

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ 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

Rybrevent 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.

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

Rybrevent 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 Rybrevent má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Přípravek Rybrevent 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 Rybrevent 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 hmotnost ^a	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 v Den 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 hmotnost ^a	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.

Doba trvání léčby

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

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání plánované dávky, má být dávka podána 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 (mírný – závažný): 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 mají být podány 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 (VTE) příhody při souběžném podávání s lazertinibem

Při zahájení léčby mají být podávána profylaktická antikoagulační k prevenci VTE příhod u pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem. V souladu s klinickými pokyny musí pacienti dostávat profylaktické dávky buď přímo působícího perorálního antikoagulačního (DOAC), nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Použití antagonistů vitamínu 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 přerušování 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. Antiemetika mají být podávána podle potřeby.

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 skupiny obyvatel

Pediatrická populace

Použití přípravku amivantamab 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 týdnů 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 týdnů 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 týdnů 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 (VTE) příhody při souběžném užívání s lazertinibem

U pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem byly hlášeny žilní tromboembolické (VTE) 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 (DOAC), nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Použití antagonistů vitamínu 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, má být léčba tímto léčivým přípravkem zastavena.

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).

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 enzimech metabolizujících

lčiva ovlivnily eliminaci amivantamabu. Vzhledem k vysoké afinitě k jedinečnému epitopu na EGFR a MET se předpokládá, 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 nemá 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, má 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 potaz 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

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 pacientům neřídit a neobsluhovat 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 %), hypoalbuminémie (31 %), edém (26 %), únava (26 %), stomatitida (24 %), nauzea (23 %) a zácpa (23 %). Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly ILD (1,3 %), 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			
Hypoalbuminemie* (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 %), hypoalbuminémie (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
Hypoalbuminemie*		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 %), hypoalbuminémie (48 %), hepatotoxicita (47 %), edém (47 %), stomatitida (43 %), žilní tromboembolismus (37 %), parestézie (lazertinib) (34 %), únava (32 %), průjem (29 %), zácpa (29 %) suchá kůže (26 %), pruritus (24 %), snížená chuť k jídlu (24 %), hypokalcémie (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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ 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			
Hypoalbuminemie*	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
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 podobnéILD. 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 %) fatálního případu. Z klinické studie byli vyloučeni pacienti sILD v anamnéze,ILD vyvolanou léky, radiační pneumonitidou, která vyžadovala léčbu steroidy, nebo s jakýmkoli důkazem klinicky aktivníILD (viz bod 4.4).

Žilní tromboembolické (VTE) příhody při souběžném užívání s lazertinibem

Pokud se přípravek Rybrevant používá v kombinaci s lazertinibem, byly VTE příhody, zahrnující hlubokou žilní trombózu (DVT) a plicí 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 antikoagulancích 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.

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 má 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 rovněž 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 progresu 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 stádiu 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 progresse 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 progresse 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-hodnota ^b	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.

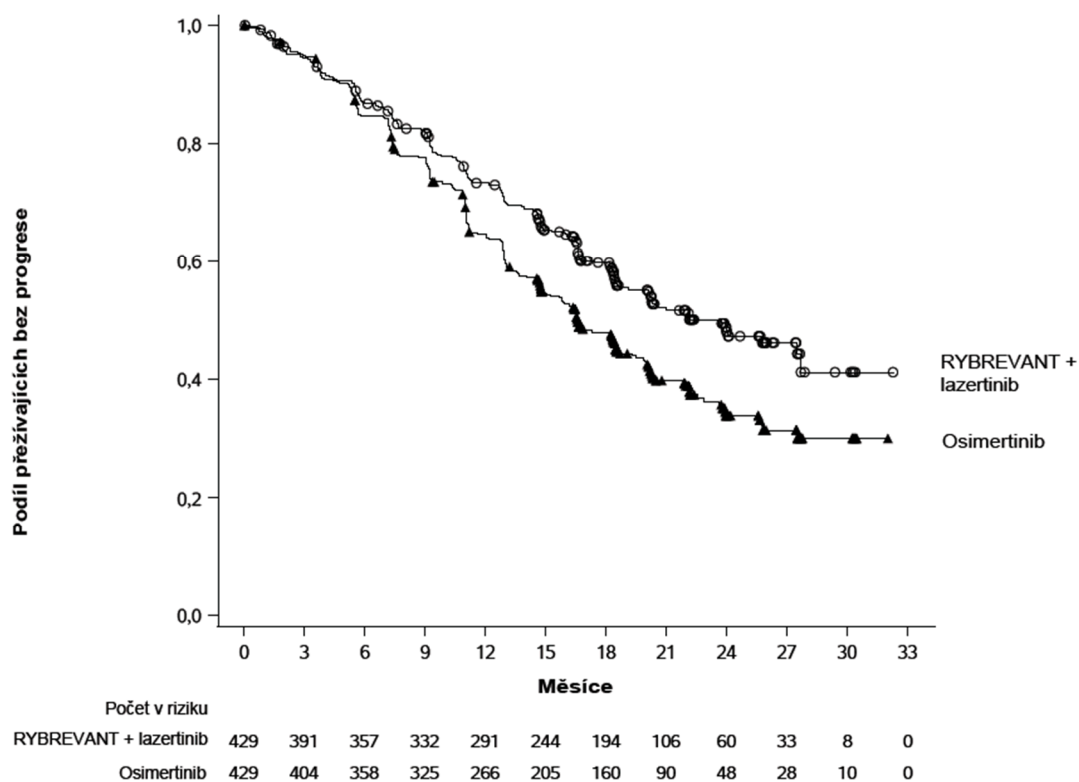
Výsledky PFS jsou k uzávěrce údajů 11. srpna 2023 s mediánem sledování 22,0 měsíce. Výsledky OS, DOR a ORR jsou k uzávěrce údajů 13. května 2024 s mediánem sledování 31,3 měsíce.

^a BICR podle RECIST v1.1.

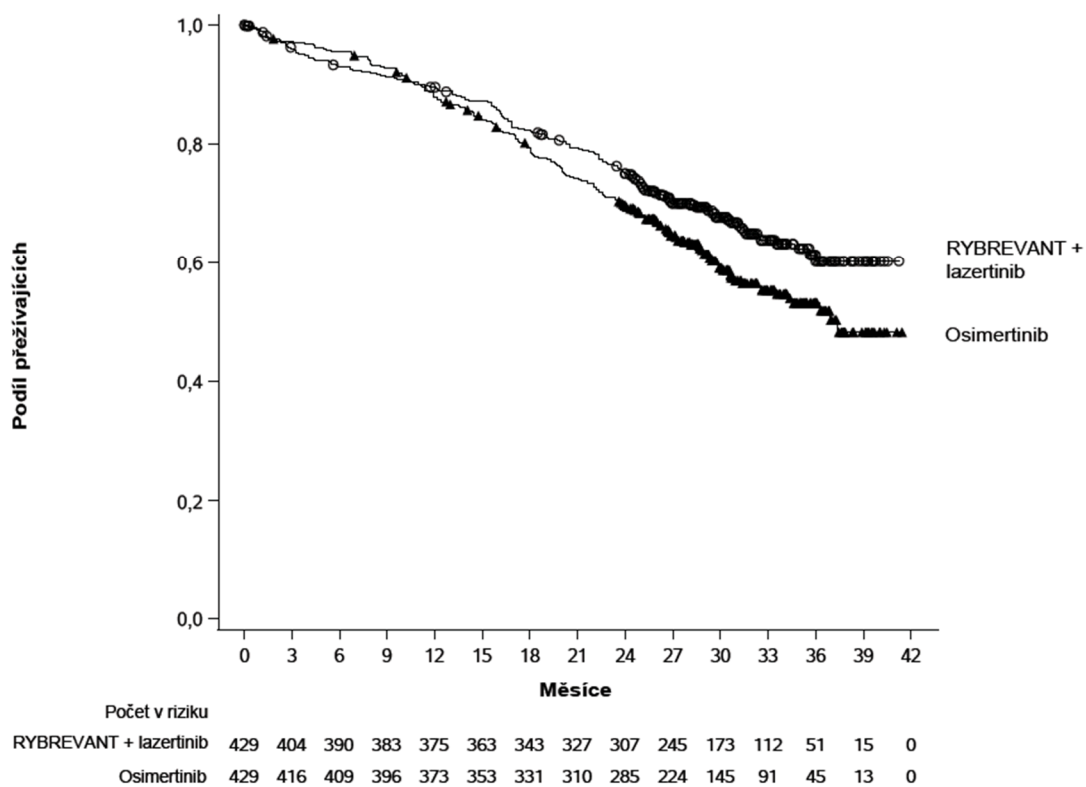
^b p-hodnota se porovnává na dvoustranné hladině významnosti 0,00001. Výsledky OS tedy nejsou k poslední průběžné analýze statisticky významné.

^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 NMR 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 progresse 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 progresse 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 progresse 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 progresse 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-hodnota ^b	0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386	
Míra objektivní odpovědi^a		
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

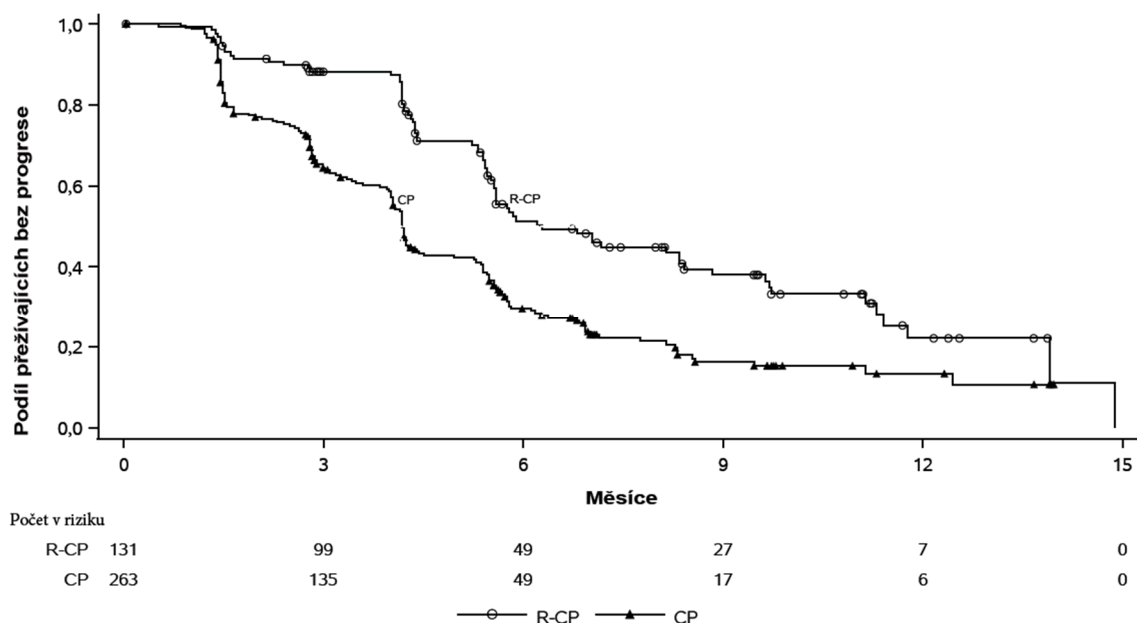
NE = nelze odhadnout

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

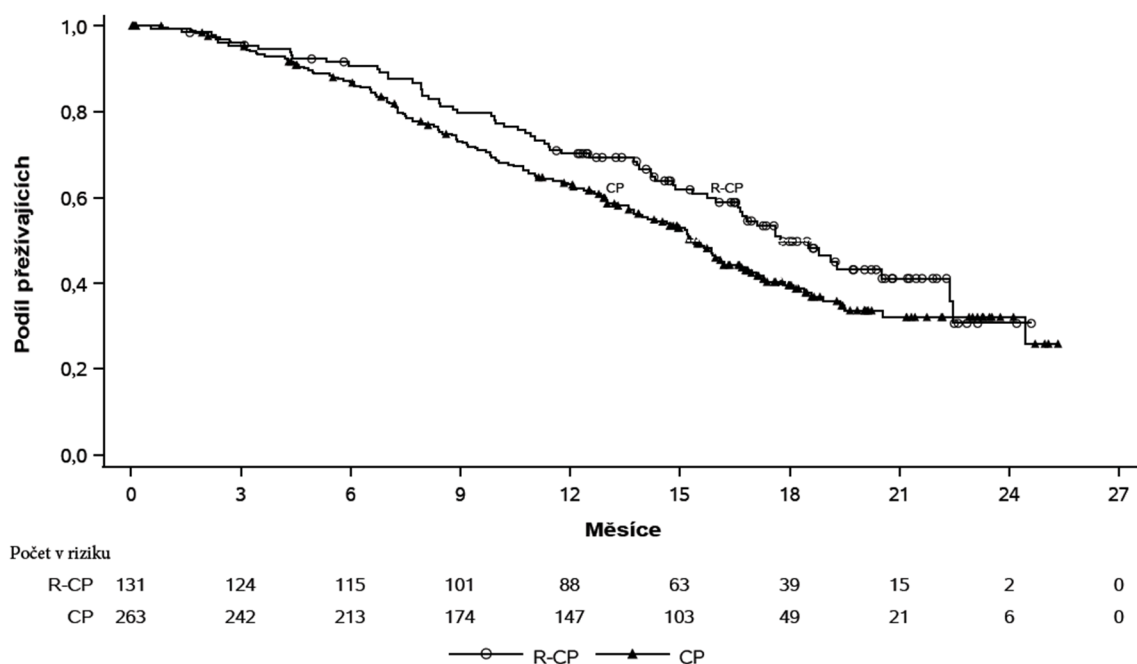
^b p-hodnota je porovnávána s dvoustrannou hladinou významnosti 0,0142. Výsledky OS tedy nejsou od druhé průběžné analýzy významné.

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, asymptomatictí 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 progresu 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 progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle výkonostního 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 progresse 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 Asiaté 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

Tabulka 18: Výsledky účinnosti ve studii FALCON		
	Rybrevant + karboplatina+ pemetrexed (n = 153)	karboplatina+ pemetrexed (n = 155)
Přežití bez progresse 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 odpovědi^{a, 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

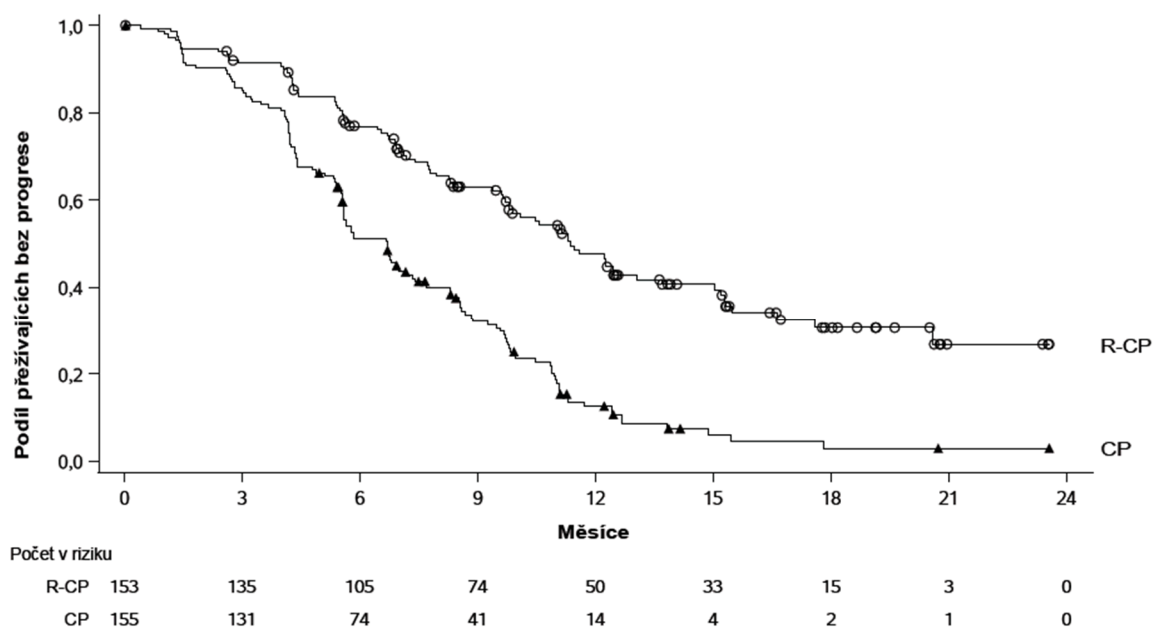
NE = nelze stanovit

^a Hodnoceno zaslepenou nezávislou centrální komisí podle RECIST v1.1

^b Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu.

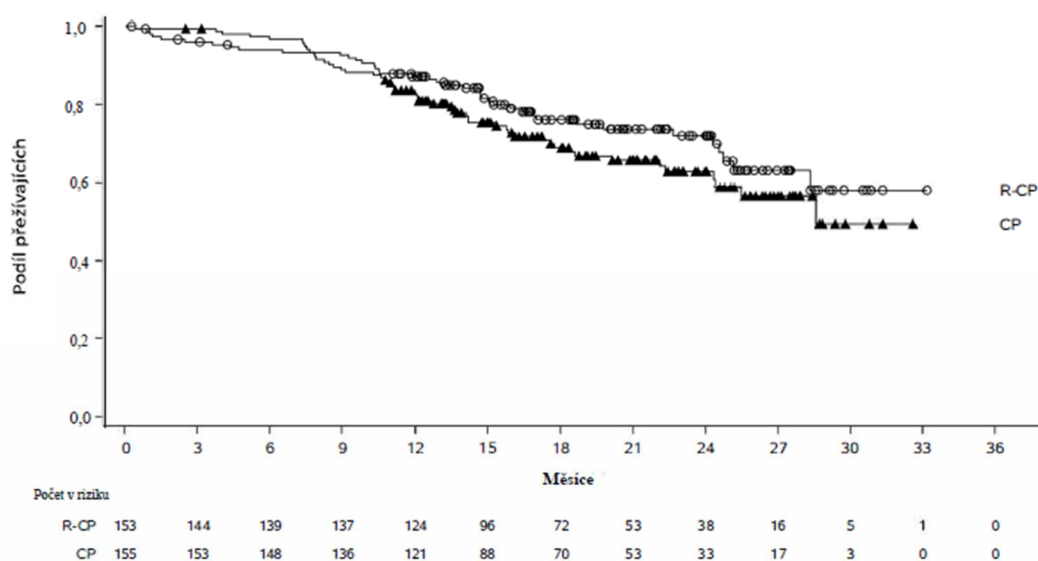
^c Na základě výsledků aktualizovaného OS s mediánem sledování 20,9 měsíce. Analýza OS nebyla upravena na potenciálně matoucí vlivy přechodu (78 [50,3 %] pacientů z ramene léčeného karboplatinou + pemetrexedem, kteří byli následně léčeni přípravkem Rybrevant v monoterapii).

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 (CHRYSLIS)
CHRYSLIS 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,

kteře měly 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 mozgovými 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 % Asiaté 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 pro mozkové metastázy. 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	
Medián ^c (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 ($AUC_{\text{týden 1}}$) u amivantamabu úměrně zvyšuje v rozmezí dávek od 350 do 1 750 mg.

Na základě simulací v rámci populačního farmakokinetického modelu byla $AUC_{\text{týden 1}}$ 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 skupiny obyvatel

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 ($60 \leq \text{clearance kreatininu [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$), středně těžkou ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) nebo těžkou ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$) 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 stádiu ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) 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 $\leq \text{ULN}$ a $\text{AST} > \text{ULN}$) nebo ($\text{ULN} < \text{celkový bilirubin} \leq 1,5 \times \text{ULN}$)] nebo středně těžké ($1,5 \times \text{ULN} < \text{celkový bilirubin} \leq 3 \times \text{ULN}$ 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 $> 3 \times \text{ULN}$) 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)
Sacharóza
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 nevylučuje 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 koncentráту ve skleněné injekční lahvičce třídy 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým krytem 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 ředícího 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 glukózy, 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 použití a jakýkoli 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>.

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 významného 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 KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rybrewant 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, sacharóza 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

Netřepat.

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

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rybrevant 350 mg koncentrát pro infuzní roztok amivantamab

▼ Tento 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 tuto 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 léky proti rakovině. Je důležité, abyste si rovněž přečetl(a) příbalové informace k těmto lékům. Pokud k těmto lékům 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. Toto 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 lék 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 lék 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 lék 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, neříďte 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 mililitru, což odpovídá 4,2 mg v jedné 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 léčivého 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 lék 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 jednou každé 2 týdny počínaje 5. týdnem nebo každé 3 týdny počínaje 7. týdnem, 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 lék 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 se projevit u více než 1 z 10 osob):

- Příznaky 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. Příznaky 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 se projevit až u 1 z 10 osob):

- Problémy s očima – například suché oči, oteklá víčka, svědění očí, problémy s viděním, růst řas.
- Příznaky 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, Váš lékař může chtít léčbu přípravkem Rybrevant ukončit.

Méně časté (mohou se projevit až u 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 „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
- nevolnost (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 se projevit u více než 1 z 10 osob):

- nízká hladina bílkoviny „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 závratí
- zvýšená hladina enzymu „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 „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 „alkalická fosfatáza“ v krvi
- bolest břicha
- závrať
- hemoroidy
- bolesti 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. 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 nevylučuje 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, sacharóza 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 léčivý 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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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>.

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 výchozí tělesné hmotnosti pacienta. 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 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, poté 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 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 ředícího 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, 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 glukózy, 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 použití a jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek, který nebyl podán během 10 hodin, musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.