |
| **Trvání odpovědi** | |
| Mediánc (95% CI), měsíce | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Pacienti s DOR ≥ 6 měsíců | 64 % |
| CI = Interval spolehlivosti  a Potvrzená odpověď  b Výsledky ORR a DOR hodnocené zkoušejícím byly konzistentní s výsledky hlášenými podle hodnocení BICR; ORR podle hodnocení BICR bylo 43 % (34 %, 53 %), s 3% výskytem CR a 40% výskytem PR, medián DOR podle hodnocení BICR byl 10,8 měsíce (95% CI: 6,9; 15,0), přičemž pacientů s DOR ≥ 6 měsíců dle hodnocení BICR bylo 55 %.  c Na základě Kaplanova‑Meierova odhadu. | |

Protinádorová aktivita byla pozorována u všech studovaných subtypů mutací.

Imunogenita

Po léčbě subkutánní formou přípravku Rybrevant byly méně často detekovány protilátky proti léčivu (anti-drug antibodies, ADA). Nebyl pozorován žádný vliv ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost. Ze 389 účastníků, kteří dostávali subkutánní formu přípravku Rybrevant v monoterapii nebo jako součást kombinované terapie, bylo 37 účastníků (10 %) pozitivních na protilátky proti rHuPH20 vznikající při léčbě. Imunogenita vůči rHuPH20 pozorovaná u těchto účastníků neměla na farmakokinetiku amivantamabu vliv.

Starší osoby

Mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let nebyly v účinnosti pozorovány žádné celkové rozdíly.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rybrevant u všech podskupin pediatrické populace s NSCLC (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

Po subkutánním podání je geometrický průměr (%CV) biologické dostupnosti amivantamabu 66,6 % (14,9 %) s mediánem času do dosažení maximální koncentrace 3 dny, založeno na individuálních odhadech farmakokinetických parametrů amivantamabu u účastníků se subkutánním podáváním v populační farmakokinetické analýze.

U subkutánního dávkovacího režimu každé 2 týdny byl geometrický průměr (%CV) nejnižších minimálních koncentrací amivantamabu po 4. dávce podávané každý týden 335 µg/ml (32,7 %). Průměrná hodnota AUC1týden se od 1. dávky do 1. dne 2. cyklu zvýšila 3,5násobně. Nejnižší minimální koncentrace amivantamabu po subkutánním podávání v monoterapii a v kombinaci s lazertinibem se obvykle pozoruje na konci týdenního podávání (2. cyklus 1. den). Rovnovážné koncentrace amivantamabu se dosáhne přibližně ve 13. týdnu. Geometrický průměr (%CV) minimálních rovnovážných koncentrací amivantamabu ve 4. cyklu 1. den byl 206 µg/ml (39,1 %).

Tabulka 9 uvádí pozorované geometrické průměry (%CV) nejnižších minimálních koncentrací (2. cyklus 1. den Cmin) a plochu pod křivkou průběhu koncentrace v čase (AUCden 1-15) ve 2. cyklu po doporučených dávkách amivantamabu podávaných subkutánně a intravenózně pacientům s NSCLC. Tato farmakokinetická kritéria hodnocení byla základem k prokázání noninferiority, která podporuje přenos závěrů z intravenózního podání na podání subkutánní.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabulka 9: Souhrn parametrů sérové farmakokinetiky amivantamabu u pacientů s NSCLC (studie PALOMA-3)** | | |
| **Parametr** | **Subkutánní forma přípravku Rybrevant**  **1 600 mg**  **(2 240 mg na tělesnou hmotnost ≥ 80 kg)** | **Intravenózní forma přípravku Rybrevant**  **1 050 mg**  **(1 400 mg na tělesnou hmotnost ≥ 80 kg)** |
| **Geometrický průměr (%CV)** | |
| Cmin 2. cyklus 1. den (µg/ml) | 335 (32,7 %) | 293 (31,7 %) |
| AUC(den1-15) ve 2. cyklu (µg/ml) | 135 861 (30,7 %) | 131 704 (24,0 %) |

Distribuce

Na základě individuálních odhadů farmakokinetických parametrů amivantamabu u účastníků, jimž se v populační farmakokinetické analýze podávalo subkutánně, je geometrický průměr (%CV) celkového distribučního objemu amivantamabu podávaného subkutánně 5,69 litru (23,8 %).

Eliminace

Na základě individuálních odhadů farmakokinetických parametrů amivantamabu u účastníků, jimž se v populační farmakokinetické analýze podávalo subkutánně, je odhadovaný geometrický průměr (%CV) lineárního CL 0,224 l/den (26,0 %) a souvisejícího terminálního poločasu 18,8 dne (34,3 %).

Zvláštní populace

*Starší osoby*

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice amivantamabu v závislosti na věku (21 - 88 let).

*Porucha funkce ledvin*

Nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku amivantamabu u pacientů s lehkou (60 ≤ clearance kreatininu [CrCl] < 90 ml/min), středně těžkou (29 ≤ CrCl < 60 ml/min) nebo těžkou (15 ≤ CrCl < 29 ml/min) poruchou funkce ledvin. Údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené (n=1), nicméně neexistuje žádný důkaz naznačující, že by u těchto pacientů byla úprava dávky potřebná. Vliv onemocnění ledvin v terminálním stadiu (CrCl < 15 ml/min) na farmakokinetiku amivantamabu není znám.

*Porucha funkce jater*

Je nepravděpodobné, že by změny jaterních funkcí měly vliv na eliminaci amivantamabu, protože molekuly na bázi IgG1, jako je amivantamab, nejsou metabolizovány jaterními cestami.

Na základě lehké [(celkový bilirubin ≤ ULN a AST > ULN) nebo (ULN < celkový bilirubin ≤ 1,5x ULN)] nebo středně těžké (1,5×ULN < celkový bilirubin ≤ 3×ULN a jakákoli hodnota AST) poruchy funkce jater nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku amivantamabu. Údaje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou omezené (n=1), nicméně neexistuje žádný důkaz naznačující, že by u těchto pacientů byla úprava dávky potřebná. Účinek těžké (celkový bilirubin > 3x ULN) poruchy funkce jater na farmakokinetiku amivantamabu není znám.

*Pediatrická populace*

Farmakokinetika amivantamabu u pediatrických pacientů nebyla zkoumána.

**5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka

Kancerogenita a mutagenita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by prokázaly kancerogenní potenciál amivantamabu. Běžné studie genotoxicity a kancerogenity nejsou obecně použitelné pro biologická léčiva, protože velké proteiny nemohou pronikat do buněk a nemohou interagovat s DNA nebo chromozomálním materiálem.

Reprodukční toxikologie

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by hodnotily účinky na reprodukci a vývoj plodu; na základě mechanismu účinku však může amivantamab způsobit poškození plodu nebo vývojové anomálie. Jak se uvádí v literatuře, snížení, odstranění nebo narušení embryofetální nebo mateřské signalizace EGFR může zabránit implantaci, způsobit ztrátu embrya nebo plodu během různých fází gestace (vlivem na vývoj placenty), způsobit vývojové anomálie u více orgánů nebo předčasné úmrtí přeživších plodů. Podobně vyřazení MET nebo jeho ligandu hepatocytárního růstového faktoru (HGF) bylo embryonálně letální v důsledku závažných defektů ve vývoji placenty a plody vykazovaly defekty ve vývoji svalů v mnoha orgánech. Je známo, že lidský IgG1 prochází placentou, a proto může být amivantamab přenesen z matky na vyvíjející se plod.

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Seznam pomocných látek**

Rekombinantní lidská hyaluronidáza (rHuPH20)

Dihydrát dinatrium-edetátu

Ledová kyselina octová

Methionin

Polysorbát 80 (E 433)

Trihydrát natrium-acetátu

Sacharosa

Voda pro injekci

**6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

**6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Připravená injekční stříkačka

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, následovaná až 24 hodinami při teplotě 15 °C až 30 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po přípravě injekční stříkačky jsou uvedeny v bodě 6.3.

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

10 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 1 600 mg amivantamabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička.

14 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 2 240 mg amivantamabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Subkutánní forma přípravku Rybrevant je určena pouze k jednorázovému použití a je připravena k použití.

Injekční roztok je nutno připravit pomocí aseptické techniky následovně:

Příprava

* Na základě pacientovy výchozí tělesné hmotnosti určete potřebnou dávku a příslušnou potřebnou injekční lahvičku subkutánní formy přípravku Rybrevant (viz bod 4.2).
* Pacienti < 80 kg dostávají 1 600 mg a pacienti ≥ 80 kg 2 240 mg každý týden od 1. týdne do 4. týdne a poté počínaje 5. týdnem každé 2 týdny.
* Z chladničky (2 °C až 8 °C) vyjměte příslušnou injekční lahvičku subkutánní formy přípravku Rybrevant.
* Zkontrolujte, zda je roztok přípravku Rybrevant bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte jej, pokud jsou přítomny neprůsvitné částice, změna barvy nebo jiné cizí částice.
* Nejméně 15 minut nechejte subkutánní formu přípravku Rybrevant ohřívat na pokojovou teplotu (15 °C až 30 °C). Subkutánní formu přípravku Rybrevant neohřívejte žádným jiným způsobem. Neprotřepávejte.
* Pomocí přenosové jehly natáhněte požadovaný injekční objem subkutánní formy přípravku Rybrevant z injekční lahvičky do injekční stříkačky o příslušné velikosti. Menší injekční stříkačky vyžadují při přípravě a podávání použití menší síly.
* Subkutánní forma přípravku Rybrevant je kompatibilní s nerezovými injekčními jehlami, polypropylenovými a polykarbonátovými injekčními stříkačkami a polyethylenovými, polyurethanovými a polyvinylchloridovými subkutánními infuzními soupravami. V případě potřeby je také možné použít k propláchnutí infuzní soupravy roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
* Přenosovou jehlu vyměňte za odpovídající příslušenství pro transport nebo podání. K zajištění snadného podání se doporučuje jehla nebo infuzní souprava o velikosti 21G až 23G.

Uchovávání připravené injekční stříkačky

Obsah připravené injekční stříkačky se má podat ihned. Pokud okamžité podání není možné, připravenou injekční stříkačku uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu maximálně 24 hodin, poté při pokojové teplotě 15 °C až 30 °C maximálně 24 hodin. Připravenou injekční stříkačku je nutno zlikvidovat, pokud byla uchovávána v chladničce déle než 24 hodin nebo déle než 24 hodin při pokojové teplotě. Pokud se uchovává v chladničce, musí se roztok před podáním nechat ohřát na pokojovou teplotu.

Likvidace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému podání. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/21/1594/002

EU/1/21/1594/003

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. prosince 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 11. září 2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**PŘÍLOHA II**

**A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé

Janssen Sciences Ireland UC

Barnahely

Ringaskiddy, Co. Cork

Irsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

* **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

* **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

* na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
* při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**

**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rybrevant 350 mg koncentrát pro infuzní roztok

amivantamab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička se 7 ml obsahuje 350 mg (50 mg/ml) amivantamabu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: dihydrát dinatrium-edetátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 80, sacharosa a voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Intravenózní podání po naředění.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Netřepejte.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/21/1594/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rybrevant 350 mg sterilní koncentrát

amivantamab

i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

7 ml

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rybrevant 1 600 mg injekční roztok

amivantamab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička s 10 ml obsahuje 1 600 mg (160 mg/ml) amivantamabu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: rekombinantní lidská hyaluronidáza (rHuPH20), dihydrát dinatrium-edetátu, ledová kyselina octová, methionin, polysorbát 80, trihydrát natrium-acetátu, sacharosa a voda pro injekci.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

1 600 mg/10 ml

1 injekční lahvička

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze k subkutánnímu podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Netřepejte.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/21/1594/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rybrevant 1 600 mg injekční roztok

amivantamab

Subkutánní podání

s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Pouze k subkutánnímu podání.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 600 mg/10 ml

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rybrevant 2 240 mg injekční roztok

amivantamab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička se 14 ml obsahuje 2 240 mg (160 mg/ml) amivantamabu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: rekombinantní lidská hyaluronidáza (rHuPH20), dihydrát dinatrium-edetátu, ledová kyselina octová, methionin, polysorbát 80, trihydrát natrium-acetátu, sacharosa a voda pro injekci.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

2 240 mg/14 ml

1 injekční lahvička

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze k subkutánnímu podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Netřepejte.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/21/1594/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rybrevant 2 240 mg injekční roztok

amivantamab

Subkutánní podání

s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Pouze k subkutánnímu podání.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

2 240 mg/14 ml

**6. JINÉ**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**Příbalová informace: informace pro pacienta**

**Rybrevant 350 mg koncentrát pro infuzní roztok**

amivantamab

BT_1000x858pxTento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám tento přípravek bude podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje**

* Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
* Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
* Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Rybrevant a k čemu se používá

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Rybrevant

3. Jak se Rybrevant podává

4. Možné nežádoucí účinky

5. Jak Rybrevant uchovávat

6. Obsah balení a další informace

**1. Co je Rybrevant a k čemu se používá**

**Co je Rybrevant**

Rybrevant je přípravek k léčbě nádorových onemocnění (rakoviny). Obsahuje léčivou látku amivantamab, což je protilátka (typ bílkoviny), která byla navržena tak, aby rozpoznala specifické cíle v těle a navázala se na ně.

**K čemu se Rybrevant používá**

Rybrevant se používá u dospělých s určitým typem rakoviny plic nazývaným nemalobuněčný karcinom plic. Používá se, pokud se rakovina rozšířila do jiných částí těla a prošla určitými změnami v genu označovaném „EGFR“.

Přípravek Rybrevant Vám může být předepsán:

* jako první lék, který v kombinaci s lazertinibem budete na rakovinu dostávat
* v kombinaci s chemoterapií po selhání předchozí léčby, včetně inhibitoru tyrosinkinázy (TKI) EGFR.
* jako první lék, který dostanete na rakovinu v kombinaci s chemoterapií nebo
* když chemoterapie již proti rakovině nepůsobí.

**Jak Rybrevant účinkuje**

Léčivá látka přípravku Rybrevant, amivantamab, se zaměřuje na dvě bílkoviny nacházející se na nádorových buňkách:

* receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) a
* faktor mezenchymálně-epiteliálního přechodu (MET).

Tento přípravek působí tak, že se na tyto bílkoviny naváže. To může pomoci zpomalit nebo zastavit růst rakoviny plic. Může také pomoci zmenšit velikost nádoru.

Přípravek Rybrevant lze podávat v kombinaci s dalšími přípravky k léčbě rakoviny. Je důležité, abyste si také přečetl(a) příbalové informace k těmto přípravkům. Pokud k těmto přípravkům máte nějaké otázky, zeptejte se svého lékaře.

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Rybrevant**

**Nepoužívejte Rybrevant**

* jestliže jste alergický(á) na amivantamab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás výše uvedené týká, tento přípravek nepoužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

**Upozornění a opatření**

Před podáním přípravku Rybrevant informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud:

* máte zánět plic (onemocnění nazývané intersticiální plicní procesy nebo pneumonitida).

**Pokud se u** **Vás během používání tohoto přípravku objeví některý z následujících nežádoucích účinků, informujte o** **tom ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru (viz bod 4, kde jsou uvedeny další informace):**

* Jakýkoli nežádoucí účinek v průběhu podávání přípravku do žíly.
* Náhlé potíže s dýcháním, kašel nebo horečka, které mohou naznačovat zánět plic. Tento stav může být život ohrožující, proto Vás budou zdravotničtí pracovníci sledovat kvůli možným příznakům.
* Při užívání s dalším lékem nazývaným lazertinib se mohou objevit život ohrožující nežádoucí účinky (kvůli krevním sraženinám v žilách). Lékař Vám bude podávat další léky, které během léčby pomohou zabránit vzniku krevních sraženin, a bude Vás sledovat kvůli možným příznakům.
* Kožní problémy. Abyste snížil(a) riziko kožních problémů, vyhýbejte se během používání tohoto přípravku slunci, noste ochranný oděv, používejte opalovací krém a pravidelně si pokožku a nehty ošetřujte hydratačními přípravky. To budete muset dodržovat ještě po dobu 2 měsíců po ukončení léčby. Lékař Vám může doporučit, abyste začal(a) používat lék (léky) k prevenci kožních problémů, může Vás takovým lékem (léky) léčit nebo Vás může odeslat ke kožnímu lékaři (dermatologovi), pokud se u Vás během léčby objeví kožní reakce.
* Problémy s očima. Pokud máte problémy se zrakem nebo Vás bolí oči, obraťte se ihned na svého lékaře nebo zdravotní sestru. Pokud používáte kontaktní čočky a objeví se u Vás nové oční příznaky, přestaňte kontaktní čočky používat a ihned to sdělte svému lékaři.

**Děti a dospívající**

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem a osobám mladším 18 let. Důvodem je, že není známo, zda je tento přípravek v této věkové skupině bezpečný a účinný.

**Další léčivé přípravky a přípravek Rybrevant**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

**Antikoncepce**

* Pokud byste mohla otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Rybrevant a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

**Těhotenství**

* Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře dříve, než Vám bude tento přípravek podán.
* Je možné, že tento přípravek může poškodit nenarozené dítě. Pokud během léčby tímto přípravkem otěhotníte, oznamte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda je přínos léku větší než riziko pro nenarozené dítě.

**Kojení**

Není známo, zda přípravek Rybrevant prostupuje do mateřského mléka. Před tím, než Vám bude tento přípravek podán, požádejte o radu svého lékaře. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda je přínos kojení větší než riziko pro dítě.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Pokud se po užití přípravku Rybrevant cítíte unavený(á), máte závratě, nebo pokud máte podrážděné oči nebo zhoršené vidění, neřiďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

**Přípravek Rybrevant obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Nicméně před tím, než Vám bude přípravek Rybrevant podán, může být smísen s roztokem, který sodík obsahuje. Pokud jste na dietě s nízkým obsahem soli, poraďte se se svým lékařem.

**Přípravek Rybrevant obsahuje polysorbát**

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v jednom ml, což odpovídá 4,2 mg v 7ml injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

**3. Jak se Rybrevant podává**

**Kolik se podává**

Správnou dávku přípravku Rybrevant Vám určí lékař. Dávka tohoto přípravku se odvíjí od Vaší tělesné hmotnosti na začátku léčby. Přípravkem Rybrevant budete léčen(a) jednou za 2 nebo 3 týdny podle léčby, kterou Vám určí lékař.

Doporučená dávka přípravku Rybrevant každé 2 týdny je:

* 1 050 mg, pokud vážíte méně než 80 kg.
* 1 400 mg, pokud vážíte 80 kg nebo více.

Doporučená dávka přípravku Rybrevant každé 3 týdny je:

* 1 400 mg při prvních 4 dávkách a 1 750 mg při následujících dávkách, pokud vážíte méně než 80 kg.
* 1 750 mg při prvních 4 dávkách a 2 100 mg při následujících dávkách, pokud vážíte 80 kg nebo více.

**Jak se přípravek podává**

Tento přípravek vám podá lékař nebo zdravotní sestra. Podává se kapačkou do žíly („intravenózní infuze“) v průběhu několika hodin.

Rybrevant se podává takto:

* jednou týdně po dobu prvních 4 týdnů
* pak počínaje 5. týdnem jednou za každé 2 týdny nebo počínaje 7. týdnem jednou za každé 3 týdny, dokud Vám léčba bude přinášet prospěch.

V prvním týdnu Vám lékař podá dávku přípravku Rybrevant rozdělenou do dvou dnů.

**Léky podávané během léčby přípravkem Rybrevant**

Před každou infuzí přípravku Rybrevant Vám budou podány léky, které pomáhají snížit pravděpodobnost reakcí souvisejících s infuzí. Mezi ně mohou patřit:

* přípravky k léčbě alergických reakcí (antihistaminika)
* přípravky k léčbě zánětu (kortikosteroidy)
* přípravky k léčbě horečky (např. paracetamol)

Na základě příznaků, které se u Vás mohou vyskytnout, Vám mohou být podány další léky.

**Pokud je Vám podáno více přípravku Rybrevant, než by mělo**

Tento přípravek Vám podá lékař nebo zdravotní sestra. V nepravděpodobném případě, kdy Vám bude podáno příliš velké množství (předávkování), Vás lékař bude kontrolovat, zda nemáte nežádoucí účinky.

**Pokud zapomenete na návštěvu, kdy Vám má být podán přípravek Rybrevant**

Je velmi důležité chodit na všechny návštěvy lékaře. Pokud zmeškáte návštěvu lékaře, domluvte si další co nejdříve.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

**4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Závažné nežádoucí účinky**

Pokud zaznamenáte následující závažné nežádoucí účinky, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru:

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

* Známky reakce na infuzi – například zimnice, dušnost, nevolnost (pocit na zvracení), zčervenání, nepříjemné pocity na hrudi a zvracení během podávání léku. To se může stát zejména při první dávce. Lékař Vám může podat jiné léky nebo může být nutné infuzi zpomalit či zastavit.
* Pokud se podává s dalším lékem nazývaným lazertinib, mohou se objevit krevní sraženiny v žilách, zvláště v plicích nebo nohách. Známky mohou zahrnovat ostrou bolest na hrudi, dušnost, zrychlený dech, bolest v noze a otok rukou nebo nohou.
* Kožní problémy – například vyrážka (včetně akné), infikovaná kůže kolem nehtů, suchá kůže, svědění, bolest a zarudnutí. Pokud se Vaše kožní problémy nebo problémy s nehty zhorší, informujte o tom svého lékaře.

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

* Oční problémy – například suché oči, oteklá víčka, svědění očí, problémy s viděním, růstem řas.
* Známky zánětu plic – například náhlé potíže s dýcháním, kašel nebo horečka. To by mohlo vést k trvalému poškození (intersticiální plicní procesy). Pokud se u Vás tento nežádoucí účinek vyskytne, lékař může chtít léčbu přípravkem Rybrevant ukončit.

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

* zánět rohovky (přední části oka)
* zánět uvnitř oka, který může ovlivnit vidění
* život ohrožující vyrážka s puchýři a olupováním kůže na velké části těla (toxická epidermální nekrolýza).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem:

**Další nežádoucí účinky**

Pokud zaznamenáte další nežádoucí účinky, informujte o tom svého lékaře:

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

* problémy s nehty
* nízké hladiny bílkoviny zvané albumin v krvi
* otok způsobený hromaděním tekutin v těle
* vředy v ústech
* zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi
* poškození nervů, které může způsobit mravenčení, necitlivost, bolest nebo ztrátu pocitu bolesti
* pocit silné únavy
* zácpa
* průjem
* snížená chuť k jídlu
* nízké hladiny vápníku v krvi
* pocit na zvracení
* svalové křeče
* nízké hladiny draslíku v krvi
* pocit závratě
* bolesti svalů
* zvracení
* horečka
* bolest břicha

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

* hemoroidy
* zarudnutí, otok, olupování nebo citlivost, zejména na rukách nebo nohách (syndrom palmoplantární erythrodysestesie)
* nízká hladina hořčíku v krvi
* svědivá vyrážka (kopřivka)

V klinických studiích s přípravkem Rybrevant byly při samostatném podávání hlášeny následující nežádoucí účinky:

**Další nežádoucí účinky**

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků:

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

* nízká hladina bílkoviny zvané albumin v krvi
* otoky způsobené nahromaděním tekutin v těle
* pocit velké únavy
* vředy v ústech
* zácpa nebo průjem
* snížená chuť k jídlu
* zvýšená hladina jaterního enzymu alaninaminotransferáza v krvi, možná známka jaterních potíží
* zvýšená hladina enzymu aspartátaminotransferáza v krvi, možná známka jaterních potíží
* pocit závratě
* zvýšená hladina enzymu zvaného alkalická fosfatáza v krvi
* bolest svalů
* horečka
* nízká hladina vápníku v krvi

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

* bolest břicha
* nízká hladina draslíku v krvi
* nízká hladina hořčíku v krvi
* hemoroidy

V klinických studiích s přípravkem Rybrevant v kombinaci s chemoterapií byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

**Další nežádoucí účinky**

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků:

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

* nízký počet bílých krvinek (neutropenie)
* nízký počet krevních destiček (buněk, které napomáhají při srážení krve)
* krevní sraženina v žilách
* pocit velké únavy
* pocit na zvracení
* vředy v ústech
* zácpa
* otoky způsobené nahromaděním tekutin v těle
* snížená chuť k jídlu
* nízká hladina bílkoviny zvané albumin v krvi
* zvýšená hladina jaterního enzymu alaninaminotransferáza v krvi, možná známka jaterních potíží
* zvýšená hladina jaterního enzymu aspartátaminotransferáza v krvi, možná známka jaterních potíží
* zvracení
* nízká hladina draslíku v krvi
* průjem
* horečka
* nízká hladina hořčíku v krvi
* nízká hladina vápníku v krvi

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

* zvýšená hladina enzymu zvaného alkalická fosfatáza v krvi
* bolest břicha
* závrať
* hemoroidy
* bolest svalů

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak Rybrevant uchovávat**

Přípravek Rybrevant bude uchováván v nemocnici nebo na klinice.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 10 hodin při teplotě 15 °C až 25 °C při pokojovém světle. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Veškeré léky, které se už nebudou používat, zlikviduje zdravotnický pracovník. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Rybrevant obsahuje**

* Léčivou látkou je amivantamab. Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 50 mg amivantamabu. Jedna injekční lahvička se 7 ml koncentrátu obsahuje 350 mg amivantamabu.
* Dalšími složkami jsou dihydrát dinatrium-edetátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 80, sacharosa a voda pro injekci (viz bod 2).

**Jak Rybrevant vypadá a co obsahuje toto balení**

Rybrevant je koncentrát pro infuzní roztok a je to bezbarvá až světle žlutá tekutina. Tento přípravek se dodává v krabičce obsahující 1 skleněnou injekční lahvičku se 7 ml koncentrátu.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

**Výrobce**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**.

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, s výjimkou přípravků uvedených níže.

Připravte roztok pro intravenózní infuzi aseptickou technikou následujícím způsobem:

Příprava

* Určete požadovanou dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Rybrevant na základě pacientovy výchozí tělesné hmotnosti. Jedna injekční lahvička přípravku Rybrevant obsahuje 350 mg amivantamabu.
* Při podávání každé 2 týdny dostávají pacienti s tělesnou hmotností < 80 kg 1 050 mg a pacienti s tělesnou hmotností ≥ 80 kg 1 400 mg jednou týdně cekem 4 dávky, poté počínaje 5. týdnem každé 2 týdny.
* Při podávání každé 3 týdny dostávají pacienti s tělesnou hmotností < 80 kg 1 400 mg jednou týdně celkem 4 dávky, poté počínaje 7. týdnem každé 3 týdny 1 750 mg, a pacienti s tělesnou hmotností ≥ 80 kg 1 750 mg jednou týdně celkem 4 dávky, poté počínaje 7. týdnem každé 3 týdny 2 100 mg.
* Zkontrolujte, zda je roztok přípravku Rybrevant bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte jej, pokud dojde ke změně barvy nebo jsou přítomny viditelné částice.
* Z infuzního vaku o objemu 250 ml obsahujícího 5% roztok glukózy nebo injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) odeberte a poté zlikvidujte odpovídající objem přidávaného roztoku přípravku Rybrevant (za každou injekční lahvičku zlikvidujte 7 ml ředicího roztoku). Infuzní vaky musí být vyrobeny z polyvinylchloridu (PVC), polypropylenu (PP), polyethylenu (PE) nebo směsi polyolefinů (PP+PE).
* Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 7 ml přípravku Rybrevant a poté jej přidejte do infuzního vaku. Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml přeplnění, aby byl zajištěn dostatečný extrahovatelný objem. Konečný objem infuzního vaku má být 250 ml. Nepoužitou část, která zůstala v injekční lahvičce, zlikvidujte.
* Opatrně vak obraťte, aby se roztok promíchal. Vakem netřepejte.
* Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a zda nezměnil barvu. Nepoužívejte jej, pokud dojde ke změně barvy nebo se objeví viditelné částice.

Podávání

* Zředěný roztok podávejte intravenózní infuzí pomocí infuzního setu vybaveného regulátorem průtoku a s vloženým sterilním nepyrogenním polyethersulfonovým (PES) filtrem s nízkou vazbou bílkovin (velikost pórů 0,22 nebo 0,2 mikrometru). Aplikační sety musí být vyrobeny z polyuretanu (PU), polybutadienu (PBD), PVC, PP nebo PE.
* Podávací souprava s filtrem **musí** být před zahájením každé infuze přípravku Rybrevant naplněna buď 5% roztokem glukosy, nebo 0,9% roztokem chloridu sodného.
* Nepodávejte přípravek Rybrevant současně v jedné intravenózní lince s jinými přípravky.
* Naředěný roztok má být podán během 10 hodin (včetně doby infuze) při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a pokojovém světle.
* S ohledem na frekvenci reakcí souvisejících s infuzí (IRR) při první dávce se má amivantamab v 1. a ve 2. týdnu podávat infuzí do periferní žíly; infuze centrálním katetrem lze podávat v následujících týdnech, kdy je riziko IRR nižší.

Likvidace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému podání a veškerý nepoužitý léčivý přípravek, který nebyl podán během 10 hodin, musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**Příbalová informace: informace pro pacienta**

**Rybrevant 1 600 mg injekční roztok**

**Rybrevant 2 240 mg injekční roztok**

amivantamab

BT_1000x858pxTento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám tento přípravek bude podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje**

* Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
* Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
* Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Rybrevant a k čemu se používá

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Rybrevant

3. Jak se Rybrevant podává

4. Možné nežádoucí účinky

5. Jak Rybrevant uchovávat

6. Obsah balení a další informace

**1. Co je Rybrevant a k čemu se používá**

**Co je Rybrevant**

Rybrevant je přípravek k léčbě nádorových onemocnění (rakoviny). Obsahuje léčivou látku amivantamab, což je protilátka (typ bílkoviny), která byla navržena tak, aby rozpoznala specifické cíle v těle a navázala se na ně.

**K čemu se Rybrevant používá**

Rybrevant se používá u dospělých s určitým typem rakoviny plic nazývaným nemalobuněčný karcinom plic. Používá se, pokud se rakovina rozšířila do jiných částí těla a prošla určitými změnami v genu označovaném „EGFR“.

Přípravek Rybrevant Vám může být předepsán:

* jako první lék, který v kombinaci s lazertinibem budete na rakovinu dostávat nebo
* když chemoterapie již proti rakovině nepůsobí.

**Jak Rybrevant účinkuje**

Léčivá látka přípravku Rybrevant, amivantamab, se zaměřuje na dvě bílkoviny nacházející se na nádorových buňkách:

* receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) a
* faktor mezenchymálně-epiteliálního přechodu (MET).

Tento přípravek působí tak, že se na tyto bílkoviny naváže. To může pomoci zpomalit nebo zastavit růst rakoviny plic. Může také pomoci zmenšit velikost nádoru.

Přípravek Rybrevant lze podávat v kombinaci s dalšími přípravky k léčbě rakoviny. Je důležité, abyste si také přečetl(a) příbalové informace k těmto přípravkům. Pokud k těmto přípravkům máte nějaké otázky, zeptejte se svého lékaře.

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Rybrevant**

**Nepoužívejte Rybrevant**

* jestliže jste alergický(á) na amivantamab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás výše uvedené týká, tento přípravek nepoužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

**Upozornění a opatření**

Před podáním přípravku Rybrevant informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud:

* máte zánět plic (onemocnění nazývané intersticiální plicní procesy nebo pneumonitida).

**Pokud se u** **Vás během používání tohoto přípravku objeví některý z následujících nežádoucích účinků, informujte o** **tom ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru (viz bod 4, kde jsou uvedeny další informace):**

* Jakýkoli nežádoucí účinek v průběhu injekčního podávání přípravku.
* Náhlé potíže s dýcháním, kašel nebo horečka, které mohou naznačovat zánět plic. Tento stav může být život ohrožující, proto Vás budou zdravotničtí pracovníci sledovat kvůli možným příznakům.
* Při užívání s dalším lékem nazývaným lazertinib se mohou objevit život ohrožující nežádoucí účinky (kvůli krevním sraženinám v žilách). Lékař Vám bude podávat další léky, které během léčby pomohou zabránit vzniku krevních sraženin, a bude Vás sledovat kvůli možným příznakům.
* Kožní problémy. Abyste snížil(a) riziko kožních problémů, vyhýbejte se během používání tohoto přípravku slunci, noste ochranný oděv, používejte opalovací krém a pravidelně si pokožku a nehty ošetřujte hydratačními přípravky. To budete muset dodržovat ještě po dobu 2 měsíců po ukončení léčby. Lékař Vám může doporučit, abyste začal(a) používat lék (léky) k prevenci kožních problémů, může Vás takovým lékem (léky) léčit nebo Vás může odeslat ke kožnímu lékaři (dermatologovi), pokud se u Vás během léčby objeví kožní reakce.
* Problémy s očima. Pokud máte problémy se zrakem nebo Vás bolí oči, obraťte se ihned na svého lékaře nebo zdravotní sestru. Pokud používáte kontaktní čočky a objeví se u Vás nové oční příznaky, přestaňte kontaktní čočky používat a ihned to sdělte svému lékaři.

**Děti a dospívající**

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem a osobám mladším 18 let. Důvodem je, že není známo, zda je tento přípravek v této věkové skupině bezpečný a účinný.

**Další léčivé přípravky a přípravek Rybrevant**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

**Antikoncepce**

* Pokud byste mohla otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Rybrevant a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

**Těhotenství**

* Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře dříve, než Vám bude tento přípravek podán.
* Je možné, že tento přípravek může poškodit nenarozené dítě. Pokud během léčby tímto přípravkem otěhotníte, oznamte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda je přínos léku větší než riziko pro nenarozené dítě.

**Kojení**

Není známo, zda přípravek Rybrevant prostupuje do mateřského mléka. Před tím, než Vám bude tento přípravek podán, požádejte o radu svého lékaře. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda je přínos kojení větší než riziko pro dítě.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Pokud se po užití přípravku Rybrevant cítíte unavený(á), máte závratě, nebo pokud máte podrážděné oči nebo zhoršené vidění, neřiďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

**Přípravek Rybrevant obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

**Přípravek Rybrevant obsahuje polysorbát**

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v jednom ml, což odpovídá 6 mg v 10ml injekční lahvičce nebo 8,4 mg ve 14ml injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

**3. Jak se Rybrevant podává**

**Kolik se podává**

Správnou dávku přípravku Rybrevant Vám určí lékař. Dávka tohoto přípravku se odvíjí od Vaší tělesné hmotnosti na začátku léčby.

Doporučená dávka přípravku Rybrevant je:

* 1 600 mg pokud vážíte méně než 80 kg.
* 2 240 mg pokud vážíte 80 kg nebo více.

**Jak se přípravek podává**

Přípravek Rybrevant Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra jako injekci pod kůži (subkutánní injekce) po dobu přibližně 5 minut. Podává se do oblasti břicha, nikoli do jiných částí těla, a nikoli do oblastí břicha, kde je kůže zarudlá, s modřinami, citlivá, zatvrdlá nebo kde jsou tetování nebo jizvy.

Pokud během podávání injekce ucítíte bolest, může lékař nebo zdravotní sestra její podávání přerušit a zbývající injekci Vám podat do jiné části břicha.

Přípravek Rybrevant se podává takto:

* jednou týdně po dobu prvních 4 týdnů
* pak počínaje 5. týdnem jednou za každé 2 týdny, dokud Vám léčba bude přinášet prospěch.

**Léky podávané během léčby přípravkem Rybrevant**

Před každou injekcí přípravku Rybrevant Vám budou podány léky, které pomáhají snížit pravděpodobnost reakcí souvisejících s podáním. Mezi ně mohou patřit:

* přípravky k léčbě alergických reakcí (antihistaminika)
* přípravky k léčbě zánětu (kortikosteroidy)
* přípravky k léčbě horečky (např. paracetamol)

Na základě příznaků, které se u Vás mohou vyskytnout, Vám mohou být podány další léky.

**Pokud je Vám podáno více přípravku Rybrevant, než by mělo**

Tento přípravek Vám podá lékař nebo zdravotní sestra. V nepravděpodobném případě, kdy Vám bude podáno příliš velké množství (předávkování), Vás lékař bude kontrolovat, zda nemáte nežádoucí účinky.

**Pokud zapomenete na návštěvu, kdy Vám má být podán přípravek Rybrevant**

Je velmi důležité chodit na všechny návštěvy lékaře. Pokud zmeškáte návštěvu lékaře, domluvte si další co nejdříve.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

**4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Závažné nežádoucí účinky**

Pokud zaznamenáte následující závažné nežádoucí účinky, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru:

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

* Známky reakce na injekci – například zimnice, dušnost, nevolnost (pocit na zvracení), zčervenání, nepříjemné pocity na hrudi a horečka. To se může stát zejména při první dávce. Lékař Vám může podat jiné léky nebo bude potřeba injekci ukončit.
* Kožní problémy – například vyrážka (včetně akné), infikovaná kůže kolem nehtů, suchá kůže, svědění, bolest a zarudnutí. Pokud se Vaše kožní problémy nebo problémy s nehty zhorší, informujte o tom svého lékaře.
* Pokud se podává s dalším lékem nazývaným lazertinib, mohou se objevit krevní sraženiny v žilách, zvláště v plicích nebo nohách. Známky mohou zahrnovat ostrou bolest na hrudi, dušnost, zrychlený dech, bolest v noze a otok rukou nebo nohou.
* Oční problémy – například suché oči, oteklá víčka a svědění očí.

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

* Známky zánětu plic – například náhlé potíže s dýcháním, kašel nebo horečka. To by mohlo vést k trvalému poškození (intersticiální plicní procesy). Pokud se u Vás tento nežádoucí účinek vyskytne, lékař může chtít léčbu přípravkem Rybrevant ukončit.
* Oční problémy – například problémy s viděním a růstem řas.
* Zánět rohovky (přední část oka).

V klinických studiích s přípravkem Rybrevant byly při samostatném podávání jako infuze do žíly hlášeny následující nežádoucí účinky:

**Další nežádoucí účinky**

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků:

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

* nízká hladina bílkoviny zvané albumin v krvi
* otoky způsobené nahromaděním tekutin v těle
* pocit velké únavy
* vředy v ústech
* pocit na zvracení
* zvracení
* zácpa nebo průjem
* snížená chuť k jídlu
* zvýšená hladina jaterních enzymů alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy v krvi
* pocit závratě
* zvýšená hladina enzymu zvaného alkalická fosfatáza v krvi
* bolest svalů
* horečka
* nízká hladina vápníku v krvi

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

* bolest břicha
* nízká hladina draslíku v krvi
* nízká hladina hořčíku v krvi
* hemoroidy.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích přípravku Rybrevant (buď ve formě infuze do žíly nebo ve formě injekce pod kůži) v kombinaci s lazertinibem:

**Další nežádoucí účinky**

Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře:

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

* nízká hladina bílkoviny zvané albumin v krvi
* vředy v ústech
* jaterní toxicita
* otoky způsobené nahromaděním tekutin v těle
* pocit velké únavy
* neobvyklé pocity v kůži (například brnění nebo mravenčení)
* zácpa
* průjem
* snížená chuť k jídlu
* pocit na zvracení
* nízká hladina vápníku v krvi
* zvracení
* bolest svalů
* nízká hladina draslíku v krvi
* svalové křeče
* pocit závratě
* horečka
* bolest břicha.

**Časté** (mohou postihnout až u 1 z 10 osob):

* hemoroidy
* podráždění nebo bolest v místě podání injekce
* nízká hladina hořčíku v krvi
* zarudnutí, otok, olupování nebo citlivost, zejména na rukou nebo nohou (syndrom palmoplantární erytrodysestezie)
* svědivá vyrážka (kopřivka).

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak Rybrevant uchovávat**

Přípravek Rybrevant bude uchováván v nemocnici nebo na klinice.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita připravené injekční stříkačky byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, následovaná až 24 hodinami při teplotě 15 °C až 30 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Veškeré léky, které se už nebudou používat, zlikviduje zdravotnický pracovník. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Rybrevant obsahuje**

* Léčivou látkou je amivantamab. Jeden ml roztoku obsahuje 160 mg amivantamabu. Jedna injekční lahvička s 10 ml injekčního roztoku obsahuje 1 600 mg amivantamabu. Jedna injekční lahvička se 14 ml injekčního roztoku obsahuje 2 240 mg amivantamabu.
* Dalšími složkami jsou rekombinantní lidská hyaluronidáza (rHuPH20), dihydrát dinatrium-edetátu, ledová kyselina octová, methionin, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, sacharosa a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Rybrevant obsahuje sodík“ a „Přípravek Rybrevant obsahuje polysorbát“).

**Jak Rybrevant vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Rybrevant injekční roztok je bezbarvá až světle žlutá tekutina. Tento přípravek je k dispozici v papírových krabičkách obsahujících 1 skleněnou injekční lahvičku s 10 ml roztoku nebo 1 skleněnou injekční lahvičku se 14 ml roztoku.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

**Výrobce**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**.

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

Subkutánní formu přípravku Rybrevant má podávat zdravotnický pracovník.

Aby se zabránilo chybám v medikaci, je důležité zkontrolovat štítky na injekční lahvičce, aby bylo jisté, že se pacientovi podává příslušná forma (intravenózní nebo subkutánní forma) a předepsaná dávka. Subkutánní forma přípravku Rybrevant se smí podávat pouze subkutánní injekcí s použitím ve specifikované dávce. Subkutánní forma přípravku Rybrevant není určena k intravenóznímu podání.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou léčivých přípravků uvedených níže.

Pomocí aseptické techniky připravte roztok k subkutánní injekci následovně:

Příprava

* Na základě pacientovy výchozí tělesné hmotnosti určete požadovanou dávku a příslušnou potřebnou injekční lahvičku subkutánní formy přípravku Rybrevant.
* Pacienti < 80 kg dostávají 1 600 mg a pacienti ≥ 80 kg 2 240 mg každý týden od 1. týdne do 4. týdne a poté počínaje 5. týdnem každé 2 týdny.
* Z chladničky (2 °C až 8 °C) vyjměte příslušnou injekční lahvičku subkutánní formy přípravku Rybrevant.
* Zkontrolujte, zda je roztok přípravku Rybrevant bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte jej, pokud jsou přítomny neprůsvitné částice, změna barvy nebo jiné cizí částice.
* Nejméně 15 minut nechejte subkutánní formu přípravku Rybrevant ohřívat na pokojovou teplotu (15 °C až 30 °C). Subkutánní formu přípravku Rybrevant neohřívejte žádným jiným způsobem. Neprotřepávejte.
* Pomocí přenosové jehly natáhněte požadovaný injekční objem subkutánní formy přípravku Rybrevant z injekční lahvičky do injekční stříkačky o příslušné velikosti. Menší injekční stříkačky vyžadují při přípravě a podávání použití menší síly.
* Subkutánní forma přípravku Rybrevant je kompatibilní s nerezovými injekčními jehlami, polypropylenovými a polykarbonátovými injekčními stříkačkami a polyethylenovými, polyurethanovými a polyvinylchloridovými subkutánními infuzními soupravami. V případě potřeby je také možné použít k propláchnutí infuzní soupravy roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
* Přenosovou jehlu vyměňte za odpovídající příslušenství pro transport nebo podání. K zajištění snadného podání se doporučuje jehla nebo infuzní souprava o velikosti 21G až 23G.

Uchovávání připravené injekční stříkačky

Obsah připravené injekční stříkačky se má podat ihned. Pokud okamžité podání není možné, připravenou injekční stříkačku uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu maximálně 24 hodin, poté při pokojové teplotě 15 °C až 30 °C maximálně 24 hodin. Připravenou injekční stříkačku je nutno zlikvidovat, pokud byla uchovávána v chladničce déle než 24 hodin nebo déle než 24 hodin při pokojové teplotě. Pokud se uchovává v chladničce, musí se roztok před podáním nechat ohřát na pokojovou teplotu.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Likvidace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému podání. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.