See dokument on ravimi Rybrevant heakskiidetud ravimiteave, milles kuvatakse märgituna pärast eelmist menetlust (EMA/H/C/5454/X/014) tehtud muudatused, mis mõjutavad ravimiteavet.

Lisateave on Euroopa Ravimiameti veebilehel: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>

**I LISA**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rybrevant 350 mg infusioonilahuse kontsentraat.

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 50 mg amivantamabi (*amivantamabum*).

Üks 7 ml viaal sisaldab 350 mg amivantamabi.

Amivantamab on täielikult humaniseeritud immuunglobuliin G1 (IgG1)-põhine bispetsiifiline antikeha, mis on suunatud epidermaalse kasvufaktori (*epidermal growth factor*, EGF) ja mesenhümaal-epidermaalse ülemineku (*mesenchymal‑epidermal transition*, MET) retseptoritele. Antikehad on toodetud imetajate rakuliinis (hiina hamstri munasarjas [CHO]) rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks ml lahust sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Infusioonilahuse kontsentraat.

Lahus on värvitu kuni kahvatukollane, pH 5,7 ja osmolaalsus ligikaudu 310 mOsm/kg.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

Rybrevant on näidustatud:

* kombinatsioonis lasertiniibiga kaugelearenenud mitteväikerakk‑kopsuvähi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on EGFR 19. eksoni deletsioonid või 21. eksoni L858R asendusmutatsioonid;
* kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga kaugelearenenud mitteväikerakk‑kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on EGFR 19. eksoni deletsioonid või 21. eksoni L858R asendusmutatsioonid, pärast eelneva EGFR türosiinkinaasi inhibiitorit (*tyrosine kinase inhibitor*, TKI) sisaldava ravi ebaõnnestumist;
* kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on epidermaalse kasvufaktori retseptorit aktiveerivad 20. eksoni insertsioonmutatsioonid;
* monoteraapiana kaugelearenenud mitteväikerakk‑kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on epidermaalse kasvufaktori retseptorit aktiveerivad 20. eksoni insertsioonmutatsioonid, pärast plaatinapõhise ravi ebaõnnestumist.

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi Rybrevantiga peab alustama ja jälgima arst, kes on spetsialiseerunud vähivastaste ravimite kasutamisele.

Rybrevanti peab manustama tervishoiutöötaja, kellel on käepärast asjakohane meditsiiniline abi infusiooniga seotud reaktsioonide (*infusion-related reactions*, IRR) raviks, kui need peaksid tekkima.

Enne ravi alustamist Rybrevantiga tuleb valideeritud testimeetodiga kasvajakoe- või plasmanäidistes kindlaks teha EGFRi mutatsiooni staatus. Kui plasmanäidises ühtki mutatsiooni ei tuvastata, tuleb uurida kasvajakude, kui selle kogus ja kvaliteet on piisavad, sest plasmatesti kasutamisel on võimalik saada valenegatiivseid tulemusi. Analüüsi tohib teha igal ajal alates esialgse diagnoosi saamisest kuni ravi alustamiseni; pärast EGFRi mutatsiooni staatuse tuvastamist ei ole vaja enam analüüsi korrata (vt lõik 5.1).

Annustamine

IRRide riski vähendamiseks tuleb enne Rybrevanti manustada premedikatsiooni (vt allpool lõigud „Annuse muutmised“ ja „Soovitatavad samaaegselt kasutatavad ravimpreparaadid“).

*Iga 3 nädala järel*

Rybrevanti soovitatavad annused kasutamisel kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga on esitatud tabelis 1 (vt allpool lõik „Infusioonikiirused“ ja tabel 5).

|  |
| --- |
| **Tabel 1. Rybrevanti soovitatav annus iga 3 nädala järel** |
| **Patsiendi kehakaal ravieelselta** | **Rybrevanti annus** | **Raviskeem** | **Viaalide arv** |
| Vähem kui 80 kg | 1400 mg | Iga nädal (kokku 4 annust) 1. kuni 4. nädalal* 1. nädal – jagada infusioon kaheks 1. ja 2. päevale
* 2. kuni 4. nädal – infusioon 1. päeval
 | 4 |
| 1750 mg | Iga 3 nädala järel, alates 7. nädalast | 5 |
| 80 kg või rohkem | 1750 mg | Iga nädal (kokku 4 annust) 1. kuni 4. nädalal* 1. nädal – jagada infusioon kaheks 1. ja 2. päevale
* 2. kuni 4. nädal – infusioon 1. päeval
 | 5 |
| 2100 mg | Iga 3 nädala järel, alates 7. nädalast | 6 |
| a Kui kehakaal edaspidi muutub, ei ole annust vaja kohandada. |

Kasutamisel kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga tuleb Rybrevant manustada pärast karboplatiini ja pemetrekseedi järgmises järjekorras: pemetrekseed, karboplatiin ja siis Rybrevant. Vt lõik 5.1 ning karboplatiini ja pemetrekseedi annustamisjuhised tootja ravimiteabes.

*Iga 2 nädala järel*

Rybrevanti soovitatavad annused monoteraapia korral või kombinatsioonis lasertiniibiga on esitatud tabelis 2 (vt allpool lõik „Infusioonikiirused“ ja tabel 6).

|  |
| --- |
| **Tabel 2. Rybrevanti soovitatav annus iga 2 nädala järel** |
| **Patsiendi kehakaal ravieelselta** | **Rybrevanti annus** | **Raviskeem** | **350 mg/7 ml Rybrevanti viaalide arv** |
| Vähem kui 80 kg | 1050 mg | Iga nädal (kokku 4 annust) 1. kuni 4. nädalal* 1. nädal – jagada infusioon kaheks 1. ja 2. päevale
* 2. kuni 4. nädal – infusioon 1. päeval
 | 3 |
| Iga 2 nädala järel, alates 5. nädalast |
| 80 kg või rohkem | 1400 mg | Iga nädal (kokku 4 annust) 1. kuni 4. nädalal* 1. nädal – jagada infusioon kaheks 1. ja 2. päevale
* 2. kuni 4. nädal – infusioon 1. päeval
 | 4 |
| Iga 2 nädala järel, alates 5. nädalast |
| a Kui kehakaal edaspidi muutub, ei ole annust vaja kohandada. |

Kui ravimit manustatakse kombinatsioonis lasertiniibiga ja samal päeval, on soovitatav manustada Rybrevanti mis tahes ajal pärast lasertiniibi manustamist. Lasertiniibi soovitatava annustamise kohta vt teavet lasertiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2.

*Ravi kestus*

Soovitatav on ravida patsiente Rybrevantiga kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

*Vahelejäänud annus*

Kui plaanitud annus jääb vahele, tuleb annus manustada niipea kui võimalik ja kohandada annustamisskeemi, säilitades raviintervalli.

*Annuse muutmised*

3. või 4. astme kõrvaltoimete tekkimisel tuleb annustamine katkestada, kuni kõrvaltoime taandub kuni ≤ 1. astmeni või algtasemeni. Kui katkestus kestab 7 päeva või vähem, tuleb ravi taasalustada käsiloleva annusega. Kui katkestus on pikem kui 7 päeva, on soovitatav ravi taasalustada vähendatud annusega, nagu on näidatud tabelis 3. Teavet teatud kõrvaltoimetele eriomase annuse muutmise kohta vt pärast tabelit 3.

Kui ravimit kasutatakse kombinatsioonis lasertiniibiga, vt teavet annuse muutmise kohta lasertiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2.

|  |
| --- |
| **Tabel 3. Soovitatavad annuse muutmised kõrvaltoimete korral** |
| **Annus, mille juures kõrvaltoime tekkis** | **Annus pärast 1. katkestamist kõrvaltoime tõttu** | **Annus pärast 2. katkestamist kõrvaltoime tõttu** | **Annus pärast 3. katkestamist kõrvaltoime tõttu** |
| 1050 mg | 700 mg | 350 mg | Lõpetada ravi Rybrevantiga |
| 1400 mg | 1050 mg | 700 mg |
| 1750 mg | 1400 mg | 1050 mg |
| 2100 mg | 1750 mg | 1400 mg |

*Infusiooniga seotud reaktsioonid*

Infusioon tuleb katkestada esimeste IRRi nähtude tekkimisel. Vastavalt kliinilisele näidustusele tuleb manustada toetavaid ravimpreparaate (nt täiendavad glükokortikosteroidid, antihistamiinid, antipüreetikumid ja antiemeetikumid) (vt lõik 4.4).

* 1. kuni 3. aste (kerge kuni raske): sümptomite taandumisel tuleb infusiooni uuesti alustada eelnenud kiirusest 50% võrra väiksema kiirusega. Kui täiendavaid sümptomeid ei esine, võib kiirust suurendada soovitatava infusioonikiiruseni (vt tabelid 5 ja 6). Järgmise annusega tuleb manustada kaasuvaid ravimpreparaate (sh deksametasoon (20 mg) või ekvivalent) (vt tabel 4).
* Korduv 3. aste või 4. aste (eluohtlik): Rybrevanti manustamine tuleb alaliselt lõpetada.

*Venoosse trombemboolia (VTE) juhud samaaegsel kasutamisel lasertiniibiga*

Rybrevanti kombinatsioonis lasertiniibiga saavatele patsientidele tuleb ravi alustamisel manustada VTE juhtude ennetamiseks profülaktilisi antikoagulante. Kliiniliste ravijuhendite alusel peavad patsiendid saama profülaktilistes annustes kas otsese toimega suukaudset antikoagulanti (*direct acting oral anticoagulant*, DOAC) või madalmolekulaarset hepariini (*low‑molecular weight heparin*, LMWH). K‑vitamiini antagoniste ei ole soovitatav kasutada.

Kliiniliselt ebastabiilsete VTE juhtude (nt respiratoorne puudulikkus või südamefunktsiooni häire) korral tuleb mõlemad ravimid ära jätta, kuni patsiendi seisund on kliiniliselt stabiilne. Seejärel võib taasalustada mõlema ravimpreparaadi manustamist samades annustes. Kui vaatamata korrektsele antikoaguleerivale ravile juht kordub, tuleb lõpetada Rybrevanti kasutamine. Ravi võib jätkata lasertiniibi sama annusega.

*Naha ja küünte reaktsioonid*

Patsiente tuleb juhendada, et nad piiraksid päikese käes viibimist ravi ajal ja 2 kuu jooksul pärast ravi Rybrevantiga. Kuivadel piirkondadel on soovitatav kasutada alkoholivaba pehmendavat kreemi. Lisateavet naha ja küünte reaktsioonide profülaktika kohta vt lõik 4.4. Kui patsiendil areneb 1. või 2. astme naha või küünte reaktsioon, tuleb alustada toetavat ravi; kui 2 nädala pärast paranemine puudub, tuleb kaaluda annuse vähendamist püsiva 2. astme lööbe tõttu (vt tabel 3). Kui patsiendil areneb 3. astme naha või küünte reaktsioon, tuleb alustada toetavat ravi ja kaaluda ravi katkestamist Rybrevantiga, kuni kõrvaltoime paraneb. Naha või küünte reaktsiooni taandumisel ≤ 2. astmeni tuleb taasalustada Rybrevanti manustamist vähendatud annuses. Kui patsiendil tekib 4. astme nahareaktsioon, tuleb Rybrevanti kasutamine alaliselt lõpetada (vt lõik 4.4).

*Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Interstitsiaalse kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD) või ILD‑laadsete kõrvaltoimete (pneumoniit) kahtlusel tuleb Rybrevanti kasutamine peatada. Kui patsiendil leiavad kinnitust ILD või ILD‑laadsed kõrvaltoimed (nt pneumoniit), tuleb Rybrevanti kasutamine alaliselt lõpetada (vt lõik 4.4).

Soovitatavad samaaegselt kasutatavad ravimpreparaadid

Enne infusiooni (1. nädal, 1. ja 2. päev) tuleb IRRide riski vähendamiseks manustada antihistamiine, antipüreetikume ja glükokortikosteroide (vt tabel 4). Järgnevate annuste juurde on vajalik manustada antihistamiine ja antipüreetikume. Pärast pikaajalisi annustamiskatkestusi tuleb taasalustada ka glükokortikosteroidide manustamist. Vastavalt vajadusele tuleb manustada antiemeetikume.

|  |
| --- |
| **Tabel 4. Premedikatsiooni annustamisskeem** |
| **Premedikatsioon** | **Annus** | **Manustamistee** | **Soovitatav annustamise aken enne Rybrevanti manustamist** |
| **Antihistamiin\*** | Difenhüdramiin (25…50 mg) või selle ekvivalent | intravenoosne | 15…30 minutit |
| suukaudne | 30…60 minutit |
| **Antipüreetikum\*** | Paratsetamool/atsetaminofeen (650…1000 mg) | intravenoosne | 15…30 minutit |
| suukaudne | 30…60 minuti |
| **Glükokortikosteroid‡** | Deksametasoon (20 mg) või ekvivalent | intravenoosne | 60…120 minutit |
| **Glükokortikosteroid**+ | Deksametasoon (10 mg) või ekvivalent | intravenoosne | 45…60 minutit |
| \* Vajalik kõigi annuste puhul.‡ Vajalik algannuse manustamisel (1. nädal, 1. päev); või IRRi korral järgmise edasise annuse puhul.+ Vajalik teise annuse manustamisel (1. nädal, 2. päev); valikuline järgnevate annuste puhul.  |

Patsientide erirühmad

*Lapsed*

Puudub amivantamabi asjakohane kasutus laste vanuserühmas mitteväikerakk-kopsuvähi ravi näidustusel.

*Eakad*

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.8, lõik 5.1 ja lõik 5.2).

*Neerukahjustus*

Amivantamabiga ei ole läbi viidud vormikohaseid uuringuid neerukahjustusega patsientidel. Põhinedes populatsiooni farmakokineetika analüüsil, ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada. Ettevaatus on nõutav raske neerukahjustusega patsientide puhul, sest amivantamabi ei ole selles patsiendipopulatsioonis uuritud (vt lõik 5.2). Kui ravi on alustatud, tuleb patsiente jälgida kõrvaltoimete suhtes koos annuse muutmistega vastavalt eespool antud soovitustele.

*Maksakahjustus*

Amivantamabiga ei ole läbi viidud vormikohaseid uuringuid maksakahjustusega patsientidel. Põhinedes populatsiooni farmakokineetika analüüsil, ei ole kerge maksakahjustusega patsientidel vaja annust kohandada. Ettevaatus on nõutav mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide puhul, sest amivantamabi ei ole selles patsiendipopulatsioonis uuritud (vt lõik 5.2). Kui ravi on alustatud, tuleb patsiente jälgida kõrvaltoimete suhtes koos annuse muutmistega vastavalt eespool antud soovitustele.

Manustamisviis

Rybrevant on mõeldud intravenoosseks manustamiseks. Seda manustatakse intravenoosse infusioonina pärast lahjendamist steriilse 5% glükoosilahusega või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Rybrevanti peab manustama läbi integreeritud filtri.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

*Infusioonikiirused*

Pärast lahjendamist tuleb infusioon manustada intravenoosselt infusioonikiirustega, mis on esitatud allpool tabelis 5 või 6. Tulenevalt IRRide esinemissagedusest esimese annuse manustamisel tuleb 1. nädalal ja 2. nädalal infundeerida amivantamabi perifeersesse veeni; tsentraalsesse veeni võib manustada järgnevatel nädalatel, kui IRRide risk on väiksem (vt lõik 6.6). Soovitatav on valmistada esimene annus ette nii vahetult enne manustamist kui võimalik, et maksimaalselt suurendada infusiooni lõpuleviimise tõenäosust juhul, kui tekib IRR.

|  |
| --- |
| **Tabel 5. Infusioonikiirused Rybrevanti manustamisel iga 3 nädala järel** |
| **Kehakaal alla 80 kg** |
| **Nädal** | **Annus****(250 ml koti kohta)** | **Esmase infusiooni kiirus** | **Järgnevate infusioonide kiirus†** |
| **1. nädal (kaheks jagatud annuse infusioon)** |  |
| 1. nädal *1. päev* | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| 1. nädal 2*. päev* | 1050 mg | 33 ml/h | 50 ml/h |
| **2. nädal** | 1400 mg | 65 ml/h |
| **3. nädal** | 1400 mg | 85 ml/h |
| **4. nädal** | 1400 mg | 125 ml/h |
| **Järgnevad nädalad**\* | 1750 mg | 125 ml/h |
| **Kehakaal 80 kg või rohkem** |
| **Nädal** | **Annus****(250 ml koti kohta)** | **Esmase infusiooni kiirus** | **Järgnevate infusioonide kiirus†** |
| **1. nädal (kaheks jagatud annuse infusioon)** |  |
| 1. nädal *1. päev* | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| 1. nädal 2*. päev* | 1400 mg | 25 ml/h | 50 ml/h |
| **2. nädal** | 1750 mg | 65 ml/h |
| **3. nädal** | 1750 mg | 85 ml/h |
| **4. nädal** | 1750 mg | 125 ml/h |
| **Järgnevad nädalad**\* | 2100 mg | 125 ml/h |
| \* Alates 7. nädalast saavad patsiendid annuseid iga 3 nädala järel.† Kui infusiooniga seotud reaktsioonid puuduvad, tuleb 2 tunni pärast suurendada esmase infusiooni kiirust järgnevate infusioonide kiiruseni. |

|  |
| --- |
| **Tabel 6. Infusioonikiirused Rybrevanti manustamisel iga 2 nädala järel** |
| **Kehakaal alla 80 kg** |
| **Nädal** | **Annus****(250 ml koti kohta)** | **Esmase infusiooni kiirus** | **Järgnevate infusioonide kiirus‡** |
| **1. nädal (kaheks jagatud annuse infusioon)** |  |  |  |
| 1. nädal, *1. päev* | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| 1. nädal, *2. päev* | 700 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| **2. nädal** | 1050 mg | 85 ml/h |
| **Järgnevad nädalad\*** | 1050 mg | 125 ml/h |
| **Kehakaal 80 kg või rohkem** |
| **Nädal** | **Annus****(250 ml koti kohta)** | **Esmase infusiooni kiirus** | **Järgnevate infusioonide kiirus‡** |
| **1. nädal (kaheks jagatud annuse infusioon)** |  |  |  |
| 1. nädal, 1. päev | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| 1. nädal, 2. päev | 1050 mg | 35 ml/h | 50 ml/h |
| **2. nädal** | 1400 mg | 65 ml/h |
| **3. nädal** | 1400 mg | 85 ml/h |
| **Järgnevad nädalad\*** | 1400 mg | 125 ml/h |
| \* Pärast 5. nädalat saavad patsiendid annuseid iga 2 nädala järel.‡ Kui IRRid puuduvad, tuleb 2 h pärast suurendada esmase infusiooni kiirust järgneva infusioonikiiruseni. |

**4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Amivantamabiga ravitud patsientidel esines sageli infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4.8).

Enne esmast infusiooni (1. nädalal) tuleb IRRide riski vähendamiseks manustada antihistamiine, antipüreetikume ja glükokortikosteroide. Järgnevate annuste juurde tuleb manustada antihistamiine ja antipüreetikume. Esmase infusiooni annus tuleb manustada kaheks jagatuna 1. nädala 1. ja 2. päeval.

Patsientide ravi peab toimuma tingimustes, kus on käepärast asjakohane meditsiiniline abi IRRide raviks. Infusioon tuleb katkestada mis tahes raskusastme IRRi esimeste nähtude tekkimisel ja vastavalt kliinilisele näidustusele tuleb manustada infusioonijärgseid ravimpreparaate. Sümptomite taandumisel tuleb infusiooni uuesti alustada eelnenud kiirusest 50% võrra väiksema kiirusega. Korduvate 3. või 4. astme IRRide korral tuleb ravi Rybrevantiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Amivantamabiga ravitud patsientidel on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest (*interstitial lung disease*, ILD) või ILD-laadsetest kõrvaltoimetest (nt pneumoniit), kaasa arvatud letaalsed juhud (vt lõik 4.8). Patsiente peab jälgima ILD/pneumoniidile viitavate sümptomite suhtes (nt düspnoe, köha, palavik). Sümptomite tekkimisel tuleb ravi Rybrevantiga katkestada nende sümptomite uurimise ajaks. Tuleb hinnata arvatavat ILDd või ILD‑laadseid kõrvaltoimeid ja alustada sobivat ravi vastavalt vajadusele. Patsientidel, kellel leiab kinnitust ILD või ILD‑laadsete kõrvaltoimete diagnoos, tuleb ravi Rybrevantiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Venoosse trombemboolia (VTE) juhud samaaegsel kasutamisel lasertiniibiga

Rybrevanti kombinatsioonis lasertiniibiga saavatel patsientidel on teatatud venoosse trombemboolia (*venous thromboembolic*, VTE) juhtudest, sh süvaveenitromboos (*deep vein thrombosis*, DVT) ja pulmonaalne emboolia (*pulmonary embolism*, PE), sh letaalsed juhud (vt lõik 4.8). Kliiniliste ravijuhendite alusel peavad patsiendid saama profülaktilistes annustes kas otsese toimega suukaudset antikoagulanti (DOAC) või madalmolekulaarset hepariini (LMWH). K‑vitamiini antagoniste ei ole soovitatav kasutada.

Patsienti tuleb jälgida VTE nähtude ja sümptomite suhtes. VTE juhuga patsiente tuleb ravida antikoagulantidega vastavalt kliinilisele näidustusele. Kliiniliselt ebastabiilsete VTE juhtude korral tuleb ravi peatada, kuni patsiendi seisund on kliiniliselt stabiilne. Seejärel võib taasalustada mõlema ravimpreparaadi manustamist samades annustes.

Kui vaatamata korrektsele antikoaguleerivale ravile juht kordub, tuleb Rybrevanti kasutamine lõpetada. Ravi võib jätkata lasertiniibi sama annusega (vt lõik 4.2).

Naha ja küünte reaktsioonid

Amivantamabiga ravitud patsientidel esines löövet (sh akneformne dermatiit), kihelust ja nahakuivust (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et nad piiraksid kokkupuudet päikesevalgusega ravi ajal ja 2 kuu jooksul pärast ravi Rybrevantiga. Soovitatav on kanda kaitsvat riietust ja kasutada laia spektriga UVA/UVB päikesekaitset. Kuivade piirkondade hoolduseks on soovitatav kasutada alkoholivaba pehmendavat kreemi. Tuleb kaaluda profülaktilist ravi lööbe ennetamiseks. See hõlmab profülaktilist ravi suukaudse antibiootikumiga (nt doksütsükliin või minotsükliin, 100 mg kaks korda ööpäevas) esimesel 12 ravinädalal, alustades 1. ravipäeval, ning pärast suukaudse antibiootikumravi lõpetamist paikset antibiootikumlosjooni (nt klindamütsiin 1%) peanahal järgmisel 9 ravikuul. Samuti tuleb kaaluda komedoone mittetekitavat niisutavat vahendit näole ja kogu kehale (välja arvatud peanahk) ja kloorheksidiini lahust käte ja jalgade pesemiseks, millega alustatakse 1. ravipäeval ja jätkatakse esimese 12 ravikuu kestel.

Soovitatav on esmase annustamise ajaks välja kirjutada paiksed ja/või suukaudsed antibiootikumid ja paiksed kortikosteroidid, et minimeerida võimalikku viivitust raviga reageerimisel, kui patsiendil tekib lööve vaatamata profülaktilisele ravile. Nahareaktsioonide tekkimisel tuleb manustada paikseid kortikosteroide ning paikseid ja/või suukaudseid antibiootikume. 3. astme või halvasti talutavate 2. astme kõrvaltoimete korral tuleb manustada ka süsteemseid antibiootikume ja suukaudseid kortikosteroide. Patsiendid, kellel esineb raske lööve, mis on ebatüüpilise välimuse või paiknemisega või mis ei parane 2 nädala jooksul, tuleb kohe edasi saata dermatoloogi konsultatsioonile. Kõrvaltoime raskuse alusel tuleb kas Rybrevanti annust vähendada, ravi katkestada või see alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2)*.*

Teatatud on toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN). TENi diagnoosi kinnitamise korral tuleb ravi selle ravimpreparaadiga lõpetada.

Silma kahjustused

Amivantamabiga ravitud patsientidel on esinenud silma kahjustusi, sh keratiiti (vt lõik 4.8). Patsiendid, kellel esinevad halvenevad silmasümptomid, tuleb kohe edasi saata oftalmoloogi konsultatsioonile ning nad peavad lõpetama kontaktläätsede kandmise sümptomite hindamise ajaks. Annuse muutmise kohta 3. või 4. astme silma kahjustuste korral vt lõik 4.2.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Seda ravimpreparaati võib lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (vt lõik 6.6).

Polüsorbaadisisaldus

Ravim sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 80 ühes milliliitris, mis vastab 4,2 mg 7 ml viaali kohta. Polüsorbaadid võivad põhjustada ülitundlikkusreaktsioone.

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud. Kuna tegemist on IgG1 monoklonaalse antikehaga, ei ole intaktse amivantamabi puhul renaalne ekskretsioon ja ensüümide vahendusel toimuv maksametabolism tõenäoliselt peamised eritumisteed. Seega ei ole oodata, et ravimeid metaboliseerivate ensüümide individuaalsed eripärad võiksid mõjutada amivantamabi eritumist. Tulenevalt suurest afiinsusest unikaalsete epitoopide suhtes EGFR ja MET pinnal võib eeldada, et amivantamab ei muuda ravimeid metaboliseerivaid ensüüme.

Vaktsiinid

Puuduvad kliinilised andmed vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta amivantamabi kasutavatel patsientidel. Elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist peab vältima patsientidel, kes saavad ravi amivantamabiga.

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist amivantamabiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Puuduvad inimuuringute andmed, et hinnata riski amivantamabi kasutamisel raseduse ajal. Ravimiga seotud riski kohta ei ole reproduktiivsuse loomkatseid läbi viidud. EGFRi ja METi inhibiitori molekulide manustamine tiinetele loomadele põhjustas embrüo-fetaalse arengu kahjustuste, embrüoletaalsuse ja abortide esinemissageduse suurenemist. Seetõttu, põhinedes toimemehhanismil ja loommudelite leidudel, võib amivantamab põhjustada lootekahjustusi, kui seda manustatakse rasedale naisele. Amivantamabi ei tohi manustada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui kasu naisele kaalub üles võimalikud riskid lootele. Kui patsient rasestub selle ravimpreparaadi kasutamise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust riskist lootele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas amivantamab eritub rinnapiima. On teada, et mõne sünnitusjärgse päeva kestel eritub inimese IgG-d rinnapiima, seejärel vähenevad kontsentratsioonid kiiresti minimaalseni. Selle lühikese sünnitusjärgse perioodi kestel ei saa riski rinnaga toidetavatele lastele välistada, kuid on tõenäoline, et IgG-d lagundatakse rinnaga toidetava lapse seedetraktis ja need ei imendu. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/vältimine amivantamabiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed amivantamabi mõju kohta inimese fertiilsusele. Mõju isas- ja emasloomade viljakusele ei ole loomkatsetes hinnatud.

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Rybrevant võib mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Palun vt lõik 4.8 (nt pearinglus, kurnatus, nägemise halvenemine). Kui patsiendil esinevad raviga seotud sümptomid, sh nägemist mõjutavad kõrvaltoimed, mis kahjustavad kontsentreerumisvõimet ja reaktsioonikiirust, on neil soovitatav mitte juhtida autot ega töötada masinatega, kuni kõrvaltoime on taandunud.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

Amivantamabi monoteraapia andmekogumis (N = 380) olid kõigis raskusastmetes kõige sagedamad kõrvaltoimed lööve (76%), infusiooniga seotud reaktsioonid (67%), küünte kahjustused (47%), hüpoalbumineemia (31%), tursed (26%), kurnatus (26%), stomatiit (24%), iiveldus (23%) ja kõhukinnisus (23%). Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuulusid ILD (1,3%), IRR (1,1%) ja lööve (1,1%). Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi Rybrevantiga kolmel protsendil patsientidest. Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid IRR (1,1%), ILD (0,5%) ja küünte kahjustused (0,5%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 7 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid amivantamabi monoteraapiaga ravitud patsientidel.

Andmed peegeldavad amivantamabi ekspositsiooni 380 lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendil pärast plaatinapõhise kemoteraapia ebaõnnestumist. Patsientidele manustati amivantamabi annust 1050 mg (< 80 kg patsiendid) või 1400 mg (≥ 80 kg patsiendid). Amivantamabi ekspositsiooni mediaan oli 4,1 kuud (vahemik: 0,0…39,7 kuud).

Kliiniliste uuringute jooksul esinenud kõrvaltoimed on loetletud allpool esinemissageduste kategooriate järgi. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduste rühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

|  |
| --- |
| **Tabel 7. Kõrvaltoimed amivantamabi monoteraapiana saavatel patsientidel** |
| **Organsüsteemi klass**Kõrvaltoime | **Esinemissageduse****kategooria** | **Mis tahes raskusaste (%)** | **3. kuni 4. raskusaste (%)** |
| **Ainevahetus- ja toitumishäired** |
| Hüpoalbumineemia\* (vt lõik 5.1) | Väga sage | 31 | 2† |
| Vähenenud söögiisu | 16 | 0,5† |
| Hüpokaltseemia | 10 | 0,3† |
| Hüpokaleemia | Sage | 9 | 2 |
| Hüpomagneseemia | 8 | 0 |
| **Närvisüsteemi häired** |
| Pearinglus\* | Väga sage | 13 | 0,3† |
| **Silma kahjustused** |
| Nägemishäire\* | Sage | 3 | 0 |
| Silmaripsmete kasvamine\* | 1 | 0 |
| Teised silma kahjustused\* | 6 | 0 |
| Keratiit | Aeg-ajalt | 0,5 | 0 |
| Uveiit | 0,3 | 0 |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired** |
| Interstitsiaalne kopsuhaigus\* | Sage | 3 | 0,5† |
| **Seedetrakti häired** |
| Kõhulahtisus | Väga sage | 11 | 2† |
| Stomatiit\* | 24 | 0,5† |
| Iiveldus | 23 | 0,5† |
| Kõhukinnisus | 23 | 0 |
| Oksendamine | 12 | 0,5† |
| Kõhuvalu\* | Sage | 9 | 0,8† |
| Hemorroidid | 3,7 | 0 |
| **Maksa ja sapiteede häired** |
| Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine | Väga sage | 15 | 2 |
| Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine | 13 | 1 |
| Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine | 12 | 0,5† |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** |
| Lööve\* | Väga sage | 76 | 3† |
| Küünte kahjustused\* | 47 | 2† |
| Kuiv nahk\* | 19 | 0 |
| Kihelus | 18 | 0 |
| Toksiline epidermaalne nekrolüüs | Aeg-ajalt | 0,3 | 0,3† |
| **Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused** |
| Lihasevalu | Väga sage | 11 | 0,3† |
| **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid** |
| Turse\* | Väga sage | 26 | 0,8† |
| Kurnatus\* | 26 | 0,8† |
| Püreksia | 11 | 0 |
| **Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused** |
| Infusiooniga seotud reaktsioon | Väga sage | 67 | 2 |
| \* Rühmitatud terminid† Ainult 3. astme kõrvaltoimed |

Ohutusprofiili kokkuvõte

Amivantamabi ning karboplatiini ja pemetrekseedi kombinatsiooni andmekogumis (N = 301) olid kõigis raskusastmetes kõige sagedamad kõrvaltoimed lööve (83%), neutropeenia (57%), küünte kahjustused (53%), infusiooniga seotud reaktsioonid (51%), kurnatus (43%), stomatiit (39%), iiveldus (43%), trombotsütopeenia (40%), kõhukinnisus (40%), turse (40%), vähenenud söögiisu (33%), hüpoalbumineemia (32%), alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (26%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (23%), oksendamine (22%) ja hüpokaleemia (20%). Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuulusid lööve (2,7%), venoosne trombemboolia (2,3%), trombotsütopeenia (2,3%) ja ILD (2,0%). Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi Rybrevantiga kaheksal protsendil patsientidest. Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid IRR (2,7%), lööve (2,3%), ILD (2,3%) ja küünte kahjustused (1,0%).

Tabelis 8 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid amivantamabi kombinatsioonis kemoteraapiaga saanud patsientidel.

Andmed peegeldavad amivantamabi ning karboplatiini ja pemetrekseedi kombinatsiooni ekspositsiooni 301‑l lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk‑kopsuvähiga patsiendil. Patsientidele manustati amivantamabi annust 1400 mg (< 80 kg patsiendid) või 1750 mg (≥ 80 kg patsiendid) üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Alates 7. nädalast said patsiendid amivantamabi annust 1750 mg (< 80 kg patsiendid) või 2100 mg (≥ 80 kg patsiendid) iga 3 nädala järel. Amivantamabi ning karboplatiini ja pemetrekseedi kombinatsiooni ekspositsiooni mediaan oli 7,7 kuud (vahemik: 0,0…28,1 kuud).

Kliiniliste uuringute jooksul esinenud kõrvaltoimed on loetletud allpool esinemissageduste kategooriate järgi. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduste rühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

|  |
| --- |
| **Tabel 8. Kõrvaltoimed amivantamabi kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga saavatel patsientidel** |
| **Organsüsteemi klass**Kõrvaltoime | **Esinemissageduse****kategooria** | **Mis tahes raskusaste (%)** | **3. kuni 4. raskusaste (%)** |
| **Vere- ja lümfisüsteemi häired** |
| Neutropeenia | Väga sage | 57 | 39 |
| Trombotsütopeenia | 40 | 12 |
| **Ainevahetus- ja toitumishäired** |
| Vähenenud söögiisu | Väga sage | 33 | 1,3 |
| Hüpoalbumineemia\* | 32 | 3,7 |
| Hüpokaleemia | 20 | 6,6 |
| Hüpomagneseemia | 13 | 1,3 |
| Hüpokaltseemia | 12 | 1,0 |
| **Närvisüsteemi häired** |
| Pearinglus\* | Sage | 10 | 0,3 |
| **Vaskulaarsed häired** |
| Venoosne trombemboolia\* | Väga sage | 14 | 3,0 |
| **Silma kahjustused** |
| Teised silma kahjustused\* | Sage | 7,3 | 0 |
| Nägemishäire\* | 3,0 | 0 |
| Silmaripsmete kasvamine | Aeg-ajalt | 0,3 | 0 |
| Keratiit | 0,3 | 0 |
| Uveiit | 0,3 | 0 |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired** |
| Interstitsiaalne kopsuhaigus\* | Sage | 2,3 | 1,7 |
| **Seedetrakti häired** |
| Iiveldus | Väga sage | 43 | 1,0 |
| Kõhukinnisus | 40 | 0,3 |
| Stomatiit\* | 39 | 3,0 |
| Oksendamine | 22 | 2,0 |
| Kõhulahtisus | 19 | 2,3 |
| Kõhuvalu\* | Sage | 11 | 0,3 |
| Hemorroidid | 9,3 | 0,7 |
| **Maksa ja sapiteede häired** |
| Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine | Väga sage | 26 | 4,3 |
| Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine | 23 | 0,7 |
| Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine | Sage | 10 | 0,3 |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** |
| Lööve\* | Väga sage | 83 | 14 |
| Küünte kahjustused\* | 53 | 4,3 |
| Kuiv nahk\* | 16 | 0 |
| Kihelus | 10 | 0 |
| **Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused** |
| Lihasevalu | Sage | 5,0 | 0,7 |
| **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid** |
| Kurnatus\* | Väga sage | 43 | 4,7 |
| Turse\* | 40 | 1,3 |
| Püreksia | 14 | 0 |
| **Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused** |
| Infusiooniga seotud reaktsioon | Väga sage | 51 | 3,0 |
| \* Rühmitatud terminid |

Ohutusprofiili kokkuvõte

Amivantamabi ja lasertiniibi kombinatsiooni andmekogus (N = 421) olid kõige sagedamad mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed lööve (89%), küünte kahjustus (71%), infusiooniga seotud reaktsioonid (63%), hüpoalbumineemia (48%), maksatoksilisus (47%), turse (47%), stomatiit (43%), venoosne trombemboolia (37%), paresteesia (lasertiniib) (34%), väsimus (32%), kõhulahtisus (29%), kõhukinnisus (29%), kuiv nahk (26%), kihelus (24%), vähenenud söögiisu (24%), hüpokaltseemia (21%), iiveldus (21%) ja teised silma kahjustused (21%). Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed olid venoosne trombemboolia (11%), pneumoonia (4,0%), lööve (3,1%), ILD/pneumoniit (2,9%), maksatoksilisus (2,4%), COVID‑19 (2,4%) ning IRR ja pleura efusioon (2,1%). Kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi Rybrevantiga kakskümmend kolm protsenti patsientidest. Kõige sagedamad Rybrevantiga ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid lööve (5,5%), infusiooniga seotud reaktsioonid (4,5%), küünte kahjustus (3,6%), ILD (2,9%) ja VTE (2,9%).

Tabelis 9 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid amivantamabi ja lasertiniibi kombinatsiooni saanud patsientidel.

Andmed kajastavad amivantamabi ja lasertiniibi kombinatsiooni ekspositsiooni 421‑l lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk‑kopsuvähiga patsiendil. Patsientidele manustati amivantamabi annust 1050 mg (< 80 kg patsiendid) või 1400 mg (≥ 80 kg patsiendid) üks kord nädalas 4 nädala jooksul, seejärel iga 2 nädala järel. Amivantamabi ja lasertiniibi kombinatsiooni rühmas oli uuringuravi ekspositsiooni mediaan 18,5 kuud (vahemik: 0,2…31,4 kuud).

Kliiniliste uuringute jooksul esinenud kõrvaltoimed on allpool loetletud esinemissageduste kategooriate järgi. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

|  |
| --- |
| **Tabel 9. Amivantamabi kõrvaltoimed patsientidel, kes saavad amivantamabi kombinatsioonis lasertiniibiga** |
| **Organsüsteemi klass**Kõrvaltoime | **Esinemissageduse kategooria** | **Kõik raskusastmed (%)** | **3. kuni 4. raskusaste (%)** |
| **Ainevahetus‑ ja toitumishäired** |
| Hüpoalbumineemia\* | Väga sage | 48 | 5 |
| Vähenenud söögiisu | 24 | 1,0 |
| Hüpokaltseemia | 21 | 2,1 |
| Hüpokaleemia | 14 | 3,1 |
| Hüpomagneseemia | Sage | 5,0 | 0 |
| **Närvisüsteemi häired** |
| Paresteesia\*‡ | Väga sage | 34 | 1,7 |
| Pearinglus\* | 13 | 0 |
| **Vaskulaarsed häired** |
| Venoosne trombemboolia\* | Väga sage | 37 | 11 |
| **Silma kahjustused** |
| Teised silma kahjustused\* | Väga sage | 21 | 0,5 |
| Nägemiskahjustus\* | Sage | 4,5 | 0 |
| Keratiit | 2,6 | 0,5 |
| Ripsmete kasvamine\* | 1,9 | 0 |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired** |
| Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit\* | Sage | 3,1 | 1,2 |
| **Seedetrakti häired** |
| Stomatiit\* | Väga sage | 43 | 2,4 |
| Kõhulahtisus | 29 | 2,1 |
| Kõhukinnisus | 29 | 0 |
| Iiveldus | 21 | 1,2 |
| Oksendamine | 12 | 0,5 |
| Kõhuvalu\* | 11 | 0 |
| Hemorroidid | Sage | 10 | 0,2 |
| **Maksa ja sapiteede häired** |
| Maksatoksilisus† | Väga sage | 47 | 9 |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** |
| Lööve\* | Väga sage | 89 | 27 |
| Küünte kahjustus\* | 71 | 11 |
| Kuiv nahk\* | 26 | 1,0 |
| Kihelus | 24 | 0,5 |
| Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom | Sage | 6 | 0,2 |
| Urtikaaria | 1,2 | 0 |
| **Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused** |
| Lihasspasmid | Väga sage | 17 | 0,5 |
| Lihasevalu | 13 | 0,7 |
| **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid** |
| Turse\* | Väga sage | 47 | 2,9 |
| Väsimus\* | 32 | 3,8 |
| Püreksia | 12 | 0 |
| **Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused** |
| Infusiooniga seotud reaktsioon | Väga sage | 63 | 6 |
| \* Koondmõisted‡ Kõrvaltoimena hinnatud ainult lasertiniibi puhul.† Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid ALATi aktiivsuse suurenemine (36%), ASATi aktiivsuse suurenemine (29%) ja vere alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine (12%). |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Infusiooniga seotud reaktsioonid*

Amivantamabi monoteraapiaga ravitud patsientidel esines infusiooniga seotud reaktsioone 67%‑l patsientidest. Üheksakümmend kaheksa protsenti IRRidest olid 1…2. astme reaktsioonid. Üheksakümmend üheksa protsenti IRRidest esines esimese infusiooni ajal, avaldumiseni kuluva aja mediaaniga 60 minutit ning enamik tekib 2 tunni jooksul pärast infusiooni alustamist. Kõige sagedamate nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad külmavärinad, düspnoe, iiveldus, õhetus, ebamugavustunne rinnus ja oksendamine (vt lõik 4.4).

Amivantamabi kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga saanud patsientidel esines infusiooniga seotud reaktsioone 50%‑l patsientidest. Enam kui 94% IRRidest olid 1…2. astme reaktsioonid. Enamik IRRidest esines esimese infusiooni ajal, avaldumiseni kulunud aja mediaaniga 60 minutit (vahemik 0…7 tundi), ning enamik tekkis 2 tunni jooksul pärast infusiooni alustamist. Aeg-ajalt võib amivantamabiga ravi taasalustamisel pärast pikaajalisi annusekatkestusi kestusega üle 6 nädala tekkida IRR.

Amivantamabi ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines infusiooniga seotud reaktsioone 63%‑l patsientidest. Üheksakümmend neli protsenti IRRidest olid 1. kuni 2. astme reaktsioonid. Enamik IRRidest esines esimese infusiooni ajal, avaldumiseni kulunud aja mediaaniga 1 tund, ning enamik tekkis 2 tunni jooksul pärast infusiooni alustamist. Kõige sagedamad nähud ja sümptomid on külmavärinad, düspnoe, iiveldus, õhetus, ebamugavustunne rinnus ja oksendamine (vt lõik 4.4).

Aeg-ajalt võib amivantamabiga ravi taasalustamisel pärast pikaajalisi katkestusi annustamises kestusega üle 6 nädala tekkida IRR.

*Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Interstitsiaalsest kopsuhaigusest või ILD‑laadsetest kõrvaltoimetest on teatatud nii amivantamabi kui ka teiste EGFRi inhibiitorite kasutamisel. Interstitsiaalsest kopsuhaigusest või pneumoniidist teatati 2,6%‑l patsientidest, kes said amivantamabi monoteraapiat, 2,3%‑l patsientidest, kes said ravi amivantamabiga kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga, ning 3,1%‑l patsientidest, kes said ravi amivantamabiga kombinatsioonis lasertiniibiga, kaasa arvatud 1 (0,2%) surmajuht. Kliinilisest uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis ILD, ravimindutseeritud ILD, kortikosteroidravi vajav kiirituspneumoniit või mis tahes tõendeid kliiniliselt aktiivsest ILDst (vt lõik 4.4).

*Venoosse trombemboolia (VTE) juhud samaaegsel kasutamisel lasertiniibiga*

Rybrevanti kasutamisel kombinatsioonis lasertiniibiga teatati venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest (sh süvaveenitromboos (DVT) ja pulmonaalne emboolia (PE)) 37%‑l patsiendil 421‑st, kes said Rybrevanti kombinatsioonis lasertiniibiga. Enamus olid 1. või 2. raskusastme juhud, 3. ja 4. raskusastme juhtusid esines 11%‑l Rybrevanti ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidest ning surmajuhte esines 0,5%‑l Rybrevanti ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidest. Teave profülaktiliste antikoagulantide ja VTE juhtude ravi kohta: vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Rybrevanti ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel oli aja mediaan esimese VTE juhuni 84 päeva. VTE juhtude tõttu lõpetati ravi Rybrevantiga 2,9%‑l patsientidest.

*Naha ja küünte reaktsioonid*

Lööve (sh akneformne dermatiit), kihelus ja kuiv nahk esinesid 76%‑l ainult amivantamabiga ravitud patsientidest. Enamik juhtudest olid 1. või 2. raskusastmega, 3. astme lööbereaktsioone esines 3%‑l patsientidest. Löövet, mille tõttu oli vajalik katkestada ravi amivantamabiga, esines 0,3%‑l patsientidest. Lööve tekkis tavaliselt esimese 4 ravinädala jooksul, avaldumiseni kulunud aja mediaaniga 14 päeva. Amivantamabiga ravitud patsientidel esines küünte kahjustust. Enamik juhtudest olid 1. või 2. raskusastmega, 3. astme küünte kahjustust esines 1,8%‑l patsientidest.

Lööve (sh akneformne dermatiit) esines 83%‑l amivantamabiga kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga ravitud patsientidest. Enamik juhtudest olid 1. või 2. raskusastmega, 3. astme lööbereaktsioone esines 14%‑l patsientidest. Löövet, mille tõttu oli vajalik katkestada ravi amivantamabiga, esines 2,3%‑l patsientidest. Lööve tekkis tavaliselt esimese 4 ravinädala jooksul, avaldumiseni kulunud aja mediaaniga 14 päeva. Amivantamabiga kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga ravitud patsientidel esines küünte kahjustust. Enamik juhtudest olid 1. või 2. raskusastmega, 3. astme küünte kahjustust esines 4,3%‑l patsientidest (vt lõik 4.4).

Lööve (kaasa arvatud aknelaadne dermatiit) esines 89%‑l amivantamabi ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidest. Enamik juhtudest olid 1. või 2. raskusastmega, 3. astme lööbereaktsioone esines 27%‑l patsientidest. Löövet, mille tõttu oli vajalik katkestada ravi amivantamabiga, esines 5,5%‑l patsientidest. Lööve arenes tavaliselt esimese 4 ravinädala kestel, aja mediaan lööbe ilmnemiseni oli 14 päeva. Amivantamabi ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines küünte kahjustust. Enamus olid 1. või 2. raskusastme juhud, 3. raskusastme küünte kahjustusi esines 11%‑l patsientidest (vt lõik 4.4).

*Silma kahjustused*

Silma kahjustusi, sh keratiiti (0,5%) esines 9%‑l ainult amivantamabiga ravitud patsientidest. Teiste teatatud kõrvaltoimete hulka kuulusid silmaripsmete kasvamine, nägemishäired ja teised silma kahjustused. Kõik kõrvaltoimed olid 1…2. astme raskusega.

Silma kahjustusi, sh keratiiti (0,3%) esines 11%‑l amivantamabiga kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga ravitud patsientidest. Teiste teatatud kõrvaltoimete hulka kuulusid silmaripsmete kasvamine, nägemishäired, uveiit ja teised silma kahjustused. Kõik kõrvaltoimed olid 1…2. raskusastmega (vt lõik 4.4).

Amivantamabi ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines silma kahjustusi, sh keratiiti (2,6%). Teiste teatatud kõrvaltoimete hulka kuulusid ripsmete kasvamine, nägemiskahjustus ja teised silma kahjustused. Enamus olid 1. või 2. raskusastme juhud (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

*Eakad*

Amivantamabi kasutamise kohta 75‑aastastel ja vanematel patsientidel on olemas piiratud kliinilised andmed (vt lõik 5.1). ≥ 65‑aastastel patsientidel ei täheldatud < 65‑aastaste patsientidega võrreldes üldisi erinevusi ravimi ohutuses.

Immunogeensus

Sarnaselt kõigi ravivalkudega on võimalik immunogeensuse teke. Amivantamabiga ravitud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsientide kliinilistes uuringutes tuvastati 4 osalejal 1862‑st (0,2%), kes said ravi Rybrevantiga ja keda hinnati ravimivastaste antikehade (*anti‑drug antibodies*, ADA) suhtes, ravitekkesed amivantamabivastased antikehad. Puudusid tõendid amivantamabivastastest antikehadest tingitud muutuste kohta farmakokineetikas, efektiivsuses või ohutusprofiilis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes, milles patsientidele manustati intravenoosselt kuni 2100 mg annuseid, ei tehtud kindlaks maksimaalset talutavat annust. Amivantamabi üleannustamisel puudub teadaolev spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb lõpetada ravi Rybrevantiga, patsienti tuleb jälgida mis tahes kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ja alustada otsekohe sobivat üldist toetavat ravi, kuni kliiniline toksilisus on vähenenud või lahenenud.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: monoklonaalsed antikehad ja konjugeeritud antikehad, ATC-kood: L01FX18.

Toimemehhanism

Amivantamab on väikese fukoosisisaldusega, täielikult humaniseeritud IgG1‑põhine EGFR/MET‑bispetsiifiline antikeha, mille immuunrakke suunav aktiivsus on sihitud EGFRi mutatsioone, nagu 19. eksoni deletsioonid, 21. eksoni L858R asendus ja 20. eksoni insertsioonmutatsioonid, aktiveerivatele kasvajatele. Amivantamab seondub EGFRi ja METi ekstratsellulaarsete domeenidega.

Amivantamab häirib EGFRi ja METi signaaliülekande funktsioone sel teel, et blokeerib ligandi seondumist ja võimendab EGFRi ja METi degradeerimist, ennetades seeläbi kasvaja kasvamist ja progressiooni. Samuti võimaldab EGFRi ja METi olemasolu kasvajarakkude pinnal muuta need rakud destruktsiooni eesmärgiks immuunefektorrakkudele, nagu loomulikud tapjarakud ja makrofaagid vastavalt antikehasõltuva rakulise tsütotoksilisuse (ADCC, *antibody‑dependent cellular cytotoxicity*) ja trogotsütoosi mehhanismide kaudu.

Farmakodünaamilised toimed

*Albumiin*

Amivantamab vähendas seerumis albumiini kontsentratsiooni, mis on METi inhibeerimise farmakodünaamiline toime. See avaldus tüüpiliselt esimese 8 nädala jooksul (vt lõik 4.8); seejärel stabiliseerus albumiinikontsentratsioon kogu ülejäänud amivantamabi ravi ajaks.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Varem ravimata mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC) EGFRi deletsioonidega 19. eksonis või L858R asendusmutatsioonidega 21. eksonis (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) on randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga mitmekeskuseline III faasi uuring, milles hinnati Rybrevanti ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis lasertiniibiga võrreldes osimertiniibi monoteraapiaga esimese rea ravina EGFRi mutatsioonidega lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk‑kopsuvähiga patsientidel, kelle haigus ei allunud kuratiivsele ravile. Patsientide proovimaterjalis pidi leiduma üks kahest levinud EGFRi mutatsioonist (19. eksoni deletsioon või 21. eksoni L858R asendusmutatsioon), mis tehti kindlaks kohalikul testimisel. Kõigi patsientide kasvajakoe (94%) ja/või plasma (6%) proove analüüsiti kohalikul tasemel, et tuvastada EGFRi 19. eksoni deletsiooni ja/või 21. eksoni L858R asendusmutatsiooni staatus, kasutades polümeraasahelreaktsiooni (p*olymerase chain reaction*, PCR) 65%‑l ja järgmise põlvkonna sekveneerimist (*next generation sequencing*, NGS) 35%‑l patsientidest.

Kokku 1074 patsienti randomiseeriti (2 : 2 : 1) saama Rybrevanti kombinatsioonis lasertiniibiga, osimertiniibi monoteraapiat või lasertiniibi monoteraapiat kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Rybrevanti manustati intravenoosselt 1050 mg (patsientidele kehakaaluga < 80 kg) või 1400 mg (patsientidele kehakaaluga ≥ 80 kg) üks kord nädalas 4 nädala jooksul ning seejärel iga 2 nädala järel alates 5. nädalast. Lasertiniibi manustati suukaudselt 240 mg üks kord ööpäevas. Osimertiniibi manustati suukaudselt annuses 80 mg üks kord ööpäevas. Randomiseerimine stratifitseeriti EGFRi mutatsiooni tüübi (19. eksoni deletsioon või 21. eksoni L858R), rassi (asiaat või mitte‑asiaat) ning peaaju metastaaside anamneesi (jah või ei) järgi.

Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid ravirühmade vahel tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 63 (vahemik: 25…88) aastat, sh 45% patsientidest olid ≥ 65‑aastased; 62% olid naised ning 59% asiaadid ja 38% europiidsest rassist. Ravieelne Ida Onkoloogia Koostöögrupi (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime staatus oli 0 (34%) või 1 (66%); 69% ei olnud kunagi suitsetanud; 41%‑l olid eelnevalt peaaju metastaasid; 90%‑l oli esmase diagnoosi saamise ajal IV staadiumi vähk. Mis puutub EGFRi mutatsiooni staatust, siis 60%‑l olid 19. eksoni deletsioonid ja 40%‑l 21. eksoni L858R asendusmutatsioonid.

Rybrevanti ja lasertiniibi kombinatsiooni puhul näidati progressioonivaba elulemuse (*progression‑free survival*, PFS) statistiliselt olulist paranemist BICR‑i hinnangul.

Ajakohastatud OSi riskitiheduste suhe (HR) järeljälgimisperioodi mediaaniga ligikaudu 31 kuud oli 0,77; (95% CI: 0,61; 0,96; p = 0,0185). See ei olnud statistiliselt oluline võrdluses kahepoolse olulisuse tasemega 0,00001.

|  |
| --- |
| **Tabel 10. Efektiivsustulemused uuringus MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant + lasertiniib****(N = 429)** | **Osimertiniib****(N = 429)** |
| **Progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS)a** |
| Juhtude arv | 192 (45%)  | 252 (59%) |
| Mediaan, kuud (95% CI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| Riskitiheduste suhe (95% CI); p‑väärtus | 0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002 |
| **Üldine elulemus (*overall survival*, OS)** |
| Juhtude arv | 142 (33%) | 177 (41%) |
| Mediaan, kuud (95% CI) | NE (NE; NE) | 37,3 (32,5; NE) |
| Riskitiheduste suhe (95% CI); p‑väärtusb  | 0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185 |
| **Objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR)a,c**  |
| ORR % (95% CI) | 80% (76%; 84%) | 77% (72%; 81%) |
| **Ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR)a,c** |
| Mediaan, kuud (95% CI) | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = pimendatud sõltumatu tsentraalne hindamiskomisjon (*blinded independent central review*); CI = usaldusintervall; NE = ei ole hinnatav (*not estimable*)PFSi tulemuste andmete lõppkuupäev on 11. august 2023 järeljälgimisperioodi mediaaniga 22,0 kuud. OSi, DORi ja ORRi tulemuste andmete lõppkuupäev on 13. mai 2024 järeljälgimisperioodi mediaaniga 31,3 kuud.a BICR RECIST v1.1 alusel.b p‑väärtus võrreldes kahepoolse olulisuse tasemega 0,00001. Seega ei ole OSi tulemused viimase vaheanalüüsi seisuga statistiliselt olulised.c Kinnitatud ravivastusega patsientide alusel. |

**Joonis 1. PFSi Kaplani‑Meieri kõver eelnevalt ravimata NSCLCga patsientidel BICR hinnangu alusel**



**Joonis 2. OSi Kaplani‑Meieri kõver eelnevalt ravimata NSCLCga patsientidel**



Uuringu MARIPOSA eelnevalt määratletud tulemusnäitajad olid intrakraniaalne ORR ja DOR BICR hinnangu alusel. Ravieelsete intrakraniaalsete kolletega patsientide alamrühmas näidati Rybrevanti ja lasertiniibi kombinatsiooni puhul kontrollrühmaga sarnast intrakraniaalset ORRi. Kõigile uuringus MARIPOSA osalenud patsientidele tehti vastavalt protokollile järjestikusi peaaju MRI uuringuid intrakraniaalse ravivastuse ja kestuse hindamiseks. Tulemused on kokku võetud tabelis 11.

|  |
| --- |
| **Tabel 11. Intrakraniaalne ORR ja DOR BICRi hinnangu alusel ravieelsete intrakraniaalsete kolletega isikutel - MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant + lasertiniib****(N = 180)** | **Osimertiniib****(N = 186)** |
| **Intrakraniaalse kasvaja ravivastuse hindamine** |
| Intrakraniaalne ORR (CR+PR), % (95% CI) | 77%(70%; 83%) | 77%(70%; 82%) |
| Täielik ravivastus | 63% | 59% |
| **Intrakraniaalne DOR** |
| Ravivastusega patsientide arv | 139 | 144 |
| Mediaan, kuud (95% CI) | NE (21,4; NE) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| CI = usaldusintervallNE = ei ole hinnatavIntrakraniaalse ORRi ja DORi tulemuste andmete lõppkuupäev on 13. mai 2024 järeljälgimisperioodiga 31,3 kuud. |

*Varem ravitud mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC) EGFRi 19. eksoni deletsioonidega või 21. eksoni L858R asendusmutatsioonidega (MARIPOSA‑2)*

MARIPOSA‑2 on randomiseeritud (2 : 2 : 1) avatud mitmekeskuseline III faasi uuring patsientidel, kellel on lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline NSCLC koos EGFRi 19. eksoni deletsioonidega või 21. eksoni L858R asendusmutatsioonidega (mutatsiooni testimine võidi teha lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse diagnoosimise ajal või pärast seda. Kui EGFR mutatsiooni staatus oli eelnevalt kindlaks tehtud, ei olnud uuringusse sisenemise ajal vaja analüüsi korrata) pärast eelneva kolmanda põlvkonna EGFRi türosiinkinaasi inhibiitorit (TKI) sisaldava ravi ebaõnnestumist. Uuringus randomiseeriti kokku 657 patsienti, kellest 263 said karboplatiini ja pemetrekseedi (CP) ning 131 said Rybrevanti kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga (Rybrevant‑CP)*.* Lisaks randomiseeriti eraldi uuringuharus veel 263 patsienti saama Rybrevanti kombinatsioonis lasertiniibi, karboplatiini ja pemetrekseediga. Rybrevanti manustati intravenoosselt annuses 1400 mg (< 80 kg patsientidele) või 1750 mg (≥ 80 kg patsientidele) üks kord nädalas 4 nädala jooksul, seejärel iga 3 nädala järel annuses 1750 mg (< 80 kg patsientidele) või 2100 mg (≥ 80 kg patsientidele), alustades 7. nädalal, kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Karboplatiini manustati intravenoosselt vastavalt kontsentratsiooni‑aja kõverale 5 mg/ml minutis (AUC 5) üks kord iga 3 nädala järel, kuni 12 nädala jooksul. Pemetrekseedi manustati imtravenoosselt annuses 500 mg/m2 üks kord iga 3 nädala järel kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuseni.

Patsiendid stratifitseeriti osimertiniibi ravirea (esimese või teise rea ravi), varasemate peaaju metastaaside (jah või ei) ja Aasia rassi (jah või ei) alusel.

Rybrevant‑CP harusse või CP harusse randomiseeritud 394 patsiendi vanuse mediaan oli 62 (vahemik: 31…85) aastat, sh 38% patsientidest olid vanuses ≥ 65 aastat; 60% olid naised; 48% olid Aasia päritolu ja 46% europiidsest rassist. Ravieelne Ida Onkoloogia koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime staatus oli 0 (40%) või 1 (60%); 66% ei olnud kunagi suitsetanud; 45%‑l olid anamneesis peaaju metastaasid ning 92%‑l oli haiguse esmasel diagnoosimisel IV staadiumi vähk.

Rybrevantil kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga näidati statistiliselt olulist progressioonivaba elulemuse (*progression‑free survival*, PFS) paranemist võrreldes karboplatiini ja pemetrekseediga, HR väärtusega 0,48 (95% CI: 0,36; 0,64; p < 0,0001). OSi teise vaheanalüüsi ajal mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 18,6 kuud Rybrevant‑CP harus ja ligikaudu 17,8 kuud CP harus oli OSi HR 0,73 (95% CI: 0,54; 0,99; p = 0,0386). See ei olnud statistiliselt oluline (tehtud eelnevalt määratletud olulisuse tasemel 0,0142).

Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 12.

|  |
| --- |
| **Tabel 12. Efektiivsustulemused uuringus MARIPOSA‑2** |
|  | **Rybrevant+****karboplatiin+****pemetrekseed****(N = 131)** | **karboplatiin+****pemetrekseed****(N = 263)** |
| **Progressioonivaba elulemus (PFS)a** |
| Juhtude arv (%) | 74 (57) | 171 (65) |
| Mediaan, kuudes (95% CI) | 6,3 (5,6; 8,4) | 4,2 (4,0; 4,4) |
| HR (95% CI); p‑väärtus | 0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001 |
| **Üldine elulemus (OS)** |
| Juhtude arv (%) | 65 (50) | 143 (54) |
| Mediaan, kuudes (95% CI) | 17,7 (16,0; 22,4) | 15,3 (13,7; 16,8) |
| HR (95% CI); p‑väärtusb | 0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386 |
| **Objektiivne ravivastuse määra** |
| ORR, % (95% CI) | 64% (55%; 72%) | 36% (30%; 42%) |
| Šansside suhe (95% CI); p‑väärtus | 3,10 (2,00; 4,80); p<0,0001 |
| **Ravivastuse kestus (DOR)a** |
| Mediaan (95% CI), kuudes | 6,90 (5,52; NE) | 5,55 (4,17; 9,56) |
| Patsiente, kellel DOR ≥ 6 kuud | 31,9% | 20,0% |
| CI = usaldusintervallNE = ei ole hinnatavPFSi, DORi ja ORRi tulemuste andmekogumise lõppkuupäev on 10. juuli 2023, kui viidi läbi hüpoteesi testimine ja nende tulemusnäitajate lõplik analüüs. OSi tulemuste andmekogumise lõppkuupäev oli 26. aprill 2024, kui toimus OSi teine vaheanalüüs.a BICRi poolt hinnatudb p-väärtust on võrreldud 2‑poolse olulisuse tasemega 0,0142. Seega ei ole OS-i tulemused alates teisest vaheanalüüsist olulised.  |

**Joonis 3. PFSi Kaplani‑Meieri kõver varem ravitud NSCLCga patsientidel BICR hinnangu alusel**



PFSi paremus Rybrevant‑CP harus võrreldes CP haruga oli ühtlane kõigi analüüsitud eelnevalt määratletud alamrühmade lõikes, sh rahvus, vanus, sugu, suitsetamise anamnees ja KNS metastaaside staatus uuringusse kaasamise hetkel.

**Joonis 4. OSi Kaplani‑Meieri kõver varem ravitud NSCLCga patsientidel**



*Intrakraniaalsete metastaaside efektiivsusandmed*

Asümptomaatiliste või varem ravitud ja stabiilsete intrakraniaalsete metastaasidega patsiendid sobisid randomiseerimiseks uuringus MARIPOSA‑2. Ravi Rybrevant‑CP‑ga seostati intrakraniaalse ORRi arvulise suurenemisega (23,3% Rybrevant‑CP harus ja 16,7% CP harus, šansside suhe 1,52; 95% CI (0,51; 4,50) ja intrakraniaalne DOR (13,3 kuud; 95% CI (1,4; NE) Rybrevant‑CP harus, võrreldes 2,2 kuuga, 95% CI (1,4; NE) CP harus). Rybrevant‑CP haru jälgimisperioodi mediaan oli ligikaudu 18,6 kuud.

*Varem ravimata mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC) insertsioonmutatsioonidega 20. eksonis (PAPILLON)*

PAPILLON on randomiseeritud avatud mitmekeskuseline III faasi uuring, milles võrreldakse ravi Rybrevantiga kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga ning ainult kemoteraapiat (karboplatiin ja pemetrekseed) varem ravimata patsientidel, kellel on lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline NSCLC koos EGFRi aktiveerivate 20. eksoni insertsioonmutatsioonidega. Kõigilt 308‑lt patsiendilt saadud kasvajakoe (92,2%) ja/või plasma (7,8%) näidiseid analüüsiti lokaalselt, et tuvastada insertsioonmutatsioonide staatus EGFRi 20. eksonis, kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimist (*next generation sequencing*, NGS) 55,5%‑l patsientidest ja/või polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) 44,5%‑l patsientidest. Viidi läbi ka tsentraalne analüüsimine, milleks kasutati AmoyDx® LC10 koetesti, Thermo Fisher Oncomine Dx Target testi ning Guardant 360® CDx plasmatesti.

Sõeluuringu ajal peaaju metastaasidega patsiendid sobisid uuringusse kaasamiseks, kui olid saanud lõplikku ravi, olid kliiniliselt stabiilsed, asümptomaatilised ning lõpetanud ravi kortikosteroididega vähemalt 2 nädalat enne randomiseerimist.

Rybrevanti manustati intravenoosselt annustes 1400 mg (< 80 kg patsiendid) või 1750 mg (≥ 80 kg patsiendid) üks kord nädalas 4 nädala jooksul, seejärel iga 3 nädala järel annuses 1750 mg (< 80 kg patsiendid) või 2100 mg (≥ 80 kg patsiendid) alates 7. nädalast kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Karboplatiini manustati intravenoosselt annuses, mis vastas kontsentratsiooni-aja kõvera alusele pindalale 5 mg/ml minutis (AUC 5) üks kord iga 3 nädala järel, kokku kuni 12 nädalat. Pemetrekseedi manustati intravenoosselt annuses 500 mg/m2 üks kord iga 3 nädala järel kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Randomiseerimine kihitati vastavalt ECOG sooritusvõime staatusele (0 või 1) ja varasematele ajumetastaasidele (jah või ei). Karboplatiini ja pemetrekseedi harudesse randomiseeritud patsientidel, kellel leidis kinnitust haiguse progressioon, lubati üle minna Rybrevanti monoteraapiale.

Kokku 308 isikut randomiseeriti (1 : 1) saama kas Rybrevanti kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga (N = 153) või karboplatiini ja pemetrekseedi (N = 155). Vanuse mediaan oli 62 (vahemik: 27 kuni 92) aastat, 39% isikutest vanuses ≥ 65 aastat; 58% olid naised; ning 61% olid Aasia päritolu ja 36% europiidsest rassist. Ravieelne ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime staatus oli 0 (35%) või 1 (64%); 58% ei olnud kunagi suitsetanud; 23%‑l olid anamneesis ajumetastaasid ja 84%‑l oli esmadiagnoosis IV staadiumi vähk.

Esmane tulemusnäitaja uuringus PAPILLON oli PFS BICR hinnangu alusel. Jälgimisperioodi mediaan oli 14,9 kuud (vahemik: 0,3…27,0).

Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 13.

|  |
| --- |
| **Tabel 13. Efektiivsustulemused uuringus PAPILLON** |
|  | **Rybrevant +****karboplatiin+****pemetrekseed****(N = 153)** | **karboplatiin+****pemetrekseed****(N = 155)** |
| **Progressioonivaba elulemus (PFS) a** |
| Juhtude arv  | 84 (55%) | 132 (85%) |
| Mediaan, kuudes (95% CI) | 11,4 (9,8; 13,7) | 6,7 (5,6; 7,3) |
| HR (95% CI); p‑väärtus | 0,395 (0,29; 0,52); p < 0,0001 |
| **Objektiivne ravivastuse määra, b** |
| ORR, % (95% CI) | 73% (65%; 80%) | 47% (39%; 56%) |
| Šansside suhe (95% CI); p‑väärtus | 3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001 |
| Täielik ravivastus | 3,9% | 0,7% |
| Osaline ravivastus | 69% | 47% |
| **Üldine elulemus (OS)c** |
| Juhtude arv  | 40 | 52 |
| OSi mediaan, kuud (95% CI) | NE (28,3; NE) | 28,6 (24,4; NE) |
| HR (95% CI); p‑väärtus | 0,756 (0,50; 1,14); p = 0,1825 |
| CI = usaldusintervallNE = ei ole hinnatava Sõltumatu keskne pimehindamine RECIST v1.1 aluselb Põhineb Kaplani‑Meieri hinnangufunktsioonil.c Põhineb ajakohastatud OSi andmetel jälgimisperioodi mediaaniga 20,9 kuud. OSi analüüs ei olnud kohandatud ülemineku võimalike segavate tegurite suhtes (78 [50,3%] patsienti karboplatiini + pemetrekseedi harus, kes said järgnevalt Rybrevanti monoteraapiat). |

**Joonis 5. PFSi Kaplani-Meieri kõver varem ravimata NSCLCga patsientidel BICR hinnangu alusel**



PFSi eelis Rybrevanti puhul kombinatsioonis karboplatiini ja pemetrekseediga võrreldes karboplatiini ja pemetrekseediga oli ühtlane kõigis eelnevalt määratletud alarühmades: ajumetastaasid uuringusse kaasamisel (jah või ei), vanus (< 65 või ≥ 65), sugu (mees või naine), rass (Aasia või mitte‑Aasia), kehakaal (< 80 kg või ≥ 80 kg), ECOG sooritusvõime staatus (0 või 1) ning suitsetamine anamneesis (jah või ei).

**Joonis 6. OSi Kaplani-Meieri kõver varem ravimata NSCLCga patsientidel BICR hinnangu alusel**



Elulemuse protsent

Ohustatute arv

Kuud

*Varem ravitud mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC) insertsioonmutatsioonidega 20. eksonis (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS on mitmekeskuseline avatud paljude kohortidega uuring, mis viidi läbi Rybrevanti ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLCga patsientidel. Efektiivsust hinnati 114‑l lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLCga patsiendil, kellel esinesid insertsioonmutatsioonid EGFRi 20. eksonis, kelle haigus oli progresseerunud plaatinapõhise kemoteraapia ajal või järel; jälgimisperioodi kestuse mediaan oli 12,5 kuud. Kõigilt patsientidelt saadud kasvajakoe (93%) ja/või plasma (10%) näidiseid analüüsiti lokaalselt, et tuvastada insertsioonmutatsioonide staatust EGFRi 20. eksonis, kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimist (NGS) 46%‑l patsientidest ja/või polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) 41%‑l patsientidest; 4% patsientide puhul ei ole analüüsimeetodit täpsustatud. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel olid ravimata peaaju metastaasid või anamneesis ILD, mille tõttu oli vajalik pikaajaline ravi kortikosteroidide või teiste immunosupressiivsete ainetega viimase 2 aasta jooksul. Rybrevanti manustati intravenoosselt annuses 1050 mg patsientidele kehakaaluga < 80 kg või 1400 mg patsientidele kehakaaluga ≥ 80 kg, esmalt üks kord nädalas 4 nädala jooksul, seejärel iga 2 nädala järel, alustades 5. nädalast, ning ravi jätkati kuni kliinilise kasu kadumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud üldine ravivastuse määr (ORR, *overall response rate*), mida määratleti kui kinnitatud täielikku ravivastust (*complete response*, CR) või osalist ravivastust (*partial response*, PR), põhinedes RECIST 1.1 versioonil. Lisaks hinnati esmast tulemusnäitajat sõltumatul kesksel pimehindamisel (BICR). Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulus ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR).

Vanuse mediaan oli 62 (vahemik: 36…84) aastat, seejuures 41% patsientidest olid ≥ 65‑aastased; 61% olid naised; 52% olid asiaadid ja 37% valgest rassist. Eelnenud ravide arvu mediaan oli 2 (vahemik: 1…7 ravi). Ravieelselt oli 29%‑l ida onkoloogiaalase koostöörühma (ECOG) sooritusvõime staatus 0 ning 70%‑l oli ECOG sooritusvõime staatus 1; 57% ei olnud kunagi suitsetanud; 100%‑l oli IV staadiumi vähk ning 25% olid varem saanud aju metastaaside ravi. 20. eksoni insertsioone täheldati 8 erinevas jäägis; kõige tavalisemad jäägid olid A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) ja N771 (11%).

Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 14.

|  |
| --- |
| **Tabel 14. Efektiivsustulemused uuringus CHRYSALIS** |
|  | **Uurija hinnang****(N = 114)** |
| **Üldine ravivastuse määra, b** (95% CI) | 37% (28%; 46%) |
| Täielik ravivastus | 0% |
| Osaline ravivastus | 37% |
| **Ravivastuse kestus** |
| Mediaanc (95% CI), kuud | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Patsiendid ravivastuse kestusega ≥ 6 kuud | 64% |
| CI = usaldusintervalla Kinnitatud ravivastusb ORR ja DOR tulemused uurija hinnangul olid kooskõlas BICR esitatud hinnanguga; BICR hinnangu alusel oli ORR 43% (34%; 53%), sh CR määr 3% ja PR määr 40%; DOR mediaan BICR hinnangu alusel oli 10,8 kuud (95% CI: 6,9; 15,0) ning patsiente ravivastuse kestusega ≥ 6 kuud oli BICR hinnangu alusel 55%.c Kaplani‑Meieri hinnangufunktsiooni põhjal. |

Kasvajavastast toimet täheldati uuritud mutatsiooni alamtüüpide lõikes.

Eakad

≥ 65‑aastastel patsientidel ei täheldatud < 65‑aastaste patsientidega võrreldes üldisi erinevusi ravimi efektiivsuses.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rybrevantiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta mitteväikerakk-kopsuvähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Rybrevanti monoteraapia andmetel suureneb amivantamabi kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC1 nädal) proportsionaalselt annusevahemikus 350…1750 mg.

Populatsiooni farmakokineetilise mudeli simulatsioonide põhjal oli AUC1 nädal pärast viiendat annust 2‑nädalase annustamisskeemi puhul ligikaudu 2,8 korda suurem ja pärast neljandat annust 3‑nädalase annustamisskeemi puhul ligikaudu 2,6 korda suurem. Amivantamabi tasakaaluseisundi kontsentratsioon saavutati 13. nädalaks nii 3‑nädalase kui ka 2‑nädalase annustamisskeemi puhul ja süsteemne akumulatsioon oli 1,9‑kordne.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi individuaalsete amivantamabi farmakokineetiliste näitajate hinnangute põhjal on üldise jaotusruumala geomeetriline keskmine (CV%) pärast Rybrevanti soovitatava annuse manustamist 5,12 (27,8%) liitrit.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi individuaalsete amivantamabi farmakokineetiliste näitajate hinnangute põhjal on lineaarse kliirensi (CL) geomeetriline keskmine (CV%) ja lineaarse kliirensiga seotud lõplik poolväärtusaeg vastavalt 0,266 (30,4%) liitrit ööpäevas ja 13,7 (31,9%) päeva.

Patsientide erirühmad

*Eakad*

Vanuse (21…88 aastat) alusel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi amivantamabi farmakokineetikas.

*Neerukahjustus*

Kerge (60 ≤ kreatiniini kliirens [CrCl] < 90 ml/min), mõõduka (29 ≤ CrCl < 60 ml/min) või raske (15 ≤ CrCl < 29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi amivantamabi farmakokineetikas. Raske neerukahjustusega patsientide andmed on piiratud (n = 1), kuid puuduvad tõendid, mis viitaksid vajadusele kohandada neil patsientidel annust. Lõppstaadiumis neeruhaiguse (CrCl < 15 ml/min) mõju amivantamabi farmakokineetikale ei ole teada.

*Maksakahjustus*

Maksafunktsiooni muutused ei mõjuta tõenäoliselt mingil viisil amivantamabi eritumist, sest IgG1‑põhised molekulid nagu amivantamab ei metaboliseeru maksaradade kaudu.

Kergel [(üldbilirubiin ≤ normi ülemine piir (*upper limit normal*, ULN) ja ASAT > ULN) või (ULN < üldbilirubiin ≤ 1,5 × ULN)] või mõõdukal (1,5×ULN < üldbilirubiin ≤ 3×ULN ja mis tahes ASAT) maksakahjustusel ei täheldatud kliiniliselt olulist mõju amivantamabi farmakokineetikale. Mõõduka maksakahjustusega patsientide andmed on piiratud (n = 1), kuid puuduvad tõendid, mis viitaksid vajadusele kohandada neil patsientidel annust. Raske (üldbilirubiin > 3‑kordne ULN) maksakahjustuse mõju amivantamabi farmakokineetikale ei ole teada.

*Lapsed*

Rybrevanti farmakokineetikat lastel ei ole uuritud.

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Tavapärased korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Amivantamabi kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud. Tavapärased genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringud ei kehti üldjuhul bioloogiliste ravimite puhul, sest suured valgud ei ole võimelised difundeeruma rakkudesse ega interakteeruma DNA või kromosomaalse materjaliga.

Reproduktsioonitoksilisus

Ravimi mõju hindamiseks reproduktiivsusele ja loote arengule ei ole loomkatseid teostatud, siiski võib amivantamab toimemehhanismi põhjal põhjustada lootekahjustusi või arenguanomaaliaid. Nagu on kirjeldatud kirjandusallikates, võib embrüofetaalse või ema EGFRi signaaliülekande vähenemine, elimineerimine või häirumine takistada implantatsiooni, põhjustada embrüofetaalset kadu gestatsiooni erinevate staadiumide jooksul (mis on tingitud mõjust platsenta arengule), põhjustada arenguanomaaliaid paljudes organites või ellujäänud loodete enneaegset surma. Sarnaselt oli embrüole letaalne METi või selle ligandi, hepatotsüütide kasvufaktori (*hepatocyte growth factor*, HGF) väljatõrjumine, mis põhjustas raskeid defekte platsenta arengus, ning loodetel esines defektset lihaskoe arengut paljudes organites. Inimese IgG1 läbib teadaolevalt platsentaarbarjääri; seetõttu on võimalik amivantamabi ülekandumine emalt arenevale lootele.

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Dinaatriumedetaat (EDTA)

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

Metioniin

Polüsorbaat 80 (E433)

Sahharoos

Süstevesi

**6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaal

3 aastat

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 10 tunni jooksul temperatuuril 15 °C kuni 25 °C tavapärase valgustusega tubastes tingimustes. Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

7 ml kontsentraati I tüüpi klaasist viaalis, millel on elastomeerkork ja alumiiniumümbris koos eemaldatava kattega. Viaalis on 350 mg amivantamabi. Pakendi suurus 1 viaal.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Valmistage intravenoosne infusioonilahus, järgides aseptika nõudeid, alltoodud viisil:

Ettevalmistamine

* Selgitage välja vajalik annus ja vajaminevate Rybrevanti viaalide arv, lähtudes patsiendi ravieelsest kehakaalust (vt lõik 4.2). Üks viaal sisaldab 350 mg amivantamabi.
* Iga 2 nädala järel annustamisel manustatakse < 80 kg patsientidele 1050 mg ja ≥ 80 kg patsientidele 1400 mg üks kord nädalas, kokku 4 annust; seejärel alates 5. nädalast iga 2 nädala järel.
* Iga 3 nädala järel annustamisel manustatakse < 80 kg patsientidele 1400 mg üks kord nädalas, kokku 4 annust; seejärel alates 7. nädalast 1750 mg iga 3 nädala järel; ning ≥ 80 kg patsientidele manustatakse 1750 mg üks kord nädalas, kokku 4 annust; seejärel alates 7. nädalast 2100 mg iga 3 nädala järel.
* Kontrollige, kas Rybrevanti lahus on värvitu kuni kahvatukollane. Ärge kasutage ravimit, kui täheldate värvimuutust või nähtavaid osakesi.
* Tõmmake 250 ml 5% glükoosilahuse või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse infusioonikotist välja ja seejärel visake minema vastavas koguses lahust, mis on võrdne vajaliku lisatava Rybrevanti kontsentraadi mahuga (iga viaali kohta tuleb infusioonikotist eemaldada 7 ml lahust). Infusioonikott peab olema valmistatud polüvinüülkloriidist (PVC), polüpropüleenist (PP), polüetüleenist (PE) või polüolefiinisegust (PP+PE).
* Tõmmake igast Rybrevanti vajaminevast viaalist välja 7 ml kontsentraaati ning seejärel lisage see infusioonikotti. Igas viaalis on 0,5 ml lisamahtu, et tagada piisav väljatõmmatav maht. Infusioonikotis olev lõplik maht peab olema 250 ml. Kogu viaali allesjäänud osa tuleb hävitada.
* Pöörake kott ettevaatlikult tagurpidi, et lahus seguneks. Ärge loksutage.
* Enne manustamist kontrollige visuaalselt, et lahuses ei oleks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. Ärge kasutage lahust, kui täheldate värvuse muutust või nähtavaid osakesi.

Manustamine

* Manustage lahjendatud lahus intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonisüsteemi, mis on varustatud vooluregulaatoriga ja integreeritud steriilse, mittepürogeense, madala valgusiduvusega polüeetersulfoonist (PES) filtriga (poori suurus 0,22 või 0,2 mikromeetrit). Manustamissüsteemid peavad olema valmistatud kas polüuretaanist (PU), polübutadieenist (PBD), PVCst, PPst või PEst.
* Enne iga Rybrevanti infusiooni alustamist peab filtriga manustamiskomplekti täitma kas 5% glükoosilahusega või 0,9% naatriumkloriidi lahusega.
* Ärge infundeerige Rybrevanti samaaegselt sama intravenoosse süsteemi kaudu koos teiste toimeainetega.
* Lahjendatud lahuse peab manustama 10 tunni jooksul (kaasa arvatud infusioonile kuluv aeg) toatemperatuuril (15 °C kuni 25 °C) ja tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.
* Tulenevalt IRRide esinemissagedusest esimese annuse manustamisel tuleb 1. nädalal ja 2. nädalal infundeerida amivantamabi perifeersesse veeni; tsentraalsesse veeni võib manustada järgnevatel nädalatel, kui IRRide risk on väiksem. Infusioonikiirusi vt lõik 4.2.

Hävitamine

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kogu kasutamata ravimpreparaat, mida ei ole manustatud 10 tunni jooksul, tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgia

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1594/001

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. detsember 2021

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. september 2023

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rybrevant 1600 mg süstelahus

Rybrevant 2240 mg süstelahus

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Rybrevant 1600 mg süstelahus

Üks ml süstelahust sisaldab 160 mg amivantamabi (*amivantamabum*).

Üks 10 ml süstelahuse viaal sisaldab 1600 mg amivantamabi.

Rybrevant 2240 mg süstelahus

Üks ml süstelahust sisaldab 160 mg amivantamabi (*amivantamabum*).

Üks 14 ml süstelahuse viaal sisaldab 2240 mg amivantamabi.

Amivantamab on täielikult humaniseeritud immuunglobuliin G1 (IgG1)‑põhine bispetsiifiline antikeha, mis on suunatud epidermaalse kasvufaktori (*epidermal growth factor*, EGF) ja mesenhümaal‑epidermaalse ülemineku (*mesenchymal‑epidermal transition*, MET) retseptoritele. Antikehad on toodetud imetajate rakuliinis (hiina hamstri munasarjas [CHO]) rekombinantse DNA‑tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks ml lahust sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Süstelahus.

Lahus on värvitu kuni kahvatukollane.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

Rybrevanti subkutaanne ravimvorm on näidustatud:

* kombinatsioonis lasertiniibiga kaugelearenenud mitteväikerakk‑kopsuvähi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on EGFR 19. eksoni deletsioonid või 21. eksoni L858R asendusmutatsioonid;
* monoteraapiana kaugelearenenud mitteväikerakk‑kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on epidermaalse kasvufaktori retseptorit aktiveerivad 20. eksoni insertsioonmutatsioonid, pärast plaatinapõhise ravi ebaõnnestumist.

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi Rybrevanti subkutaanse ravimvormiga peab alustama ja jälgima arst, kes on spetsialiseerunud vähivastaste ravimite kasutamisele.

Enne ravi alustamist Rybrevanti subkutaanse ravimvormiga tuleb valideeritud testimeetodiga kasvajakoe- või plasmanäidistes kindlaks teha EGFRi mutatsiooni staatus. Kui plasmanäidises ühtki mutatsiooni ei tuvastata, tuleb uurida kasvajakude, kui selle kogus ja kvaliteet on piisavad, sest plasmatesti kasutamisel on võimalik saada valenegatiivseid tulemusi. Pärast EGFRi mutatsiooni staatuse tuvastamist ei ole vaja enam analüüsi korrata (vt lõik 5.1).

Rybrevanti subkutaanset ravimvormi peab manustama tervishoiutöötaja, kellel on käepärast asjakohane meditsiiniline abi manustamisega seotud reaktsioonide raviks, kui need peaksid tekkima.

Annustamine

Manustamisega seotud reaktsioonide riski vähendamiseks tuleb enne Rybrevanti subkutaanset ravimvormi manustada premedikatsiooni (vt allpool lõigud „Annuse muutmised“ ja „Soovitatavad samaaegselt kasutatavad ravimpreparaadid“).

Rybrevanti subkutaanse ravimvormi soovitatavad annused kombinatsioonis lasertiniibiga või monoteraapia korral on esitatud kehakaalu alusel tabelis 1.

|  |
| --- |
| **Tabel 1. Rybrevanti subkutaanse ravimvormi soovitatav annustamine** |
| **Patsiendi kehakaal ravieelselt\*** | **Soovitatav annus** | **Annustamisskeem** |
| Vähem kui 80 kg | 1600 mg | * Iga nädal (kokku 4 annust) 1. kuni 4. nädalal
* Alates 5. nädalast jätkata manustamisega üks kord iga 2 nädala järel
 |
| 80 kg või rohkem | 2240 mg | * Iga nädal (kokku 4 annust) 1. kuni 4. nädalal
* Alates 5. nädalast jätkata manustamisega üks kord iga 2 nädala järel
 |
| \* Kui kehakaal edaspidi muutub, ei ole annust vaja kohandada. |

Kui ravimit manustatakse kombinatsioonis lasertiniibiga ja samal päeval, on soovitatav manustada Rybrevanti subkutaanset ravimvormi mis tahes ajal pärast lasertiniibi manustamist. Lasertiniibi soovitatava annustamise kohta vt teavet lasertiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2.

*Ravi kestus*

Soovitatav on ravida patsiente Rybrevanti subkutaanse ravimvormiga kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

*Vahelejäänud annus*

Kui Rybrevanti subkutaanse ravimvormi annus jääb vahele 1. kuni 4. nädalal, tuleb see manustada 24 tunni jooksul. Kui Rybrevanti subkutaanse ravimvormi annus jääb vahele alates 5. nädalast ja edaspidi, tuleb see manustada 7 päeva jooksul. Muul juhul ei tohi vahelejäänud annust manustada ja patsiendile peab manustama järgmise annuse tavalise annustamisskeemi alusel.

*Annuse muutmised*

3. või 4. astme kõrvaltoimete tekkimisel tuleb annustamine katkestada, kuni kõrvaltoime taandub kuni ≤ 1. astmeni või algtasemeni. Kui katkestus kestab 7 päeva või vähem, tuleb ravi taasalustada käsiloleva annusega. Kui katkestus on pikem kui 7 päeva, on soovitatav ravi taasalustada vähendatud annusega, nagu on näidatud tabelis 2. Teavet teatud kõrvaltoimetele eriomase annuse muutmise kohta vt pärast tabelit 2.

Kui ravimit kasutatakse kombinatsioonis lasertiniibiga, vt teavet annuse muutmise kohta lasertiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2.

|  |
| --- |
| **Tabel 2. Soovitatavad annuse muutmised kõrvaltoimete korral** |
| **Annus\*** | **Annus pärast 1. katkestamist kõrvaltoime tõttu** | **Annus pärast 2. katkestamist kõrvaltoime tõttu** | **Annus pärast 3. katkestamist kõrvaltoime tõttu** |
| 1600 mg | 1050 mg | 700 mg | Lõpetada ravi Rybrevanti subkutaanse ravimvormiga |
| 2240 mg | 1600 mg | 1050 mg |
| \* Annus, mille juures kõrvaltoime tekkis |

*Manustamisega seotud reaktsioonid*

Manustamisega seotud reaktsioonide riski vähendamiseks tuleb enne Rybrevanti subkutaanset ravimvormi manustada premedikatsiooni (vt „Soovitatavad samaaegselt kasutatavad ravimpreparaadid“). Süsted tuleb katkestada manustamisega seotud reaktsioonide esimese nähu tekkimisel. Vastavalt kliinilisele näidustusele tuleb manustada toetavaid ravimpreparaate (nt täiendavad glükokortikosteroidid, antihistamiinid, antipüreetikumid ja antiemeetikumid) (vt lõik 4.4).

* 1. kuni 3. raskusaste (kerge kuni raske): sümptomite taandumisel tuleb Rybrevanti subkutaanse ravimvormi süstetega jätkata. Koos järgmise annusega tuleb manustada kaasuvaid ravimpreparaate (sh deksametasoon (20 mg) või ekvivalent) (vt tabel 3).
* Korduv 3. raskusaste või 4. raskusaste (eluohtlik): Rybrevanti manustamine tuleb alaliselt lõpetada.

*Venoosse trombemboolia (VTE) juhud samaaegsel kasutamisel lasertiniibiga*

Rybrevanti subkutaanset ravimvormi kombinatsioonis lasertiniibiga saavatele patsientidele tuleb ravi alustamisel manustada VTE juhtude ennetamiseks profülaktilisi antikoagulante.

Kliiniliste ravijuhendite alusel peavad patsiendid saama profülaktilistes annustes kas otsese toimega suukaudset antikoagulanti (*direct acting oral anticoagulant*, DOAC) või madalmolekulaarset hepariini (*low‑molecular weight heparin*, LMWH). K‑vitamiini antagoniste ei ole soovitatav kasutada.

Kliiniliselt ebastabiilsete VTE juhtude (nt respiratoorne puudulikkus või südamefunktsiooni häire) korral tuleb mõlemad ravimid ära jätta, kuni patsiendi seisund on kliiniliselt stabiilne. Seejärel võib taasalustada mõlema ravimpreparaadi manustamist samades annustes. Kui vaatamata korrektsele antikoaguleerivale ravile juht kordub, tuleb lõpetada Rybrevanti kasutamine. Ravi võib jätkata lasertiniibi sama annusega (vt lõik 4.4).

*Naha ja küünte reaktsioonid*

Patsiente tuleb juhendada, et nad piiraksid päikese käes viibimist ravi ajal ja 2 kuu jooksul pärast ravi Rybrevantiga. Kuivadel piirkondadel on soovitatav kasutada alkoholivaba pehmendavat kreemi. Lisateavet naha ja küünte reaktsioonide profülaktika kohta vt lõik 4.4. Kui patsiendil areneb 1. või 2. astme naha või küünte reaktsioon, tuleb alustada toetavat ravi; kui 2 nädala pärast paranemine puudub, tuleb kaaluda annuse vähendamist püsiva 2. astme lööbe tõttu (vt tabel 2). Kui patsiendil areneb 3. astme naha või küünte reaktsioon, tuleb alustada toetavat ravi ja kaaluda ravi katkestamist Rybrevanti subkutaanse ravimvormiga, kuni kõrvaltoime paraneb. Naha või küünte reaktsiooni taandumisel ≤ 2. astmeni tuleb taasalustada Rybrevant subkutaanse ravimvormi manustamist vähendatud annuses. Kui patsiendil tekib 4. astme nahareaktsioon, tuleb Rybrevanti kasutamine alaliselt lõpetada (vt lõik 4.4).

*Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Interstitsiaalse kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD) või ILD‑laadsete kõrvaltoimete (pneumoniit) kahtlusel tuleb Rybrevanti subkutaanse ravimvormi kasutamine peatada. Kui patsiendil leiavad kinnitust ILD või ILD‑laadsed kõrvaltoimed (nt pneumoniit), tuleb Rybrevanti kasutamine alaliselt lõpetada (vt lõik 4.4).

Soovitatavad samaaegselt kasutatavad ravimpreparaadid

Enne algannust (1. nädal, 1. päev) tuleb manustamisega seotud reaktsioonide riski vähendamiseks manustada antihistamiine, antipüreetikume ja glükokortikosteroide (vt tabel 3). Järgnevate annuste juurde on vajalik manustada antihistamiine ja antipüreetikume. Pärast pikaajalisi annustamiskatkestusi tuleb taasalustada ka glükokortikosteroidide manustamist. Vastavalt vajadusele tuleb manustada antiemeetikume.

|  |
| --- |
| **Tabel 3. Premedikatsiooni annustamisskeem** |
| **Premedikatsioon** | **Annus** | **Manustamistee** | **Soovitatav annustamise aken enne Rybrevanti subkutaanse ravimvormi manustamist** |
| **Antihistamiin\*** | Difenhüdramiin (25…50 mg) või ekvivalent | intravenoosne | 15…30 minutit |
| suukaudne | 30…60 minutit |
| **Antipüreetikum\*** | Paratsetamool/atsetaminofeen (650…1000 mg) või ekvivalent | intravenoosne | 15…30 minutit |
| suukaudne | 30…60 minuti |
| **Glükokortikosteroid**† | Deksametasoon (20 mg) või ekvivalent | intravenoosne | 45…60 minutit |
| suukaudne | Vähemalt 60 minutit |
| **Glükokortikosteroid**‡ | Deksametasoon (10 mg) või ekvivalent | intravenoosne | 45…60 minutit |
| suukaudne | 60…90 minutit |
| \* Vajalik kõigi annuste puhul.† Vajalik algannuse manustamisel (1. nädal, 1. päev); või manustamisega seotud reaktsioonide korral järgmise edasise annuse puhul.‡ Valikuline järgnevate annuste puhul. |

Patsientide erirühmad

*Lapsed*

Puudub amivantamabi asjakohane kasutus laste vanuserühmas NSCLC ravi näidustusel.

*Eakad*

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.8, lõik 5.1 ja lõik 5.2).

*Neerukahjustus*

Amivantamabiga ei ole läbi viidud vormikohaseid uuringuid neerukahjustusega patsientidel. Põhinedes populatsiooni farmakokineetika analüüsil, ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada. Ettevaatus on nõutav raske neerukahjustusega patsientide puhul, sest amivantamabi ei ole selles patsiendipopulatsioonis uuritud (vt lõik 5.2). Kui ravi on alustatud, tuleb patsiente jälgida kõrvaltoimete suhtes koos annuse muutmistega vastavalt eespool antud soovitustele.

*Maksakahjustus*

Amivantamabiga ei ole läbi viidud vormikohaseid uuringuid maksakahjustusega patsientidel. Põhinedes populatsiooni farmakokineetika analüüsil, ei ole kerge maksakahjustusega patsientidel vaja annust kohandada. Ettevaatus on nõutav mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide puhul, sest amivantamabi ei ole selles patsiendipopulatsioonis uuritud (vt lõik 5.2). Kui ravi on alustatud, tuleb patsiente jälgida kõrvaltoimete suhtes koos annuse muutmistega vastavalt eespool antud soovitustele.

Manustamisviis

Rybrevanti süstelahus on ainult subkutaanseks manustamiseks.

Rybrevanti subkutaanne ravimvorm ei ole mõeldud intravenoosseks manustamiseks ja seda tohib manustada ainult subkutaanse süstena, kasutades kindlaks määratud annuseid. Ravimpreparaadi manustamiseelse käsitsemise juhised vt lõik 6.6.

Rybrevanti subkutaanse ravimvormi nõutav kogus tuleb süstida kõhupiirkonna nahaalusesse koesse ligikaudu 5 minuti jooksul. Mitte manustada teistesse kehapiirkondadesse, sest selle kohta puuduvad andmed.

Kui patsient tunneb valu, tuleb teha paus või vähendada manustamiskiirust. Kui valu ei leevendu manustamiskiirust vähendades või pausi tehes, võib ülejäänud annuse manustamiseks valida teise süstekoha kõhu vastasküljel.

Kui ravimit manustatakse subkutaanse infusioonisüsteemi kaudu, tuleb veenduda, et infusioonisüsteemi kaudu on manustatud kogu annus. Ravimpreparaadi infusioonisüsteemist väljaloputamiseks võib kasutada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust.

Mitte süstida tätoveeringutesse või armidesse ega piirkondadesse, kus nahk on punetav, verevalumitega, hell, kõva või ei ole terve, samuti 5 cm raadiuses ümber naba.

Järjestikuste süstete süstekohti tuleb roteerida.

**4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Manustamisega seotud reaktsioonid

Rybrevanti subkutaanse ravimvormiga ravitud patsientidel esines manustamisega seotud reaktsioone (vt lõik 4.8).

Enne algannuse süstimist (1. nädal, 1. päev) tuleb manustamisega seotud reaktsioonide riski vähendamiseks manustada antihistamiine, antipüreetikume ja glükokortikosteroide. Järgnevate annuste juurde tuleb manustada antihistamiine ja antipüreetikume.

Patsientide ravi peab toimuma tingimustes, kus on käepärast asjakohane meditsiiniline abi manustamisega seotud reaktsioonide raviks. Käimasolevad süsted tuleb katkestada mis tahes raskusastmega manustamisega seotud reaktsioonide esimese nähu tekkimisel ja vastavalt kliinilisele näidustusele tuleb manustada süstejärgseid ravimpreparaate. Sümptomite taandumisel tuleb süstega jätkata. 4. raskusastme või korduvate 3. raskusastme manustamisega seotud reaktsioonide korral tuleb ravi Rybrevantiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Amivantamabiga ravitud patsientidel on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest (*interstitial lung disease*, ILD) või ILD‑laadsetest kõrvaltoimetest (nt pneumoniit), kaasa arvatud letaalsed juhud (vt lõik 4.8). Patsiente peab jälgima ILD/pneumoniidile viitavate sümptomite suhtes (nt düspnoe, köha, palavik). Sümptomite tekkimisel tuleb ravi Rybrevantiga katkestada nende sümptomite uurimise ajaks. Tuleb hinnata arvatavat ILDd või ILD‑laadseid kõrvaltoimeid ja alustada sobivat ravi vastavalt vajadusele. Patsientidel, kellel leiab kinnitust ILD või ILD‑laadsete kõrvaltoimete diagnoos, tuleb ravi Rybrevantiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Venoosse trombemboolia (VTE) juhud samaaegsel kasutamisel lasertiniibiga

Amivantamabi kombinatsioonis lasertiniibiga saavatel patsientidel on teatatud venoosse trombemboolia (*venous thromboembolic*, VTE) juhtudest, sh süvaveenitromboos (*deep vein thrombosis*, DVT) ja pulmonaalne emboolia (*pulmonary embolism*, PE) (vt lõik 4.8). Amivantamabi intravenoosse ravimvormi kasutamisel täheldati surmajuhtusid.

Kliiniliste ravijuhendite alusel peavad patsiendid saama profülaktilistes annustes kas otsese toimega suukaudset antikoagulanti (DOAC) või madalmolekulaarset hepariini (LMWH). K‑vitamiini antagoniste ei ole soovitatav kasutada.

Patsienti tuleb jälgida VTE nähtude ja sümptomite suhtes. VTE juhuga patsiente tuleb ravida antikoagulantidega vastavalt kliinilisele näidustusele. Kliiniliselt ebastabiilsete VTE juhtude korral tuleb ravi peatada, kuni patsiendi seisund on kliiniliselt stabiilne. Seejärel võib taasalustada mõlema ravimpreparaadi manustamist samades annustes.

Kui vaatamata korrektsele antikoaguleerivale ravile juhtum kordub, tuleb Rybrevanti kasutamine lõpetada. Ravi võib jätkata lasertiniibi sama annusega (vt lõik 4.2).

Naha ja küünte reaktsioonid

Amivantamabiga ravitud patsientidel esines löövet (sh akneformne dermatiit), kihelust ja nahakuivust (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et nad piiraksid kokkupuudet päikesevalgusega ravi ajal ja 2 kuu jooksul pärast ravi Rybrevantiga. Soovitatav on kanda kaitsvat riietust ja kasutada laia spektriga UVA/UVB päikesekaitset. Kuivade piirkondade hoolduseks on soovitatav kasutada alkoholivaba pehmendavat kreemi. Tuleb kaaluda profülaktilist ravi lööbe ennetamiseks. See hõlmab profülaktilist ravi suukaudse antibiootikumiga (nt doksütsükliin või minotsükliin, 100 mg kaks korda ööpäevas) esimesel 12 ravinädalal, alustades 1. ravipäeval, ning pärast suukaudse antibiootikumravi lõpetamist paikset antibiootikumlosjooni (nt klindamütsiin 1%) peanahal järgmisel 9 ravikuul. Samuti tuleb kaaluda komedoone mittetekitavat niisutavat vahendit näole ja kogu kehale (välja arvatud peanahk) ja kloorheksidiini lahust käte ja jalgade pesemiseks, millega alustatakse 1. ravipäeval ja jätkatakse esimese 12 ravikuu kestel.

Soovitatav on esmase annustamise ajaks välja kirjutada paiksed ja/või suukaudsed antibiootikumid ja paiksed kortikosteroidid, et minimeerida võimalikku viivitust raviga reageerimisel, kui patsiendil tekib lööve vaatamata profülaktilisele ravile. Nahareaktsioonide tekkimisel tuleb manustada paikseid kortikosteroide ning paikseid ja/või suukaudseid antibiootikume. 3. astme või halvasti talutavate 2. astme kõrvaltoimete korral tuleb manustada ka süsteemseid antibiootikume ja suukaudseid kortikosteroide. Patsiendid, kellel esineb raske lööve, mis on ebatüüpilise välimuse või paiknemisega või mis ei parane 2 nädala jooksul, tuleb kohe edasi saata dermatoloogi konsultatsioonile. Kõrvaltoime raskuse alusel tuleb kas Rybrevanti annust vähendada, ravi katkestada või see alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2)*.*

Teatatud on toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN). TENi diagnoosi kinnitamise korral tuleb ravi selle ravimpreparaadiga lõpetada.

Silma kahjustused

Amivantamabiga ravitud patsientidel on esinenud silma kahjustusi, sh keratiiti (vt lõik 4.8). Patsiendid, kellel esinevad halvenevad silmasümptomid, tuleb kohe edasi saata oftalmoloogi konsultatsioonile ning nad peavad lõpetama kontaktläätsede kandmise sümptomite hindamise ajaks. Annuse muutmise kohta 3. või 4. astme silma kahjustuste korral vt lõik 4.2.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“ (vt lõik 6.6).

Polüsorbaadisisaldus

Ravim sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 80 ühes milliliitris, mis vastab 6 mg 10 ml viaali kohta või 8,4 mg 14 ml viaali kohta. Polüsorbaadid võivad põhjustada ülitundlikkusreaktsioone.

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud. Kuna tegemist on IgG1 monoklonaalse antikehaga, ei ole intaktse amivantamabi puhul renaalne ekskretsioon ja ensüümide vahendusel toimuv maksametabolism tõenäoliselt peamised eritumisteed. Seega ei ole oodata, et ravimeid metaboliseerivate ensüümide individuaalsed eripärad võiksid mõjutada amivantamabi eritumist. Tulenevalt suurest afiinsusest unikaalsete epitoopide suhtes EGFR ja MET pinnal võib eeldada, et amivantamab ei muuda ravimeid metaboliseerivaid ensüüme.

Vaktsiinid

Puuduvad kliinilised andmed vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta amivantamabi kasutavatel patsientidel. Elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist peab vältima patsientidel, kes saavad ravi amivantamabiga.

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist amivantamabiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Puuduvad inimuuringute andmed, et hinnata riski amivantamabi kasutamisel raseduse ajal. Ravimiga seotud riski kohta ei ole reproduktiivsuse loomkatseid läbi viidud. EGFRi ja METi inhibiitori molekulide manustamine tiinetele loomadele põhjustas embrüo‑fetaalse arengu kahjustuste, embrüoletaalsuse ja abortide esinemissageduse suurenemist. Seetõttu, põhinedes toimemehhanismil ja loommudelite leidudel, võib amivantamab põhjustada lootekahjustusi, kui seda manustatakse rasedale naisele. Amivantamabi ei tohi manustada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui kasu naisele kaalub üles võimalikud riskid lootele. Kui patsient rasestub selle ravimpreparaadi kasutamise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust riskist lootele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas amivantamab eritub rinnapiima. On teada, et mõne sünnitusjärgse päeva kestel eritub inimese IgG‑d rinnapiima, seejärel vähenevad kontsentratsioonid kiiresti minimaalseni. Selle lühikese sünnitusjärgse perioodi kestel ei saa riski rinnaga toidetavatele lastele välistada, kuid on tõenäoline, et IgG-d lagundatakse rinnaga toidetava lapse seedetraktis ja need ei imendu. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/vältimine amivantamabiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed amivantamabi mõju kohta inimese fertiilsusele. Mõju isas- ja emasloomade viljakusele ei ole loomkatsetes hinnatud.

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Rybrevant võib mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Vt lõik 4.8 (nt pearinglus, kurnatus, nägemise halvenemine). Kui patsiendil esinevad raviga seotud sümptomid, sh nägemist mõjutavad kõrvaltoimed, mis kahjustavad kontsentreerumisvõimet ja reaktsioonikiirust, on neil soovitatav mitte juhtida autot ega töötada masinatega, kuni kõrvaltoime on taandunud.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

*Rybrevanti monoteraapia*

Rybrevanti intravenoosse ravimvormi monoteraapia andmekogumis (N = 380) olid kõigis raskusastmetes kõige sagedamad kõrvaltoimed lööve (76%), infusiooniga seotud reaktsioonid (67%), küünte kahjustused (47%), hüpoalbumineemia (31%), tursed (26%), kurnatus (26%), stomatiit (24%), iiveldus (23%) ja kõhukinnisus (23%). Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuulusid ILD (1,3%), IRR (1,1%) ja lööve (1,1%). Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi Rybrevantiga kolmel protsendil patsientidest. Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid IRR (1,1%), ILD (0,5%) ja küünte kahjustused (0,5%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 4 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid Rybrevanti monoteraapiaga ravitud patsientidel.

Andmed peegeldavad Rybrevanti intravenoosse ravimvormi ekspositsiooni 380 lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk‑kopsuvähiga patsiendil pärast plaatinapõhise kemoteraapia ebaõnnestumist. Patsientidele manustati amivantamabi annust 1050 mg (< 80 kg patsiendid) või 1400 mg (≥ 80 kg patsiendid). Amivantamabi ekspositsiooni mediaan oli 4,1 kuud (vahemik: 0,0…39,7 kuud).

Kliiniliste uuringute jooksul esinenud kõrvaltoimed on loetletud allpool esinemissageduste kategooriate järgi. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduste rühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

|  |
| --- |
| **Tabel 4. Kõrvaltoimed Rybrevanti monoteraapiana saavatel patsientidel (N = 380)** |
| **Organsüsteemi klass**Kõrvaltoime | **Esinemissageduse****kategooria** | **Mis tahes raskusaste (%)** | **3. kuni 4. raskusaste (%)** |
| **Ainevahetus- ja toitumishäired** |
| Hüpoalbumineemia\* (vt lõik 5.1) | Väga sage | 31 | 2† |
| Vähenenud söögiisu | 16 | 0,5† |
| Hüpokaltseemia | 10 | 0,3† |
| Hüpokaleemia | Sage | 9 | 2 |
| Hüpomagneseemia | 8 | 0 |
| **Närvisüsteemi häired** |
| Pearinglus\* | Väga sage | 13 | 0,3† |
| **Silma kahjustused** |
| Nägemishäire\* | Sage | 3 | 0 |
| Silmaripsmete kasvamine\* | 1 | 0 |
| Teised silma kahjustused\* | 6 | 0 |
| Keratiit | Aeg-ajalt | 0,5 | 0 |
| Uveiit | 0,3 | 0 |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired** |
| Interstitsiaalne kopsuhaigus\* | Sage | 3 | 0,5† |
| **Seedetrakti häired** |
| Kõhulahtisus | Väga sage | 11 | 2† |
| Stomatiit\* | 24 | 0,5† |
| Iiveldus | 23 | 0,5† |
| Kõhukinnisus | 23 | 0 |
| Oksendamine | 12 | 0,5† |
| Kõhuvalu\* | Sage | 9 | 0,8† |
| Hemorroidid | 3,7 | 0 |
| **Maksa ja sapiteede häired** |
| Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine | Väga sage | 15 | 2 |
| Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine | 13 | 1 |
| Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine | 12 | 0,5† |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** |
| Lööve\* | Väga sage | 76 | 3† |
| Küünte kahjustused\* | 47 | 2† |
| Kuiv nahk\* | 19 | 0 |
| Kihelus | 18 | 0 |
| Toksiline epidermaalne nekrolüüs | Aeg-ajalt | 0,3 | 0,3† |
| **Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused** |
| Lihasevalu | Väga sage | 11 | 0,3† |
| **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid** |
| Turse\* | Väga sage | 26 | 0,8† |
| Kurnatus\* | 26 | 0,8† |
| Püreksia | 11 | 0 |
| **Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused** |
| Infusiooniga seotud reaktsioon | Väga sage | 67 | 2 |
| \* Rühmitatud terminid† Ainult 3. astme kõrvaltoimed |

*Rybrevant kombinatsioonis lasertiniibiga*

Rybrevanti subkutaanse ravimvormi ohutusprofiil oli üldiselt kooskõlas Rybrevanti intravenoosse ravimvormi puhul kindlaks tehtud ohutusprofiiliga, erinevuseks oli manustamisega seotud reaktsioonide ja VTE väiksem esinemus subkutaanse ravimvormi kasutamisel võrreldes intravenoosse ravimvormiga.

Rybrevanti (nii intravenoosne kui ka subkutaanne ravimvorm) ja lasertiniibi kombinatsiooni andmekogus (N = 752) olid kõige sagedamad mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed (≥ 20% patsientidest) lööve (87%), küünte kahjustus (67%), hüpoalbumineemia (48%), maksatoksilisus (43%), stomatiit (43%), tursed (42%), väsimus (35%), paresteesia (29%), kõhukinnisus (26%), kõhulahtisus (26%), kuiv nahk (25%), vähenenud söögiisu (24%), iiveldus (24%) ja kihelus (23%).

Kasutamisel kombinatsioonis lasertiniibiga täheldati intravenoossel ja subkutaansel ravimvormil kliiniliselt olulisi erinevusi manustamisega seotud reaktsioonide (63% intravenoosse *vs*. 14% subkutaanse ravimvormi puhul) ja VTE (37% intravenoosse *vs*. 11% subkutaanse ravimvormi puhul) osas.

Tõsistest kõrvaltoimetest teatati 14%‑l patsientidest, kes said Rybrevanti subkutaanset ravimvormi koos lasertiniibiga. Nende hulka kuulusid ILD (4,2%), VTE (2,7%), maksatoksilisus (2,1%) ja väsimus (1,5%). Seitse protsenti patsientidest lõpetas ravi Rybrevanti subkutaanse ravimvormiga kõrvaltoimete tõttu. Rybrevanti subkutaanse ravimvormi ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel olid kõige sagedamad mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed (≥ 1% patsientidest), mille tõttu lõpetati ravi Rybrevanti subkutaanse ravimvormiga, ILD (3,6%) ja lööve (1,5%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Rybrevanti (nii intravenoosne kui ka subkutaanne ravimvorm) kõrvaltoimed manustamisel kombinatsioonis lasertiniibiga on kokku võetud tabelis 5.

Alljärgnevad ohutusandmed kajastavad Rybrevanti (nii intravenoosne kui ka subkutaanne ravimvorm) kasutamist kombinatsioonis lasertiniibiga 752‑l lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLCga patsiendil, sh 421 patsienti uuringus MARIPOSA, 125 patsienti uuringu PALOMA‑2 1. ja 6. kohordis ning 206 patsienti uuringu PALOMA‑3 subkutaanses harus. Patsientidele manustati Rybrevanti (kas intravenoosse või subkutaanse ravimvormina) kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Amivantamabi ravi kestuse mediaan nii intravenoosse kui ka subkutaanse ravimvormi puhul kokku oli 9,9 kuud (vahemik: 0,1…31,4 kuud). Subkutaanse ravimvormi puhul oli ravi kestuse mediaan 5,7 kuud (vahemik: 0,1…13,2 kuud), samas kui intravenoosse ravimvormi puhul oli ravi kestuse mediaan 18,5 kuud (vahemik: 0,2…31,4 kuud).

Kliiniliste uuringute jooksul esinenud kõrvaltoimed on allpool loetletud esinemissageduste kategooriate järgi. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

|  |
| --- |
| **Tabel 5. Rybrevanti (nii intravenoosne kui ka subkutaanne ravimvorm) kõrvaltoimed patsientidel, kes saavad ravi kombinatsioonis lasertiniibiga (N = 752)** |
| **Organsüsteemi klass**Kõrvaltoime | **Esinemissageduse kategooria** | **Kõik raskusastmed (%)** | **3. kuni 4. raskusaste (%)** |
| **Ainevahetus‑ ja toitumishäired** |
| Hüpoalbumineemia\* | Väga sage | 48 | 4,5 |
| Vähenenud söögiisu | 24 | 0,8 |
| Hüpokaltseemia | 19 | 1,2 |
| Hüpokaleemia | 13 | 2,7 |
| Hüpomagneseemia | Sage | 6 | 0 |
| **Närvisüsteemi häired** |
| Paresteesia\*, a | Väga sage | 29 | 1,3 |
| Pearinglus\* | 12 | 0 |
| **Silma kahjustused** |
| Teised silma kahjustused\* | Väga sage | 19 | 0,5 |
| Nägemiskahjustus\* | Sage | 3,6 | 0 |
| Keratiit | 1,7 | 0,3 |
| Ripsmete kasvamine\* | 1,7 | 0 |
| **Vaskulaarsed häired** |
| Venoosne trombemboolia |
| Intravenoosne amivantamab\*, b | Väga sage | 37 | 11 |
| Subkutaanne amivantamab\*, c | Väga sage | 11 | 0,9 |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired** |
| Interstitsiaalne kopsuhaigus\* | Sage | 3,6 | 1,7 |
| **Seedetrakti häired** |
| Stomatiit\* | Väga sage | 43 | 2,0 |
| Kõhukinnisus | 26 | 0 |
| Kõhulahtisus | 26 | 1,7 |
| Iiveldus | 24 | 0,8 |
| Oksendamine | 15 | 0,5 |
| Kõhuvalu\* | 10 | 0,1 |
| Hemorroidid | Sage | 8 | 0,1 |
| **Maksa ja sapiteede häired** |
| Maksatoksilisus\* | Väga sage | 43 | 7 |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** |
| Lööve\* | Väga sage | 87 | 23 |
| Küünte kahjustus\* | 67 | 8 |
| Kuiv nahk\* | 25 | 0,7 |
| Kihelus | 23 | 0,3 |
| Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom | Sage | 3,9 | 0,1 |
| Urtikaaria | 1,6 | 0 |
| **Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused** |
| Lihasevalu | Väga sage | 15 | 0,5 |
| Lihasspasmid | 13 | 0,4 |
| **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid** |
| Turse\* | Väga sage | 42 | 2,7 |
| Väsimus\* | 35 | 3,5 |
| Püreksia | 11 | 0 |
| Süstekoha reaktsioonid\*, c, d | Sage | 8 | 0 |
| **Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused** |
| Infusiooniga/manustamisega seotud reaktsioon |
| Intravenoosne amivantamabb. e | Väga sage | 63 | 6 |
| Subkutaanne amivantamabc, f | Väga sage | 14 | 0,3 |
| \* Rühmitatud terminid.a Kehtib ainult lasertiniibi puhul.b Esinemissagedus põhineb ainult intravenoosse amivantamabi uuringul (MARIPOSA [N = 421]).c Esinemissagedus põhineb ainult subkutaanse amivantamabi uuringutel (PALOMA‑2 kohordid 1 ja 6 [N = 125] ja PALOMA‑3 subkutaanne haru [N = 206]).d Süstekoha reaktsioonid on subkutaanse manustamisviisiga seotud paiksed nähud ja sümptomid.e Infusiooniga seotud reaktsioonid on amivantamabi intravenoosse infusiooniga seotud süsteemsed nähud ja sümptomid.f Manustamisega seotud reaktsioonid on amivantamabi subkutaanse manustamisega seotud süsteemsed nähud ja sümptomid. |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Manustamisega seotud reaktsioonid*

Üldiselt esines manustamisega seotud reaktsioone 14%‑l Rybrevanti subkutaanse ravimvormi ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidest. Uuringus PALOMA‑3 teatati manustamisega seotud reaktsioonidest 13%‑l Rybrevanti subkutaanse ravimvormi ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidest, võrreldes 66%‑ga, kes said ravi Rybrevanti intravenoosse ravimvormi ja lasertiniibi kombinatsiooniga. Manustamisega seotud reaktsioonide kõige sagedamad nähud ja sümptomid olid düspnoe, õhetus, palavik, külmavärinad, iiveldus ja ebamugavustunne rinnus. Aja mediaan esimese manustamisega seotud reaktsiooni alguseni oli 2,1 tundi (vahemik: 0,0…176,5 tundi). Enamus manustamisega seotud reaktsioonidest (98%) olid 1. või 2. raskusastmega.

*Süstekoha reaktsioonid*

Üldiselt esines süstekoha reaktsioone 8%‑l Rybrevanti subkutaanse ravimvormi ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidest. Kõik süstekoha reaktsioonid olid 1. või 2. raskusastmega. Kõige sagedam süstekoha reaktsioonide sümptom oli punetus.

*Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Interstitsiaalsest kopsuhaigusest (*interstitial lung disease*, ILD) või ILD‑sarnastest kõrvaltoimetest on teatatud nii amivantamabi kui ka teiste EGFRi inhibiitorite kasutamisel. ILD‑st teatati 3,6%‑l patsientidest, kes said ravi Rybrevanti (kas intravenoosne või subkutaanne ravimvorm) ja lasertiniibi kombinatsiooniga, sh letaalne reaktsioon 2 patsiendil (0,3%). Uuringutest PALOMA‑2 ja PALOMA‑3 välistati patsiendid, kellel oli anamneesis ILD, sh ravimindutseeritud ILD või kiirituspneumoniit.

*Venoosse trombemboolia (VTE) juhud samaaegsel kasutamisel lasertiniibiga*

VTE, sh süvaveenitromboosi (*deep venous thrombosis*, DVT) ja kopsuarteri emboolia (*pulmonary embolism*, PE) juhtudest teatati 11%‑l patsientidest, kes said ravi Rybrevanti subkutaanse ravimvormi ja lasertiniibi kombinatsiooniga uuringutes PALOMA‑2 ja PALOMA‑3. Enamik olid 1. või 2. raskusastme juhud, 3. raskusastme juhtusid esines 3 patsiendil (0,9%). Lisaks sellele kasutas 269 patsienti 331‑st (81%) Rybrevanti subkutaanset ravimvormi saavast patsiendist uuringuravi esimese nelja kuu kestel profülaktilisi antikoagulante (otsese toimega suukaudne antikoagulant või madalmolekulaarne hepariin). Uuringus PALOMA‑3 oli VTE reaktsioonide esinemus Rybrevanti subukutaanse ravimvormi ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel 9%, võrreldes 13%‑ga patsientidel, keda raviti Rybrevanti intravenoosse ravimvormi ja lasertiniibi kombinatsiooniga, kusjuures profülaktiliste antikoagulantide kasutamise määrad olid mõlemas raviharus sarnased (80% subkutaanses harus *vs*. 81% intravenoosses harus). Patsientidel, kes profülaktilist antikoagulanti ei saanud, oli VTE üldine esinemus Rybrevanti subkutaanse ravimvormi ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel 17%, kusjuures kõik teatatud VTE reaktsioonid olid 1. kuni 2. raskusastmega ja 4,8%‑l neist patsientidest teatati tõsistest VTE reaktsioonidest, võrreldes üldise esinemusega 23% patsientidel, keda raviti Rybrevanti intravenoosse ravimvormi ja lasertiniibi kombinatsiooniga, kusjuures 3. raskusastme VTE reaktsioonidest teatati 10%‑l ja 8%‑l neist patsientidest teatati tõsistest VTE reaktsioonidest.

*Naha ja küünte reaktsioonid*

Rybrevanti (nii intravenoosne kui ka subkutaanne ravimvorm) ja lasertiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines löövet (sh aknelaadne dermatiit), kihelust ja nahakuivust. Löövet esines 87%‑l patsientidest ja selle tõttu lõpetati ravi Rybrevantiga 0,7%‑l patsientidest. Enamik juhtudest olid 1. või 2. raskusastme juhud, 3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid esines vastavalt 23%‑l ja 0,1%‑l patsientidest.

*Silma kahjustused*

Rybrevantiga (nii intravenoosne kui ka subkutaanne ravimvorm) ravitud patsientidel esines silma kahjustusi, sh keratiiti (1,7%). Ülejäänud teatatud kõrvaltoimete hulka kuulusid silmaripsmete kasvamine, nägemiskahjustus ja teised silma kahjustused.

Patsientide erirühmad

*Eakad*

Amivantamabi kasutamise kohta 75‑aastastel ja vanematel patsientidel on olemas piiratud kliinilised andmed (vt lõik 5.1). ≥ 65‑aastastel patsientidel ei täheldatud < 65‑aastaste patsientidega võrreldes üldisi erinevusi ravimi ohutuses.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Puudub teave Rybrevanti subkutaanse ravimvormi üleannustamise kohta ja üleannustamise jaoks puudub teadaolevalt spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb lõpetada ravi Rybrevantiga, patsienti tuleb jälgida mis tahes kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ja alustada otsekohe sobivat üldist toetavat ravi, kuni kliiniline toksilisus on vähenenud või lahenenud.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: monoklonaalsed antikehad ja konjugeeritud antikehad, ATC-kood: L01FX18.

Rybrevanti subkutaanne ravimvorm sisaldab rekombinantset inimese hüaluronidaasi (rHuPH20). rHuPH20 toime on paikne ja mööduv ning seisneb hüaluronaani ((HA), kogu organismis loomulikult leiduv glükoaminoglükaan) degradeerimises subkutaanse ruumi rakuvälises maatriksis, mis toimub HA‑d moodustava kahe suhkru (N‑atsetüülglükoosamiin ja glükuroonhape) vahelise sideme katkestamise teel.

Toimemehhanism

Amivantamab on väikese fukoosisisaldusega, täielikult humaniseeritud IgG1‑põhine EGFR/MET‑bispetsiifiline antikeha, mille immuunrakke suunav aktiivsus on sihitud EGFRi mutatsioone, nagu 19. eksoni deletsioonid, 21. eksoni L858R asendus ja 20. eksoni insertsioonmutatsioonid, aktiveerivatele kasvajatele. Amivantamab seondub EGFRi ja METi ekstratsellulaarsete domeenidega.

Amivantamab häirib EGFRi ja METi signaaliülekande funktsioone sel teel, et blokeerib ligandi seondumist ja võimendab EGFRi ja METi degradeerimist, ennetades seeläbi kasvaja kasvamist ja progressiooni. Samuti võimaldab EGFRi ja METi olemasolu kasvajarakkude pinnal muuta need rakud destruktsiooni eesmärgiks immuunefektorrakkudele, nagu loomulikud tapjarakud ja makrofaagid vastavalt antikehasõltuva rakulise tsütotoksilisuse (ADCC, *antibody‑dependent cellular cytotoxicity*) ja trogotsütoosi mehhanismide kaudu.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast Rybrevanti subkutaanse ravimvormi esimest täisannust vähenesid seerumi keskmised EGFRi ja METi kontsentratsioonid olulisel määral ning see vähenemine jäi püsima kogu ravi ajaks kõigi uuritud annuste puhul.

*Albumiin*

Rybrevanti subkutaanne ravimvorm vähendas seerumis albumiini kontsentratsiooni, mis on METi inhibeerimise farmakodünaamiline toime. See avaldus tüüpiliselt esimese 8 nädala jooksul (vt lõik 4.8); seejärel stabiliseerus albumiinikontsentratsioon kogu ülejäänud amivantamabi ravi ajaks.

Kliiniline kogemus Rybrevanti subkutaanse ravimvormiga

Rybrevanti subkutaanse ravimvormi efektiivsus EGFRi mutatsioonidega lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud NSCLCga patsientidel põhineb intravenoosse amivantamabiga samaväärse farmakokineetilise ekspositsiooni saavutamisel mittehalvemusuuringus PALOMA‑3 (vt lõik 5.2). Uuringus tõestati subkutaanse amivantamabi efektiivsuse samaväärsust intravenoosse amivantamabiga manustamisel kombinatsioonis lasertiniibiga EGFRi mutatsioonidega lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud NSCLCga patsientidele, kelle haigus oli progresseerunud ravi ajal või pärast ravi osimertiniibi ja plaatinapõhise kemoteraapiaga.

Kliiniline kogemus Rybrevanti intravenoosse ravimvormiga

*Varem ravimata NSCLC EGFRi deletsioonidega 19. eksonis või L858R asendusmutatsioonidega 21. eksonis (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) on randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga mitmekeskuseline III faasi uuring, milles hinnati Rybrevanti intravenoosse ravimvormi ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis lasertiniibiga võrreldes osimertiniibi monoteraapiaga esimese rea ravina EGFRi mutatsioonidega lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk‑kopsuvähiga patsientidel, kelle haigus ei allunud kuratiivsele ravile. Patsientide proovimaterjalis pidi leiduma üks kahest levinud EGFRi mutatsioonist (19. eksoni deletsioon või 21. eksoni L858R asendusmutatsioon), mis tehti kindlaks kohalikul testimisel. Kõigi patsientide kasvajakoe (94%) ja/või plasma (6%) proove analüüsiti kohalikul tasemel, et tuvastada EGFRi 19. eksoni deletsiooni ja/või 21. eksoni L858R asendusmutatsiooni staatus, kasutades polümeraasahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) 65%‑l ja järgmise põlvkonna sekveneerimist (*next generation sequencing*, NGS) 35%‑l patsientidest.

Kokku 1074 patsienti randomiseeriti (2 : 2 : 1) saama Rybrevanti intravenoosset ravimvormi kombinatsioonis lasertiniibiga, osimertiniibi monoteraapiat või lasertiniibi monoteraapiat kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Rybrevanti intravenoosset ravimvormi manustati intravenoosselt 1050 mg (patsientidele kehakaaluga < 80 kg) või 1400 mg (patsientidele kehakaaluga ≥ 80 kg) üks kord nädalas 4 nädala jooksul ning seejärel iga 2 nädala järel alates 5. nädalast. Lasertiniibi manustati suukaudselt 240 mg üks kord ööpäevas. Osimertiniibi manustati suukaudselt annuses 80 mg üks kord ööpäevas. Randomiseerimine stratifitseeriti EGFRi mutatsiooni tüübi (19. eksoni deletsioon või 21. eksoni L858R), rassi (asiaat või mitte‑asiaat) ning peaaju metastaaside anamneesi (jah või ei) järgi.

Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid ravirühmade vahel tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 63 (vahemik: 25…88) aastat, sh 45% patsientidest olid ≥ 65‑aastased; 62% olid naised ning 59% asiaadid ja 38% europiidsest rassist. Ravieelne Ida Onkoloogia Koostöögrupi (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime staatus oli 0 (34%) või 1 (66%); 69% ei olnud kunagi suitsetanud; 41%‑l olid eelnevalt peaaju metastaasid; 90%‑l oli esmase diagnoosi saamise ajal IV staadiumi vähk. Mis puutub EGFRi mutatsiooni staatust, siis 60%‑l olid 19. eksoni deletsioonid ja 40%‑l 21. eksoni L858R asendusmutatsioonid.

Rybrevanti intravenoosse ravimvormi ja lasertiniibi kombinatsiooni puhul näidati progressioonivaba elulemuse (*progression‑free survival*, PFS) statistiliselt olulist paranemist BICR‑i hinnangul.

Ajakohastatud OSi riskitiheduste suhe (HR) järeljälgimisperioodi mediaaniga ligikaudu 31 kuud oli 0,77; (95% CI: 0,61; 0,96; p = 0,0185). See ei olnud statistiliselt oluline võrdluses kahepoolse olulisuse tasemega 0,00001.

|  |
| --- |
| **Tabel 6. Efektiivsustulemused uuringus MARIPOSA** |
|  | **Rybrevanti intravenoosne ravimvorm + lasertiniib****(N = 429)** | **Osimertiniib****(N = 429)** |
| **Progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS)a** |
| Juhtude arv | 192 (45%)  | 252 (59%) |
| Mediaan, kuud (95% CI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| Riskitiheduste suhe (95% CI); p‑väärtus | 0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002 |
| **Üldine elulemus (*overall survival*, OS)** |
| Juhtude arv | 142 (33%) | 177 (41%) |
| Mediaan, kuud (95% CI) | NE (NE; NE) | 37,3 (32,5; NE) |
| Riskitiheduste suhe (95% CI); p‑väärtusb  | 0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185 |
| **Objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR)a,c**  |
| ORR % (95% CI) | 80% (76%; 84%) | 77% (72%; 81%) |
| **Ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR)a,c** |
| Mediaan, kuud (95% CI) | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = pimendatud sõltumatu tsentraalne hindamiskomisjon (*blinded independent central review*); CI = usaldusintervall; NE = ei ole hinnatav (*not estimable*)PFSi tulemuste andmete lõppkuupäev on 11. august 2023 järeljälgimisperioodi mediaaniga 22,0 kuud. OSi, DORi ja ORRi tulemuste andmete lõppkuupäev on 13. mai 2024 järeljälgimisperioodi mediaaniga 31,3 kuud.a BICR RECIST v1.1 alusel.b p‑väärtus võrreldes kahepoolse olulisuse tasemega 0,00001. Seega ei ole OSi tulemused viimase vaheanalüüsi seisuga statistiliselt olulised.c Kinnitatud ravivastusega patsientide alusel. |

**Joonis 1. PFSi Kaplani‑Meieri kõver eelnevalt ravimata NSCLCga patsientidel BICR hinnangu alusel**



**Joonis 2. OSi Kaplani‑Meieri kõver eelnevalt ravimata NSCLCga patsientidel**



Uuringu MARIPOSA eelnevalt määratletud tulemusnäitajad olid intrakraniaalne ORR ja DOR BICR hinnangu alusel. Ravieelsete intrakraniaalsete kolletega patsientide alamrühmas näidati Rybrevanti intravenoosse ravimvormi ja lasertiniibi kombinatsiooni puhul kontrollrühmaga sarnast intrakraniaalset ORRi. Kõigile uuringus MARIPOSA osalenud patsientidele tehti vastavalt protokollile järjestikusi peaaju MRI uuringuid intrakraniaalse ravivastuse ja kestuse hindamiseks. Tulemused on kokku võetud tabelis 7.

|  |
| --- |
| **Tabel 7. Intrakraniaalne ORR ja DOR BICRi hinnangu alusel ravieelsete intrakraniaalsete kolletega isikutel - MARIPOSA** |
|  | **Rybrevanti intravenoosne ravimvorm + lasertiniib****(N = 180)** | **Osimertiniib****(N = 186)** |
| **Intrakraniaalse kasvaja ravivastuse hindamine** |
| Intrakraniaalne ORR (CR+PR), % (95% CI) | 77%(70%; 83%) | 77%(70%; 82%) |
| Täielik ravivastus | 63% | 59% |
| **Intrakraniaalne DOR** |
| Ravivastusega patsientide arv | 139 | 144 |
| Mediaan, kuud (95% CI) | NE (21,4; NE) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| CI = usaldusintervallNE = ei ole hinnatavIntrakraniaalse ORRi ja DORi tulemuste andmete lõppkuupäev on 13. mai 2024 järeljälgimisperioodiga 31,3 kuud. |

*Varem ravitud mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC) insertsioonmutatsioonidega 20. eksonis (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS on mitmekeskuseline avatud paljude kohortidega uuring, mis viidi läbi Rybrevanti intravenoosse ravimvormi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLCga patsientidel. Efektiivsust hinnati 114‑l lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLCga patsiendil, kellel esinesid insertsioonmutatsioonid EGFRi 20. eksonis, kelle haigus oli progresseerunud plaatinapõhise kemoteraapia ajal või järel; jälgimisperioodi kestuse mediaan oli 12,5 kuud. Kõigilt patsientidelt saadud kasvajakoe (93%) ja/või plasma (10%) näidiseid analüüsiti lokaalselt, et tuvastada insertsioonmutatsioonide staatust EGFRi 20. eksonis, kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimist (NGS) 46%‑l patsientidest ja/või polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) 41%‑l patsientidest; 4% patsientide puhul ei ole analüüsimeetodit täpsustatud. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel olid ravimata peaaju metastaasid või anamneesis ILD, mille tõttu oli vajalik pikaajaline ravi kortikosteroidide või teiste immunosupressiivsete ainetega viimase 2 aasta jooksul. Rybrevanti intravenoosset ravimvormi manustati intravenoosselt annuses 1050 mg patsientidele kehakaaluga < 80 kg või 1400 mg patsientidele kehakaaluga ≥ 80 kg, esmalt üks kord nädalas 4 nädala jooksul, seejärel iga 2 nädala järel, alustades 5. nädalast, ning ravi jätkati kuni kliinilise kasu kadumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud üldine ravivastuse määr (ORR, *overall response rate*), mida määratleti kui kinnitatud täielikku ravivastust (*complete response*, CR) või osalist ravivastust (*partial response*, PR), põhinedes RECIST 1.1 versioonil. Lisaks hinnati esmast tulemusnäitajat sõltumatul kesksel pimehindamisel (BICR). Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulus ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR).

Vanuse mediaan oli 62 (vahemik: 36…84) aastat, seejuures 41% patsientidest olid ≥ 65‑aastased; 61% olid naised; 52% olid asiaadid ja 37% valgest rassist. Eelnenud ravide arvu mediaan oli 2 (vahemik: 1…7 ravi). Ravieelselt oli 29%‑l ECOG sooritusvõime staatus 0 ning 70%‑l oli ECOG sooritusvõime staatus 1; 57% ei olnud kunagi suitsetanud; 100%‑l oli IV staadiumi vähk ning 25% olid varem saanud aju metastaaside ravi. 20. eksoni insertsioone täheldati 8 erinevas jäägis; kõige tavalisemad jäägid olid A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) ja N771 (11%).

Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 8.

|  |
| --- |
| **Tabel 8. Efektiivsustulemused uuringus CHRYSALIS** |
|  | **Uurija hinnang****(N = 114)** |
| **Üldine ravivastuse määra, b** (95% CI) | 37% (28%; 46%) |
| Täielik ravivastus | 0% |
| Osaline ravivastus | 37% |
| **Ravivastuse kestus** |
| Mediaanc (95% CI), kuud | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Patsiendid ravivastuse kestusega ≥ 6 kuud | 64% |
| CI = usaldusintervalla Kinnitatud ravivastusb ORR ja DOR tulemused uurija hinnangul olid kooskõlas BICR esitatud hinnanguga; BICR hinnangu alusel oli ORR 43% (34%; 53%), sh CR määr 3% ja PR määr 40%; DOR mediaan BICR hinnangu alusel oli 10,8 kuud (95% CI: 6,9; 15,0) ning patsiente ravivastuse kestusega ≥ 6 kuud oli BICR hinnangu alusel 55%.c Kaplani‑Meieri hinnangufunktsiooni põhjal. |

Kasvajavastast toimet täheldati uuritud mutatsiooni alamtüüpide lõikes.

Immunogeensus

Pärast ravi Rybrevanti subkutaanse ravimvormiga on aeg‑ajalt tuvastatud ravimivastaseid antikehi (*anti‑drug antibodies*, ADA). Ei leitud tõendeid ADAde mõju kohta farmakokineetikale, efektiivsusele või ohutusele. Rybrevanti subkutaanset ravimvormi kas monoteraapiana või kombinatsioonravi osana saanud 389 uuritavast 37‑l (10%) tuvastati ravitekkesed rHuPH20 vastased antikehad. Neil uuritavatel täheldatud immunogeensus rHuPH20 suhtes ei mõjutanud amivantamabi farmakokineetikat.

Eakad

≥ 65‑aastastel patsientidel ei täheldatud < 65‑aastaste patsientidega võrreldes üldisi erinevusi ravimi efektiivsuses.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rybrevantiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta NSCLC korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Imendumine

Subkutaanset ravimvormi saavate osalejate populatsiooni farmakokineetilise analüüsi individuaalsete amivantamabi farmakokineetiliste näitajate hinnangute põhjal on amivantamabi geomeetriline keskmine (%CV) biosaadavus pärast subkutaanset manustamist 66,6% (14,9%), kusjuures aja mediaan maksimaalse kontsentratsiooni saabumiseni on 3 päeva.

Iga 2 nädala järel subkutaanse annustamise raviskeemi puhul oli amivantamabi geomeetriline keskmine (%CV) suurim minimaalne kontsentratsioon (Cmin) pärast 4. iganädalast annust 335 µg/ml (32,7%). Keskmine AUC1 nädal suurenes 3,5 korda ajavahemikul alates esimesest annusest kuni 2. tsükli 1. päevani. Pärast subkutaanset manustamist monoteraapiana ja kombinatsioonis lasertiniibiga täheldatakse amivantamabi suurimaid Cmin väärtusi tüüpiliselt iganädalase annustamise lõpus (2. tsükli 1. päev). Amivantamabi tasakaaluseisundi kontsentratsioon saabub ligikaudu 13. nädalaks. Amivantamabi geomeetriline keskmine (%CV) tasakaaluseisundi Cmin 4. tsükli 1. päeval oli 206 µg/ml (39,1%).

Tabelis 9 on loetletud suurimate minimaalsete kontsentratsioonide (2. tsükli 1. päeva Cmin) ja 2. tsükli kontsentratsiooni‑aja kõvera aluse pindala (AUC1.-15. päev) geomeetrilised keskmised (%CV), mida täheldati pärast amivantamabi soovitatavate annuste subkutaanset ja intravenoosset manustamist NSCLCga patsientidel. Need farmakokineetilised tulemusnäitajad olid aluseks samaväärsuse tõestamisel toetamaks üleminekut intravenoosselt ravimvormilt subkutaansele ravimvormile.

|  |
| --- |
| **Tabel 9. Kokkuvõte amivantamabi farmakokineetilistest näitajatest seerumis NSCLCga patsientidel (uuring PALOMA‑3)** |
| **Näitaja** | **Rybrevanti subkutaanne ravimvorm****1600 mg****(2240 mg patsientidel kehakaaluga ≥ 80 kg)** | **Rybrevanti intravenoosne ravimvorm****1050 mg****(1400 mg patsientidel kehakaaluga ≥ 80 kg)** |
| **Geomeetriline keskmine (%CV)** |
| 2. tsükli 1. päeva Cmin (µg/ml) | 335 (32,7%) | 293 (31,7%) |
| 2. tsükli AUC(1.-15. päev) (µg/ml) | 135 861 (30,7%) | 131 704 (24,0%) |

Jaotumine

Subkutaanset ravimvormi saavate osalejate populatsiooni farmakokineetilise analüüsi individuaalsete amivantamabi farmakokineetiliste näitajate hinnangute põhjal on geomeetriline keskmine (%CV) üldine jaotusruumala pärast amivantamabi subkutaanset manustamist 5,69 liitrit (23,8%).

Eritumine

Subkutaanset ravimvormi saavate osalejate populatsiooni farmakokineetilise analüüsi individuaalsete amivantamabi farmakokineetiliste näitajate hinnangute põhjal on lineaarse kliirensi (CL) hinnanguline geomeetriline keskmine (%CV) ja lineaarse kliirensiga seotud lõplik poolväärtusaeg vastavalt 0,224 liitrit ööpäevas (26,0%) ja 18,8 päeva (34,3%).

Patsientide erirühmad

*Eakad*

Vanuse (21…88 aastat) alusel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi amivantamabi farmakokineetikas.

*Neerukahjustus*

Kerge (60 ≤ kreatiniini kliirens [CrCl] < 90 ml/min), mõõduka (29 ≤ CrCl < 60 ml/min) või raske (15 ≤ CrCl < 29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi amivantamabi farmakokineetikas. Raske neerukahjustusega patsientide andmed on piiratud (n = 1), kuid puuduvad tõendid, mis viitaksid vajadusele kohandada neil patsientidel annust. Lõppstaadiumis neeruhaiguse (CrCl < 15 ml/min) mõju amivantamabi farmakokineetikale ei ole teada.

*Maksakahjustus*

Maksafunktsiooni muutused ei mõjuta tõenäoliselt mingil viisil amivantamabi eritumist, sest IgG1‑põhised molekulid nagu amivantamab ei metaboliseeru maksaradade kaudu.

Kergel [(üldbilirubiin ≤ normi ülemine piir (*upper limit normal*, ULN) ja ASAT > ULN) või (ULN < üldbilirubiin ≤ 1,5 × ULN)] või mõõdukal (1,5×ULN < üldbilirubiin ≤ 3×ULN ja mis tahes ASAT) maksakahjustusel ei täheldatud kliiniliselt olulist mõju amivantamabi farmakokineetikale. Mõõduka maksakahjustusega patsientide andmed on piiratud (n = 1), kuid puuduvad tõendid, mis viitaksid vajadusele kohandada neil patsientidel annust. Raske (üldbilirubiin > 3‑kordne ULN) maksakahjustuse mõju amivantamabi farmakokineetikale ei ole teada.

*Lapsed*

Amivantamabi farmakokineetikat lastel ei ole uuritud.

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Tavapärased korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Amivantamabi kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud. Tavapärased genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringud ei kehti üldjuhul bioloogiliste ravimite puhul, sest suured valgud ei ole võimelised difundeeruma rakkudesse ega interakteeruma DNA või kromosomaalse materjaliga.

Reproduktsioonitoksilisus

Ravimi mõju hindamiseks reproduktiivsusele ja loote arengule ei ole loomkatseid teostatud, siiski võib amivantamab toimemehhanismi põhjal põhjustada lootekahjustusi või arenguanomaaliaid. Nagu on kirjeldatud kirjandusallikates, võib embrüofetaalse või ema EGFRi signaaliülekande vähenemine, elimineerimine või häirumine takistada implantatsiooni, põhjustada embrüofetaalset kadu gestatsiooni erinevate staadiumide jooksul (mis on tingitud mõjust platsenta arengule), põhjustada arenguanomaaliaid paljudes organites või ellujäänud loodete enneaegset surma. Sarnaselt oli embrüole letaalne METi või selle ligandi, hepatotsüütide kasvufaktori (*hepatocyte growth factor*, HGF) väljatõrjumine, mis põhjustas raskeid defekte platsenta arengus, ning loodetel esines defektset lihaskoe arengut paljudes organites. Inimese IgG1 läbib teadaolevalt platsentaarbarjääri; seetõttu on võimalik amivantamabi ülekandumine emalt arenevale lootele.

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

EDTA dinaatriumsoola dihüdraat

Jää-äädikhape

Metioniin

Polüsorbaat 80 (E433)

Naatriumatsetaattrihüdraat

Sahharoos

Süstevesi

**6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaal

2 aastat

Ettevalmistatud süstal

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja seejärel kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 15 °C kuni 30 °C. Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast süstla ettevalmistamist vt lõik 6.3.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

10 ml lahust I tüüpi klaasist viaalis, millel on elastomeerist sulgur ja alumiiniumümbris koos pealtlükatava korgiga. Viaalis on 1600 mg amivantamabi. Pakendi suurus 1 viaal.

14 ml lahust I tüüpi klaasist viaalis, millel on elastomeerist sulgur ja alumiiniumümbris koos pealtlükatava korgiga. Viaalis on 2240 mg amivantamabi. Pakendi suurus 1 viaal.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Rybrevanti subkutaanne ravimvorm on ainult ühekordseks kasutamiseks ja see on kasutusvalmis.

Süstelahuse peab ette valmistama aseptika reegleid järgides järgmisel viisil:

Ettevalmistamine

* Tehke kindlaks vajalik annus ja valige sobiv Rybrevanti subkutaanse ravimvormi viaal vastavalt patsiendi ravieelsele kehakaalule (vt lõik 4.2).
* Patsiendid kehakaaluga < 80 kg saavad annuse 1600 mg ja patsiendid kehakaaluga ≥ 80 kg saavad annuse 2240 mg üks kord nädalas alates 1. kuni 4. nädalani ning seejärel alates 5. nädalast jätkavad manustamist iga 2 nädala järel.
* Võtke külmkapist (2 °C kuni 8 °C) välja sobiv Rybrevanti subkutaanse ravimvormi viaal.
* Veenduge, et Rybrevanti lahus on värvitu kuni kahvatukollane. Ravimit ei tohi kasutada, kui selles on läbipaistmatuid osakesi, värvuse muutusi või muid väikseid osakesi.
* Laske Rybrevanti subkutaansel ravimvormil soojeneda toatemperatuurini (15 °C kuni 30 °C) vähemalt 15 minuti jooksul. Ärge soojendage Rybrevanti subkutaanset ravimvormi mingil muul viisil. Mitte loksutada.
* Tõmmake viaalist sobiva suurusega süstlasse vajalik süstemaht Rybrevanti subkutaanset ravimvormi, kasutades ülekandenõela. Väiksemate süstalde kasutamisel on ravimi ettevalmistamisel ja manustamisel vaja rakendada vähem jõudu.
* Rybrevanti subkutaanne ravimvorm sobib kokku roostevabast terasest süstenõelte, polüpropüleenist ja polükarbonaadist süstalde ning polüetüleenist, polüuretaanist ja polüvinüülkloriidist subkutaansete infusioonisüsteemidega. Vajadusel võib infusioonisüsteemi läbiloputamiseks kasutada ka naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust.
* Asendage ülekandenõel transpordiks või manustamiseks sobiva tarvikuga. Et tagada sujuv manustamine, on soovitatav kasutada 21G…23G nõela või infusioonisüsteemi.

Ettevalmistatud süstla säilitamine

Ettevalmistatud süstlast tuleb ravim kohe patsiendile manustada. Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, tuleb ettevalmistatud süstalt hoida külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kuni 24 tundi ja seejärel toatemperatuuril 15 °C kuni 30 °C kuni 24 tundi. Ettevalmistatud süstal tuleb hävitada, kui see on olnud külmkapis kauem kui 24 tundi või toatemperatuuril kauem kui 24 tundi. Külmkapis hoitud lahusel tuleb enne manustamist lasta soojeneda toatemperatuurini.

Hävitamine

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgia

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1594/002

EU/1/21/1594/003

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. detsember 2021

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. september 2023

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**II LISA**

**A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Janssen Sciences Ireland UC

Barnahely

Ringaskiddy, Co. Cork

Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

* **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

* **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

* Euroopa Ravimiameti nõudel;
* kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rybrevant 350 mg infusioonilahuse kontsentraat

*amivantamabum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 7 ml viaal sisaldab 350 mg amivantamabi (50 mg/ml).

**3. ABIAINED**

Abiained: dinaatriumedetaat (EDTA), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, polüsorbaat 80, sahharoos ja süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Intravenoosne pärast lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Mitte loksutada.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1594/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille’ mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Rybrevant 350 mg steriilne kontsentraat

*amivantamabum*

i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

7 ml

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rybrevant 1 600 mg süstelahus

*amivantamabum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 10 ml viaal sisaldab 1 600 mg amivantamabi (160 mg/ml).

**3. ABIAINED**

Abiained: rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20), EDTA dinaatriumsoola dihüdraat, jää‑äädikhape, metioniin, polüsorbaat 80, naatriumatsetaattrihüdraat, sahharoos ja süstevesi.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 600 mg/10 ml

1 viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Ainult subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Mitte loksutada.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1594/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille’ mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Rybrevant 1 600 mg süstelahus

*amivantamabum*

Subkutaanne

s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Ainult subkutaanne.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 600 mg/10 ml

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rybrevant 2 240 mg süstelahus

*amivantamabum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 14 ml viaal sisaldab 2 240 mg amivantamabi (160 mg/ml).

**3. ABIAINED**

Abiained: rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20), EDTA dinaatriumsoola dihüdraat, jää‑äädikhape, metioniin, polüsorbaat 80, naatriumatsetaattrihüdraat, sahharoos ja süstevesi.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

2 240 mg/14 ml

1 viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Ainult subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Mitte loksutada.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1594/003

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille’ mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Rybrevant 2 240 mg süstelahus

*amivantamabum*

Subkutaanne

s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Ainult subkutaanne.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

2 240 mg/14 ml

**6. MUU**

B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Rybrevant 350 mg infusioonilahuse kontsentraat**

amivantamab (*amivantamabum*)

Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

* Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
* Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
* Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Rybrevant ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne Rybrevanti teile manustamist

3. Kuidas Rybrevanti manustatakse

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Rybrevanti säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Rybrevant ja milleks seda kasutatakse**

**Mis ravim on Rybrevant**

Rybrevant on vähiravim. See sisaldab toimeainet amivantamabi – antikeha (teatud tüüpi valk), mis on loodud ära tundma ja kinnituma teatud kindlate sihtmärkide külge teie kehas.

**Milleks Rybrevanti kasutatakse**

Rybrevanti kasutatakse täiskasvanutel, kellel on teatud tüüpi kopsuvähk, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks. Seda kasutatakse siis, kui vähk on teistesse kehaosadesse edasi levinud ja geenis nimega „EGFR“ on tekkinud teatud muutused.

Rybrevant võidakse teile määrata:

* esimese ravimina, mida te saate vähi raviks kombinatsioonis lasertiniibiga,
* kombinatsioonis keemiaraviga pärast eelneva EGFRi türosiinkinaasi inhibiitorit (TKI) sisaldava ravi ebaõnnestumist,
* esimese ravimina, mida te saate vähi raviks, kombinatsioonis keemiaraviga, või
* kui keemiaravi ei mõju enam teie vähile.

**Kuidas Rybrevant toimib**

Rybrevanti toimeaine amivantamabi sihtmärkideks on kaks vähirakkudel leiduvat valku:

* epidermaalse kasvufaktori retseptor (EGFR) ja
* mesenhümaal-epiteliaalse ülemineku (MET) faktor.

Selle ravimi toime põhineb nende valkude külge kinnitumisel. See võib aidata aeglustada või peatada kopsuvähi kasvamist. Samuti võib see aidata vähendada kasvaja suurust.

Rybrevanti võidakse manustada kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega. On tähtis, et te loeksite ka nende teiste ravimite pakendi infolehti. Kui teil on mis tahes küsimusi nende ravimite kohta, küsige oma arstilt.

**2. Mida on vaja teada enne Rybrevanti teile manustamist**

**Rybrevanti ei tohi kasutada**

* kui olete amivantamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge kasutage seda ravimit, kui eelnev kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi teile manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Rybrevanti teile manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

* kui teil on olnud kopsupõletik (seisund, mida nimetatakse „interstitsiaalseks kopsuhaiguseks“ või „pneumoniidiks“).

**Teatage otsekohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib selle ravimi kasutamise ajal mõni järgmistest kõrvaltoimetest (vt rohkem teavet lõigus 4):**

* Mis tahes kõrvaltoime, mis tekib sel ajal, kui ravimit manustatakse teile veeni.
* Järsku tekkiv hingeldus, köha või palavik, mis võivad viidata kopsupõletikule. Kuna see seisund võib olla eluohtlik, jälgib tervishoiutöötaja teid võimalike sümptomite suhtes.
* Kui seda ravimit kasutatakse koos teise ravimi, lasertiniibiga, võivad tekkida eluohtlikud kõrvaltoimed (veenides verehüüvete tekkimise tõttu). Teie arst annab teile täiendavaid ravimeid, mis aitavad ravi ajal ära hoida verehüüvete teket, ning jälgib teid võimalike sümptomite suhtes.
* Nahaprobleemid. Nahaprobleemide riski vähendamiseks tuleb selle ravimi kasutamise ajal vältida päikese käes viibimist, kanda kaitsvat riietust, kasutada päikesekaitset ja kanda regulaarselt nahale ja küüntele niisutavaid vahendeid. Teil tuleb seda tegevust jätkata ka 2 kuu jooksul pärast ravi. Arst võib teile soovitada, et te alustaksite nahaprobleeme ennetava(te) ravimi(te) kasutamist; ta võib määrata teile ravimeid või saata teid nahaarsti (dermatoloogi) konsultatsioonile, kui teil tekivad ravi ajal nahareaktsioonid.
* Silmaprobleemid. Pöörduge otsekohe oma arsti või meditsiiniõe poole, kui teil esineb nägemishäireid või tekib silmavalu. Kui kasutate kontaktläätsesid ja teil on mis tahes uusi silmasümptomeid, lõpetage kontaktläätsede kandmine ja teatage sellest kohe oma arstile.

**Lapsed ja noorukid**

Ärge manustage seda ravimit lastele ega alla 18‑aastastele noorukitele, sest ei ole teada, kas see ravim on selles vanuserühmas ohutu ja efektiivne.

**Muud ravimid ja Rybrevant**

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

**Rasestumisvastased vahendid**

* Kui te olete rasestumisvõimeline, siis peate kasutama usaldusväärset rasestumisvastast vahendit ravi ajal Rybrevantiga ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

**Rasedus**

* Teatage oma arstile või meditsiiniõele enne selle ravimi teile manustamist, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.
* Võimalik, et see ravim võib kahjustada sündimata last. Kui te rasestute selle ravimi kasutamise ajal, rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele. Te otsustate koos oma arstiga, kas ravimi manustamisest saadav kasu on suurem kui risk teie sündimata lapsele.

**Imetamine**

Ei ole teada, kas Rybrevant eritub rinnapiima. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga. Te otsustate koos oma arstiga, kas rinnaga toitmisest saadav kasu on suurem kui risk teie lapsele.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kui tunnete pärast Rybrevanti teile manustamist väsimust või pearinglust või kui teil esineb silmade ärritust või nägemishäireid, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

**Rybrevant sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“, kuid kui teile manustatakse Rybrevanti, siis võib see olla segatud lahusega, mis sisaldab naatriumi. Pidage arstiga nõu, kui olete väikese soolasisaldusega dieedil.

**Rybrevant sisaldab polüsorbaati**

Ravim sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 80 ühes ml‑s, mis vastab 4,2 mg‑le 7 ml viaali kohta. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige arstile, kui teil on mis tahes allergiaid.

**3. Kuidas Rybrevanti manustatakse**

**Kui palju ravimit manustatakse**

Arst arvutab teile välja Rybrevanti õige annuse. Selle ravimi annus sõltub teie kehakaalust ravi alustamise ajal. Te saate ravi Rybrevantiga iga 2 või 3 nädala järel vastavalt sellele, millise ravi on arst teile otsustanud määrata.

Rybrevanti soovitatav annus iga 2 nädala järel manustamisel on:

* 1050 mg, kui teie kehakaal on alla 80 kg.
* 1400 mg, kui teie kehakaal on 80 kg või rohkem.

Rybrevanti soovitatav annus iga 3 nädala järel manustamisel on:

* esimese 4 annuse jaoks 1400 mg ja järgnevate annuste jaoks 1750 mg, kui teie kehakaal on alla 80 kg.
* esimese 4 annuse jaoks 1750 mg ja järgnevate annuste jaoks 2100 mg, kui teie kehakaal on 80 kg või rohkem.

**Kuidas ravimit manustatakse**

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde. Seda manustatakse veeni mitu tundi kestva tilkinfusioonina (intravenoosne infusioon).

Rybrevanti manustatakse järgmisel viisil:

* esimesel 4 nädalal üks kord nädalas
* seejärel üks kord iga 2 nädala järel, alustades 5. nädalal, või üks kord iga 3 nädala järel, alustades 7. nädalal, senikaua, kui teil on ravist kasu.

Esimesel nädalal manustab arst teile Rybrevanti annuse jagatuna kahele päevale.

**Ravimid, mida manustatakse ravi ajal Rybrevantiga**

Enne igat Rybrevanti infusiooni manustatakse teile ravimeid, mis aitavad vähendada võimalust infusiooniga seotud reaktsioonide tekkeks. Siia kuuluvad:

* allergilise reaktsiooni ravimid (antihistamiinid);
* põletikuvastased ravimid (kortikosteroidid);
* palavikualandajad (nt paratsetamool).

Teile võidakse manustada ka teisi ravimeid vastavalt sellele, milliseid sümptomeid teil esineb.

**Kui teile manustatakse Rybrevanti rohkem, kui ette nähtud**

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde. Sellisel ebatõenäolisel juhul, kui teile manustatakse liiga palju ravimit (üleannustamine), jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

**Kui te unustate minna visiidile, et manustada Rybrevanti**

On väga tähtis, et lähete kohale igale kokkulepitud visiidile. Kui teil jääb visiidile minemata, leppige niipea kui võimalik kokku uus aeg.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Tõsised kõrvaltoimed**

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui te märkate järgmiseid tõsiseid kõrvaltoimeid:

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10‑st):

* Infusioonireaktsiooni nähud – nt külmavärinad, hingeldus, iiveldus, õhetus, ebamugavustunne rinnus ja oksendamine ravimi manustamise ajal. See võib juhtuda eeskätt esimese annuse manustamise ajal. Teie arst võib anda teile teisi ravimeid või on tarvis infusioonikiirust aeglustada või infusioon peatada.
* Manustamisel koos teise ravimiga, mida nimetatakse lasertiniibiks, võivad tekkida verehüübed veenides, eriti kopsudes või jalgades. Nähtude hulka võivad kuuluda terav valu rinnus, hingeldus, kiire hingamine, valu jalas ning käte või jalgade paistetus.
* Nahaprobleemid – nt lööve (sh akne), küüneümbruse naha infektsioon, kuiv nahk, sügelus, valu ja punetus. Teatage oma arstile, kui teie naha- või küüneprobleemid halvenevad.

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10‑st)

* Silmaprobleemid – nt kuivsilmsus, silmalau turse, silmade sügelus, nägemishäired, ripsmete kasvamine.
* Kopsupõletiku nähud – nt järsku tekkiv hingamisraskus, köha või palavik. See võib viia püsiva kahjustuseni („interstitsiaalne kopsuhaigus“). On võimalik, et arst soovib peatada ravi Rybrevantiga, kui teil tekib see kõrvaltoime.

**Aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100‑st)

* sarvkesta (silma esiosa) põletik
* põletik silma sees, mis võib mõjutada nägemist
* eluohtlik lööve villide ja naha irdumisega laialdaselt üle keha (toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati kliinilistes uuringutes Rybrevanti ja lasertiniibi kombinatsiooniga:

**Teised kõrvaltoimed**

Teatage oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10‑st):

* küünekahjustused
* verevalgu „albumiini“ vähesus veres
* vedelikupeetuse tõttu tekkinud tursed
* haavandid suus
* maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres
* närvikahjustus, mis võib põhjustada surinat, tuimust, valu või valutundlikkuse kadu
* suur väsimustunne
* kõhukinnisus
* kõhulahtisus
* vähenenud söögiisu
* vere väike kaltsiumisisaldus
* iiveldus
* lihasspasmid
* vere väike kaaliumisisaldus
* pearinglus
* lihasevalud
* oksendamine
* palavik
* kõhuvalu.

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10‑st):

* hemorroidid
* punetus, paistetus, ketendus või hellus, peamiselt kätel või jalgadel (palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom)
* vere väike magneesiumisisaldus
* sügelev lööve (nõgestõbi).

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati Rybrevanti kasutamisel kliinilistes uuringutes, kui seda manustati ainsa ravimina:

**Teised kõrvaltoimed**

Teatage oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10‑st):

* verevalk „albumiini“ vähenenud sisaldus veres
* paistetus, mis on tingitud vedeliku kogunemisest organismis
* suur väsimustunne
* haavandid suus
* kõhukinnisus või kõhulahtisus
* vähenenud söögiisu
* maksaensüümi „alaniini aminotransferaasi“ suurenenud aktiivsus veres (maksahaiguse võimalik näht)
* maksaensüümi „aspartaadi aminotransferaasi“ suurenenud aktiivsus veres (maksahaiguse võimalik näht)
* pearinglustunne
* maksaensüümi „alkaalse fosfataasi“ suurenenud aktiivsus veres
* lihasevalud
* palavik
* kaltsiumi vähenenud sisaldus veres.

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10‑st):

* kõhuvalu
* vere väike kaaliumisisaldus
* vere väike magneesiumisisaldus
* hemorroidid.

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati Rybrevanti kasutamisel kliinilistes uuringutes, kui seda manustati kombinatsioonis keemiaraviga:

**Teised kõrvaltoimed**

Teatage oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10‑st):

* vere väike vere valgeliblede arv (neutropeenia)
* vere väike vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) arv
* verehüüve veenis
* tugev väsimustunne
* iiveldus
* haavandid suus
* kõhukinnisus
* kehas peetuvast vedelikust tingitud tursed
* vähenenud söögiisu
* valgu albumiini väike sisaldus veres
* maksaensüümi alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres, mis võib viidata maksahäiretele
* maksaensüümi aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres, mis võib viidata maksahäiretele
* oksendamine
* vere väike kaaliumisisaldus
* kõhulahtisus
* palavik
* vere väike magneesiumisisaldus
* vere väike kaltsiumisisaldus.

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10‑st):

* ensüümi alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres
* kõhuvalu
* pearinglustunne
* hemorroidid
* lihasevalud.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Rybrevanti säilitada**

Rybrevanti säilitatakse haiglas või kliinikus.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 10 tunni jooksul temperatuuril 15 °C kuni 25 °C tavapärase valgustusega tubastes tingimustes. Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Hoida külmkapis (2 °C…8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Teie tervishoiutöötaja hävitab ravimid, mida enam ei kasutata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Rybrevant sisaldab**

* Toimeaine on amivantamab. Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 50 mg amivantamabi. Üks viaal 7 ml kontsentraadiga sisaldab 350 mg amivantamabi.
* Teised koostisosad on dinaatriumedetaat (EDTA), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, polüsorbaat 80, sahharoos ja süstevesi (vt lõik 2).

**Kuidas Rybrevant välja näeb ja pakendi sisu**

Rybrevant on infusioonilahuse kontsentraat. See on värvitu kuni kahvatukollane vedelik. Ravim on saadaval pappkarbis, mis sisaldab 1 klaasviaali 7 ml kontsentraadiga.

**Müügiloa hoidja**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgia

**Tootja**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Janssen‑Cilag NVTel/Tél: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**UAB "JOHNSON & JOHNSON"Tel: +370 5 278 68 88lt@its.jnj.com |
| **България**„Джонсън & Джонсън България” ЕООДТел.: +359 2 489 94 00jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**Janssen‑Cilag NVTél/Tel: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**Janssen‑Cilag s.r.o.Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**Janssen‑Cilag Kft.Tel.: +36 1 884 2858janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**Janssen‑Cilag A/STlf.: +45 4594 8282jacdk@its.jnj.com | **Malta**AM MANGION LTDTel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**Janssen‑Cilag GmbHTel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955jancil@its.jnj.com | **Nederland**Janssen‑Cilag B.V.Tel: +31 76 711 1111janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaalTel: +372 617 7410ee@its.jnj.com | **Norge**Janssen‑Cilag ASTlf: +47 24 12 65 00jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**Janssen‑Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**Janssen‑Cilag Pharma GmbHTel: +43 1 610 300 |
| **España**Janssen‑Cilag, S.A.Tel: +34 91 722 81 00contacto@its.jnj.com | **Polska**Janssen‑Cilag Polska Sp. z o.o.Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**Janssen‑CilagTél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03medisource@its.jnj.com | **Portugal**Janssen‑Cilag Farmacêutica, Lda.Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**Johnson & Johnson S.E. d.o.o.Tel: +385 1 6610 700jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**Johnson & Johnson România SRLTel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**Janssen Sciences Ireland UCTel: 1 800 709 122medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**Johnson & Johnson d.o.o.Tel: +386 1 401 18 00Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com |
| **Ísland**Janssen‑Cilag ABc/o Vistor hf.Sími: +354 535 7000janssen@vistor.is | **Slovenská republika**Johnson & Johnson, s.r.o.Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**Janssen‑Cilag SpATel: 800.688.777 / +39 02 2510 1janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**Janssen‑Cilag OyPuh/Tel: +358 207 531 300jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**Βαρνάβας Χατζηπαναγής ΛτδΤηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**Janssen‑Cilag ABTfn: +46 8 626 50 00jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle LatvijāTel: +371 678 93561lv@its.jnj.com | **United Kingdom (Northern Ireland)**Janssen Sciences Ireland UCTel: +44 1 494 567 444 |

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud allpool.

Valmistage intravenoosne infusioonilahus, järgides aseptika nõudeid, alltoodud viisil:

Ettevalmistamine

* Selgitage välja vajalik annus ja vajaminevate Rybrevanti viaalide arv, lähtudes patsiendi ravieelsest kehakaalust. Üks Rybrevanti viaal sisaldab 350 mg amivantamabi.
* Iga 2 nädala järel annustamisel manustatakse < 80 kg patsientidele 1050 mg ja ≥ 80 kg patsientidele 1400 mg üks kord nädalas, kokku 4 annust; seejärel alates 5. nädalast iga 2 nädala järel.
* Iga 3 nädala järel annustamisel manustatakse < 80 kg patsientidele 1400 mg üks kord nädalas, kokku 4 annust; seejärel alates 7. nädalast 1750 mg iga 3 nädala järel; ning ≥ 80 kg patsientidele manustatakse 1750 mg üks kord nädalas, kokku 4 annust; seejärel alates 7. nädalast 2100 mg iga 3 nädala järel.
* Kontrollige, kas Rybrevanti lahus on värvitu kuni kahvatukollane. Ärge kasutage ravimit, kui täheldate värvimuutust või nähtavaid osakesi.
* Tõmmake 250 ml 5% glükoosilahuse või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse infusioonikotist välja ja seejärel visake minema vastavas koguses lahust, mis on võrdne vajaliku lisatava Rybrevanti kontsentraadi mahuga (iga viaali kohta tuleb infusioonikotist eemaldada 7 ml lahust). Infusioonikott peab olema valmistatud polüvinüülkloriidist (PVC), polüpropüleenist (PP), polüetüleenist (PE) või polüolefiinisegust (PP+PE).
* Tõmmake igast Rybrevanti vajaminevast viaalist välja 7 ml kontsentraati ning seejärel lisage see infusioonikotti. Igas viaalis on 0,5 ml lisamahtu, et tagada piisav väljatõmmatav maht. Infusioonikotis olev lõplik maht peab olema 250 ml. Kogu viaali allesjäänud osa tuleb hävitada.
* Pöörake kott ettevaatlikult tagurpidi, et lahus seguneks. Ärge loksutage.
* Enne manustamist kontrollige visuaalselt, et lahuses ei oleks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. Ärge kasutage lahust, kui täheldate värvuse muutust või nähtavaid osakesi.

Manustamine

* Manustage lahjendatud lahus intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonisüsteemi, mis on varustatud vooluregulaatoriga ja integreeritud steriilse, mittepürogeense, madala valgusiduvusega polüeetersulfoonist (PES) filtriga (poori suurus 0,22 või 0,2 mikromeetrit). Manustamissüsteemid peavad olema valmistatud kas polüuretaanist (PU), polübutadieenist (PBD), PVCst, PPst või PEst.
* Enne iga Rybrevanti infusiooni alustamist **peab** filtriga manustamiskomplekti täitma kas 5% glükoosilahusega või 0,9% naatriumkloriidi lahusega.
* Ärge infundeerige Rybrevanti samaaegselt sama intravenoosse süsteemi kaudu koos teiste toimeainetega.
* Lahjendatud lahuse peab manustama 10 tunni jooksul (kaasa arvatud infusioonile kuluv aeg) toatemperatuuril (15 °C kuni 25 °C) ja tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.
* Tulenevalt IRRide esinemissagedusest esimese annuse manustamisel tuleb 1. nädalal ja 2. nädalal infundeerida amivantamabi perifeersesse veeni; tsentraalsesse veeni võib manustada järgnevatel nädalatel, kui IRRide risk on väiksem.

Hävitamine

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kogu kasutamata ravimpreparaat, mida ei ole manustatud 10 tunni jooksul, tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Rybrevant 1600 mg süstelahus**

**Rybrevant 2240 mg süstelahus**

amivantamab (*amivantamabum*)

Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

* Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
* Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
* Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Rybrevant ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne Rybrevanti teile manustamist

3. Kuidas Rybrevanti manustatakse

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Rybrevanti säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Rybrevant ja milleks seda kasutatakse**

**Mis ravim on Rybrevant**

Rybrevant on vähiravim. See sisaldab toimeainet amivantamabi – antikeha (teatud tüüpi valk), mis on loodud ära tundma ja kinnituma teatud kindlate sihtmärkide külge teie kehas.

**Milleks Rybrevanti kasutatakse**

Rybrevanti kasutatakse täiskasvanutel, kellel on teatud tüüpi kopsuvähk, mida nimetatakse mitteväikerakk‑kopsuvähiks. Seda kasutatakse siis, kui vähk on teistesse kehaosadesse edasi levinud ja geenis nimega „EGFR“ on tekkinud teatud muutused.

Rybrevant võidakse teile määrata:

* esimese ravimina, mida te saate vähi raviks kombinatsioonis lasertiniibiga, või
* kui keemiaravi ei mõju enam teie vähile.

**Kuidas Rybrevant toimib**

Rybrevanti toimeaine amivantamabi sihtmärkideks on kaks vähirakkudel leiduvat valku:

* epidermaalse kasvufaktori retseptor (EGFR) ja
* mesenhümaal‑epiteliaalse ülemineku (MET) faktor.

Selle ravimi toime põhineb nende valkude külge kinnitumisel. See võib aidata aeglustada või peatada kopsuvähi kasvamist. Samuti võib see aidata vähendada kasvaja suurust.

Rybrevanti võidakse manustada kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega. On tähtis, et te loeksite ka nende teiste ravimite pakendi infolehti. Kui teil on mis tahes küsimusi nende ravimite kohta, küsige oma arstilt.

**2. Mida on vaja teada enne Rybrevanti teile manustamist**

**Rybrevanti ei tohi kasutada**

* kui olete amivantamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge kasutage seda ravimit, kui eelnev kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi teile manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Rybrevanti teile manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

* kui teil on olnud kopsupõletik (seisund, mida nimetatakse „interstitsiaalseks kopsuhaiguseks“ või „pneumoniidiks“).

**Teatage otsekohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib selle ravimi kasutamise ajal mõni järgmistest kõrvaltoimetest (vt rohkem teavet lõigus 4):**

* Mis tahes kõrvaltoime, mis tekib sel ajal, kui ravimit teile süstitakse.
* Järsku tekkiv hingeldus, köha või palavik, mis võivad viidata kopsupõletikule. Kuna see seisund võib olla eluohtlik, jälgib tervishoiutöötaja teid võimalike sümptomite suhtes.
* Kui seda ravimit kasutatakse koos teise ravimi, lasertiniibiga, võivad tekkida eluohtlikud kõrvaltoimed (veenides verehüüvete tekkimise tõttu). Teie arst annab teile täiendavaid ravimeid, mis aitavad ravi ajal ära hoida verehüüvete teket, ning jälgib teid võimalike sümptomite suhtes.
* Nahaprobleemid. Nahaprobleemide riski vähendamiseks tuleb selle ravimi kasutamise ajal vältida päikese käes viibimist, kanda kaitsvat riietust, kasutada päikesekaitset ja kanda regulaarselt nahale ja küüntele niisutavaid vahendeid. Teil tuleb seda tegevust jätkata ka 2 kuu jooksul pärast ravi. Arst võib teile soovitada, et te alustaksite nahaprobleeme ennetava(te) ravimi(te) kasutamist; ta võib määrata teile ravimeid või saata teid nahaarsti (dermatoloogi) konsultatsioonile, kui teil tekivad ravi ajal nahareaktsioonid.
* Silmaprobleemid. Pöörduge otsekohe oma arsti või meditsiiniõe poole, kui teil esineb nägemishäireid või tekib silmavalu. Kui kasutate kontaktläätsesid ja teil on mis tahes uusi silmasümptomeid, lõpetage kontaktläätsede kandmine ja teatage sellest kohe oma arstile.

**Lapsed ja noorukid**

Ärge manustage seda ravimit lastele ega alla 18‑aastastele noorukitele, sest ei ole teada, kas see ravim on selles vanuserühmas ohutu ja efektiivne.

**Muud ravimid ja Rybrevant**

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

**Rasestumisvastased vahendid**

* Kui te olete rasestumisvõimeline, siis peate kasutama usaldusväärset rasestumisvastast vahendit ravi ajal Rybrevantiga ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

**Rasedus**

* Teatage oma arstile või meditsiiniõele enne selle ravimi teile manustamist, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.
* Võimalik, et see ravim võib kahjustada sündimata last. Kui te rasestute selle ravimi kasutamise ajal, rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele. Te otsustate koos oma arstiga, kas ravimi manustamisest saadav kasu on suurem kui risk teie sündimata lapsele.

**Imetamine**

Ei ole teada, kas Rybrevant eritub rinnapiima. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga. Te otsustate koos oma arstiga, kas rinnaga toitmisest saadav kasu on suurem kui risk teie lapsele.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kui tunnete pärast Rybrevanti teile manustamist väsimust või pearinglust või kui teil esineb silmade ärritust või nägemishäireid, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

**Rybrevant sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

**Rybrevant sisaldab polüsorbaati**

Ravim sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 80 ühes ml‑s, mis vastab 6 mg‑le 10 ml viaali kohta või 8,4 mg‑le 14 ml viaali kohta. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige arstile, kui teil on mis tahes allergiaid.

**3. Kuidas Rybrevanti manustatakse**

**Kui palju ravimit manustatakse**

Arst arvutab teile välja Rybrevanti õige annuse. Selle ravimi annus sõltub teie kehakaalust ravi alustamise ajal.

Rybrevanti soovitatav annus on:

* 1600 mg, kui teie kehakaal on alla 80 kg.
* 2240 mg, kui teie kehakaal on 80 kg või rohkem.

**Kuidas ravimit manustatakse**

Rybrevanti manustab teile arst või meditsiiniõde ligikaudu 5 minutit kestva süstena naha alla (subkutaanne süste). Seda manustatakse kõhupiirkonda (kõhtu), mitte teistesse kehapiirkondadesse, ning ei manustata kõhus kohtadesse, kus nahk on punetav, verevalumitega, hell, kõva või kus on tätoveeringuid või arme.

Kui te tunnete süstimise ajal valu, võib arst või meditsiiniõde süstimise katkestada ja manustada teile ülejäänud ravimi teise süstekoha kaudu teie kõhul.

Rybrevanti manustatakse järgmisel viisil:

* esimesel 4 nädalal üks kord nädalas
* seejärel üks kord iga 2 nädala järel, alustades 5. nädalal, senikaua, kui teil on ravist kasu.

**Ravimid, mida manustatakse ravi ajal Rybrevantiga**

Enne igat Rybrevanti süstet manustatakse teile ravimeid, mis aitavad vähendada võimalust manustamisega seotud reaktsioonide tekkeks. Siia kuuluvad:

* allergilise reaktsiooni ravimid (antihistamiinid);
* põletikuvastased ravimid (kortikosteroidid);
* palavikualandajad (nt paratsetamool).

Teile võidakse manustada ka teisi ravimeid vastavalt sellele, milliseid sümptomeid teil esineb.

**Kui teile manustatakse Rybrevanti rohkem, kui ette nähtud**

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde. Sellisel ebatõenäolisel juhul, kui teile manustatakse liiga palju ravimit (üleannustamine), jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

**Kui te unustate minna visiidile, et manustada Rybrevanti**

On väga tähtis, et lähete kohale igale kokkulepitud visiidile. Kui teil jääb visiidile minemata, leppige niipea kui võimalik kokku uus aeg.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Tõsised kõrvaltoimed**

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui te märkate järgmiseid tõsiseid kõrvaltoimeid:

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10‑st):

* Süstereaktsiooni nähud – nt külmavärinad, hingeldus, iiveldus, õhetus, ebamugavustunne rinnus ja palavik. See võib juhtuda eeskätt esimese annuse manustamise ajal. Teie arst võib anda teile teisi ravimeid või on tarvis süstimine peatada.
* Nahaprobleemid – nt lööve (sh akne), küüneümbruse naha infektsioon, kuiv nahk, sügelus, valu ja punetus. Teatage oma arstile, kui teie naha- või küüneprobleemid halvenevad.
* Manustamisel koos teise ravimiga, mida nimetatakse lasertiniibiks, võivad tekkida verehüübed veenides, eriti kopsudes või jalgades. Nähtude hulka võivad kuuluda terav valu rinnus, hingeldus, kiire hingamine, valu jalas ning käte või jalgade paistetus.
* Silmade probleemid – nt kuivsilmsus, silmalau turse ja silmade sügelus.

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10‑st)

* Kopsupõletiku nähud – nt järsku tekkiv hingamisraskus, köha või palavik. See võib viia püsiva kahjustuseni („interstitsiaalne kopsuhaigus“). On võimalik, et arst soovib peatada ravi Rybrevantiga, kui teil tekib see kõrvaltoime.
* Silmaprobleemid – nt nägemishäired ja ripsmete kasvamine.
* Sarvkesta (silma esiosa) põletik.

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati Rybrevanti kasutamisel kliinilistes uuringutes, kui seda manustati ainsa ravimina infusioonina veeni:

**Teised kõrvaltoimed**

Teatage oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10‑st):

* verevalk „albumiini“ vähenenud sisaldus veres
* paistetus, mis on tingitud vedeliku kogunemisest organismis
* suur väsimustunne
* haavandid suus
* iiveldus
* oksendamine
* kõhukinnisus või kõhulahtisus
* vähenenud söögiisu
* maksaensüümide „alaniini aminotransferaasi“ ja „aspartaadi aminotransferaasi“ suurenenud aktiivsus veres
* pearinglustunne
* maksaensüümi „alkaalse fosfataasi“ suurenenud aktiivsus veres
* lihasevalud
* palavik
* kaltsiumi vähenenud sisaldus veres.

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10‑st):

* kõhuvalu
* vere väike kaaliumisisaldus
* vere väike magneesiumisisaldus
* hemorroidid.

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati kliinilistes uuringutes Rybrevanti (kas infusioonina veeni või süstena naha alla) ja lasertiniibi kombinatsiooniga:

**Teised kõrvaltoimed**

Teatage oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10‑st):

* verevalk „albumiini“ vähenenud sisaldus veres
* haavandid suus
* maksatoksilisus
* vedelikupeetuse tõttu tekkinud tursed
* suur väsimustunne
* ebatavaline tunne nahal (torkimis- või sipelgate ronimise tunne)
* kõhukinnisus
* kõhulahtisus
* vähenenud söögiisu
* iiveldus
* vere väike kaltsiumisisaldus
* oksendamine
* lihasevalu
* vere väike kaaliumisisaldus
* lihasspasmid
* pearinglustunne
* palavik
* kõhuvalu.

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10‑st):

* hemorroidid
* ärritus või valu süstekohas
* vere väike magneesiumisisaldus
* punetus, paistetus, ketendus või hellus, peamiselt kätel või jalgadel (palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom)
* sügelev lööve (nõgestõbi).

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Rybrevanti säilitada**

Rybrevanti säilitatakse haiglas või kliinikus.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C…8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ettevalmistatud süstla kasutusaegne keemilis‑füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja seejärel 24 tunni jooksul temperatuuril 15 °C kuni 30 °C. Kui annuse ettevalmistamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Teie tervishoiutöötaja hävitab ravimid, mida enam ei kasutata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Rybrevant sisaldab**

* Toimeaine on amivantamab. Üks ml lahust sisaldab 160 mg amivantamabi. Üks viaal 10 ml süstelahusega sisaldab 1600 mg amivantamabi. Üks viaal 14 ml süstelahusega sisaldab 2240 mg amivantamabi.
* Teised koostisosad on rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20), EDTA dinaatriumsoola dihüdraat, jää‑äädikhape, metioniin, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaattrihüdraat, sahharoos ja süstevesi (vt lõik 2 „Rybrevant sisaldab naatriumi“ ja „Rybrevant sisaldab polüsorbaati“).

**Kuidas Rybrevant välja näeb ja pakendi sisu**

Rybrevanti süstelahus on värvitu kuni kahvatukollane vedelik. Ravim on saadaval pappkarbis, mis sisaldab 1 klaasviaali 10 ml lahusega või 1 klaasviaali 14 ml lahusega.

**Müügiloa hoidja**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgia

**Tootja**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Janssen‑Cilag NVTel/Tél: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**UAB "JOHNSON & JOHNSON"Tel: +370 5 278 68 88lt@its.jnj.com |
| **България**„Джонсън & Джонсън България” ЕООДТел.: +359 2 489 94 00jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**Janssen‑Cilag NVTél/Tel: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**Janssen‑Cilag s.r.o.Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**Janssen‑Cilag Kft.Tel.: +36 1 884 2858janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**Janssen‑Cilag A/STlf.: +45 4594 8282jacdk@its.jnj.com | **Malta**AM MANGION LTDTel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**Janssen‑Cilag GmbHTel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955jancil@its.jnj.com | **Nederland**Janssen‑Cilag B.V.Tel: +31 76 711 1111janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaalTel: +372 617 7410ee@its.jnj.com | **Norge**Janssen‑Cilag ASTlf: +47 24 12 65 00jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**Janssen‑Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**Janssen‑Cilag Pharma GmbHTel: +43 1 610 300 |
| **España**Janssen‑Cilag, S.A.Tel: +34 91 722 81 00contacto@its.jnj.com | **Polska**Janssen‑Cilag Polska Sp. z o.o.Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**Janssen‑CilagTél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03medisource@its.jnj.com | **Portugal**Janssen‑Cilag Farmacêutica, Lda.Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**Johnson & Johnson S.E. d.o.o.Tel: +385 1 6610 700jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**Johnson & Johnson România SRLTel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**Janssen Sciences Ireland UCTel: 1 800 709 122medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**Johnson & Johnson d.o.o.Tel: +386 1 401 18 00JNJ-SI-safety@its.jnj.com |
| **Ísland**Janssen‑Cilag ABc/o Vistor ehf.Sími: +354 535 7000janssen@vistor.is | **Slovenská republika**Johnson & Johnson, s.r.o.Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**Janssen‑Cilag SpATel: 800.688.777 / +39 02 2510 1janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**Janssen‑Cilag OyPuh/Tel: +358 207 531 300jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**Βαρνάβας Χατζηπαναγής ΛτδΤηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**Janssen‑Cilag ABTfn: +46 8 626 50 00jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle LatvijāTel: +371 678 93561lv@its.jnj.com |  |

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Rybrevanti subkutaanset ravimvormi peab manustama tervishoiutöötaja.

Ravimivigade ennetamiseks on oluline kontrollida viaali etikettidelt, et patsiendile manustatakse talle määratud õige ravimvorm (intravenoosne või subkutaanne ravimvorm) ja annus. Rybrevanti subkutaanset ravimvormi tohib manustada üksnes subkutaanse süstena, kasutades kindlaks määratud annust. Rybrevanti subkutaanne ravimvorm ei ole mõeldud intravenoosseks manustamiseks.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud allpool.

Valmistage subkutaanne süstelahus ette aseptika reegleid järgides järgmisel viisil:

Ettevalmistamine

* Tehke kindlaks vajalik annus ja valige sobiv Rybrevanti subkutaanse ravimvormi viaal vastavalt patsiendi ravieelsele kehakaalule.
* Patsiendid kehakaaluga < 80 kg saavad 1600 mg ja patsiendid kehakaaluga ≥ 80 kg saavad 2240 mg üks kord nädalas alates 1. kuni 4. nädalani ning seejärel alates 5. nädalast jätkavad manustamist iga 2 nädala järel.
* Võtke külmkapist (2 °C kuni 8 °C) välja sobiv Rybrevanti subkutaanse ravimvormi viaal.
* Veenduge, et lahus on värvitu kuni kahvatukollane. Ravimit ei tohi kasutada, kui selles on läbipaistmatuid osakesi, värvuse muutusi või muid väikseid osakesi.
* Laske Rybrevanti subkutaansel ravimvormil soojeneda toatemperatuurini (15 °C kuni 30 °C) vähemalt 15 minuti jooksul. Ärge soojendage Rybrevanti subkutaanset ravimvormi mingil muul viisil. Mitte loksutada.
* Tõmmake viaalist sobiva suurusega süstlasse vajalik süstemaht Rybrevanti subkutaanset ravimvormi, kasutades ülekandenõela. Väiksemate süstalde kasutamisel on ravimi ettevalmistamisel ja manustamisel vaja rakendada vähem jõudu.
* Rybrevanti subkutaanne ravimvorm sobib kokku roostevabast terasest süstenõelte, polüpropüleenist ja polükarbonaadist süstalde ning polüetüleenist, polüuretaanist ja polüvinüülkloriidist subkutaansete infusioonisüsteemidega. Vajadusel võib infusioonisüsteemi läbiloputamiseks kasutada ka 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahust.
* Asendage ülekandenõel transpordiks või manustamiseks sobiva tarvikuga. Et tagada sujuv manustamine, on soovitatav kasutada 21G…23G nõela või infusioonisüsteemi.

Ettevalmistatud süstla säilitamine

Ettevalmistatud süstlast tuleb ravim kohe patsiendile manustada. Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, tuleb ettevalmistatud süstalt hoida külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kuni 24 tundi ja seejärel toatemperatuuril 15 °C kuni 30 °C kuni 24 tundi. Ettevalmistatud süstal tuleb hävitada, kui see on olnud külmkapis kauem kui 24 tundi või toatemperatuuril kauem kui 24 tundi. Külmkapis hoitud lahusel tuleb enne manustamist lasta soojeneda toatemperatuurini.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Hävitamine

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.