

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

Rybrewant 350 mg infusioonilahuse kontsentratsioon.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentratsiooni 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.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentratsioon.

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rybrewant 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 insertioonmutatsioonid;
- monoteraapiana kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on epidermaalse kasvufaktori retseptorit aktiveerivad 20. eksoni insertioonmutatsioonid, pärast platinapõhise ravi ebaõnnestumist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Rybrewantiga 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 „Soovitavad samaaegselt kasutatavad ravimid“).

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 ravieelselt ^a	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 ravieelselt ^a	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 mittevastuvõetava toksilisuse tekkeni.

Vahelejäädud 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 taas alustada käsiloleva annusega. Kui katkestus on pikem kui 7 päeva, on soovitatav ravi taas alustada vähendatud annusega, nagu on näidatud tabelis 3. Vt ka tabeli 3 järelt teatud kõrvaltoimetele eriomast annuse muutmist.

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 infusiooni kiiruseni (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 tromboboolia (VTE) juhud samaaegsel kasutamisel lasertiniibiga

Rybrevanti kombinatsioonis lasertiniibiga saavatele patsientidele tuleb ravi alustamisel manustada VTE juhtude ennetamiseks profülaktilisi antikoagulantere. Kliiniliste ravijuhendite alusel peavad patsiendid saama profülaktilistes annustes kas otsese toimega suukaudset antikoagulant (direct acting oral anticoagulant, DOAC) või madalmolekulaarset hepariini (low-molecular weight heparin, LMWH). K-vitamiini antagonistide 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 taas alustada 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 $\leq$ 2. astmeni tuleb taas alustada 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).

Soovitav samaaegselt kasutatavad ravimid

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 taas alustada ka glükokortikosteroidide manustamist. Vastavalt vajadusele tuleb manustada antiemeetikume.

Tabel 4. Premedikatsiooni annustamisskeem

Premedikatsioon	Annus	Manustamistee	Soovitav 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 soovitudele.

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 soovitudele.

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 abiainetes 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 antagonistide 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 taas alustada 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 antibiootikumlosiooni (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).

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 kasutataval 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 läbi viidud reproduktiivsuse loomkatseid. EGFRi ja METi inhibiitori molekulide manustamine tiinetele loomadele põhjustas embrüo-fetaalse arengu kahjustuste, embrüoletaalsuse ja abortide esinemissageduse suurenemist. Seetõttu, põhinedes toimemehhanismil ja loomudeliste 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 emaslloomade 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 platinapõhise 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

($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ 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 monoterapiiana saavatel patsientidel

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Mis tahes raskusaste (%)	3. kuni 4. raskusaste (%)
Kõrvaltoime			
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
Hüpomagneesium		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
Uveit		0,3	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Interstitaalne 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 nekroolüüs	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 [†]
Pürektsia		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
Hüpomagneeseemia		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
Uveit		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
Pürektsia		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
Hüpomagneesiumeemia	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
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
Püreeksia		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 taas alustamisel 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 taas alustamisel pärast pikaajalisi katkestusi annustamises kestusega üle 6 nädala tekkida IRR.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Interstitsiaalsest kopsuhaigusest või ILN-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 ILN, ravimindutseeritud ILN, kortikosteroidravi vajav kiirituspneumoniit või mis tahes tõendeid kliiniliselt aktiivsest ILNst (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 juhu 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, uveiid 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 immunogeensus teke. Amivantamabiga ravitud lokaalselt kaugelarenenenud 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, ravitekked 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 müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) 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 sihtitud EGFRi mutatsioone, nagu 19. eksoni deletsioonid, 21. eksoni L858R asendus ja 20. eksoni insertioonmutatsioonid, aktiveerivatele kasvajatele. Amivantamab seondub EGFRi ja METi ekstratsellulaarsete domeenidega.

Amivantamab häirib EGFRi ja METi signaaliülekanne 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 kasvajakarakkude pinnal muuta need rakud destruktiooni eesmärgiks immuunefektorrakudele, nagu loomulikud tapjarakud ja makrofaagid vastavalt antikehasõltuva rakulise tsütotoksilisuse (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) ja trogotsütoosi mehhanismide kaudu.

Farmakodünaamilised toimed

Albumiin

Amivantamab vähendas seerumis albumiinkontsentratsiooni, mis on METi inhibeerimise farmakodünaamiline toime. See avaldus tüüpiliselt esimese 8 nädala jooksul (vt lõik 4.8); seejärel stabiliseerus albumiinkontsentratsioon 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 monoterapiaga esimese rea ravina EGFRi mutatsioonidega lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kelle haigus ei allunud kuratiivsele ravile. Patsientide proovimaterjalid 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 kombinatsioonis lasertiniibiga, osimertiniibi monoterapiat või lasertiniibi monoterapiat 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 peaaegu 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 peaaegu metastaasid; 90%-l oli esmase diagnoosi saamise ajal IV staadiumi vähk. Mis puutub EGFRi mutatsiooni staatus, siis 60%-l olid 19. eksoni deletsioonid ja 40%-l 21. eksoni L858R asendusmutatsioonid.

Rybrevarianti 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

	Rybrevariant + lasertiniib (N = 429)	Osimertiniib (N = 429)
Progressioonivaba elulemus (<i>progression-free survival</i> , 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 (<i>overall survival</i> , OS)		
Juhtude arv	142 (33%)	177 (41%)
Mediaan, kuud (95% CI)	NE (NE; NE)	37,3 (32,5; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI); p-väärtus ^b	0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185	
Objektiivne ravivastuse määr (<i>objective response rate</i> , ORR) ^{a,c}		
ORR % (95% CI)	80% (76%; 84%)	77% (72%; 81%)
Ravivastuse kestus (<i>duration of response</i> , 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*)

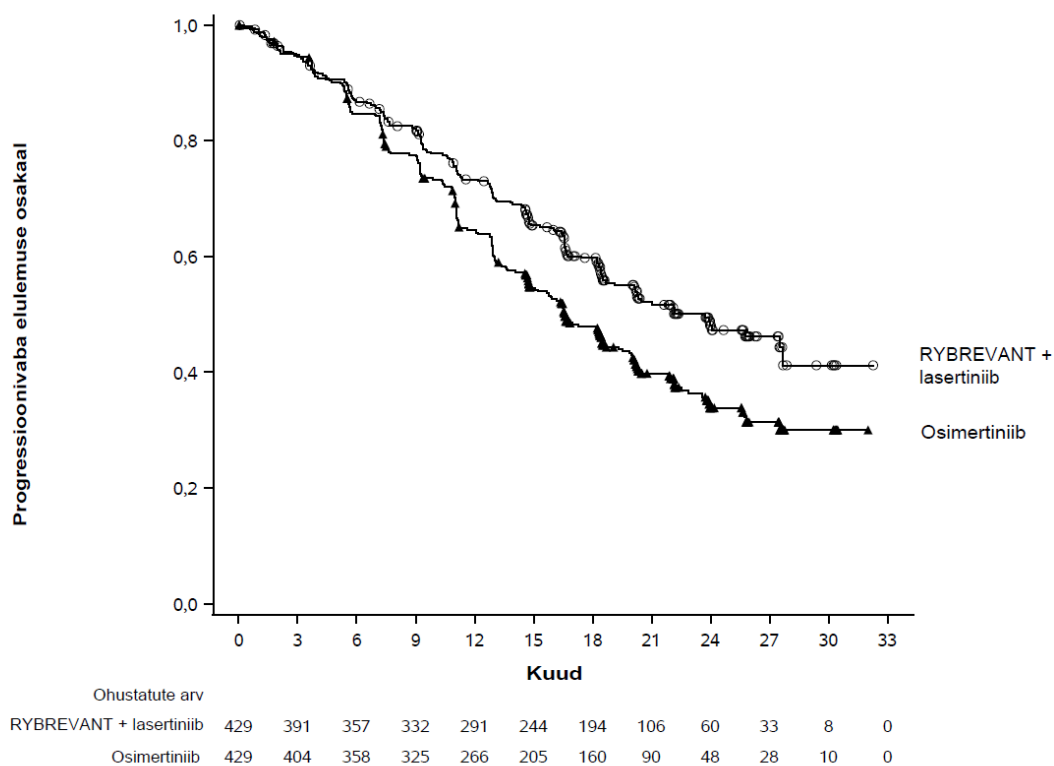
PFSi tulemuste andmete lõppkuupäev on 11. august 2023 järeljälgimisperioodi mediaaniga 22,0 kuud. OSi, DORi ja ORRi tulemuste andmete lõppkuupäev on 13. mai 2024 järeljälgimisperioodi mediaaniga 31,3 kuud.

^a BICR RECIST v1.1 alusel.

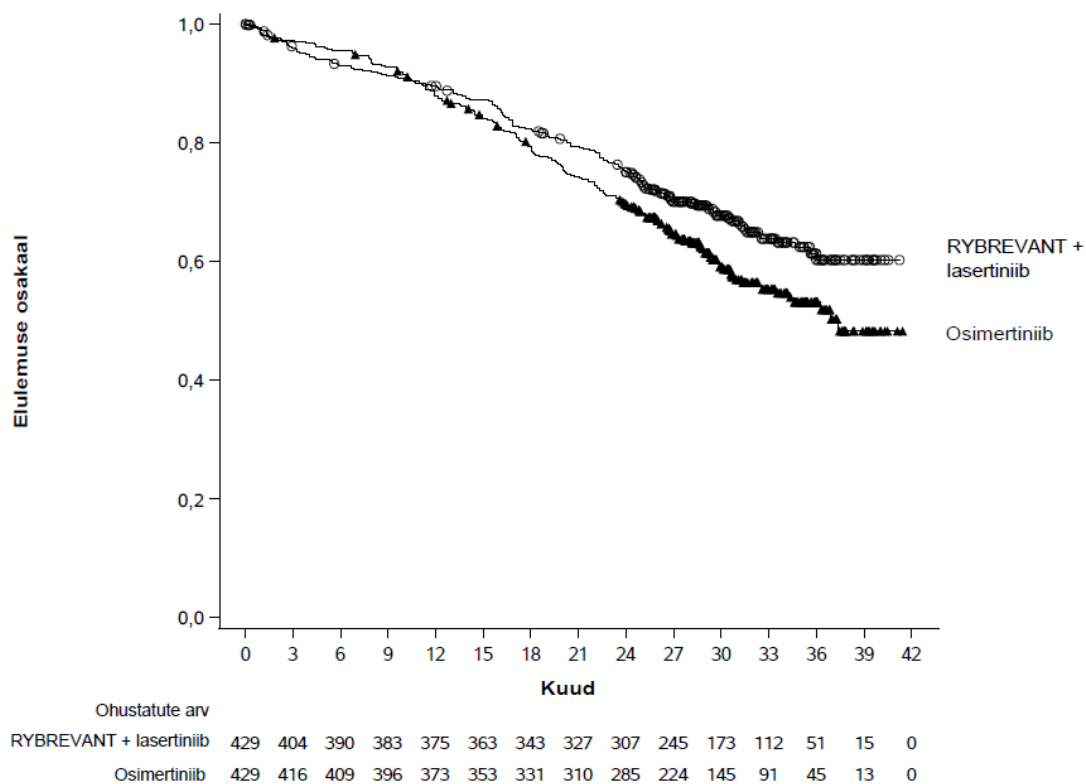
^b p-väärtus võrreldes kahepoolse olulisuse tasemega 0,00001. Seega ei ole OSi tulemused viimase vaheanalüüsi seisuga statistiliselt olulised.

^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 peaaegu 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 = usaldusintervall

NE = ei ole hinnatav

Intrakraniaalse 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 intravenoosselt 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 peaaegu 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% europiidest 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 peaaegu 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+ pemetrekseid (N = 131)	karboplatiin+ pemetrekseid (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-väärtus ^b	0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386	
Objektiivne ravivastuse määr ^a		
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 = usaldusintervall

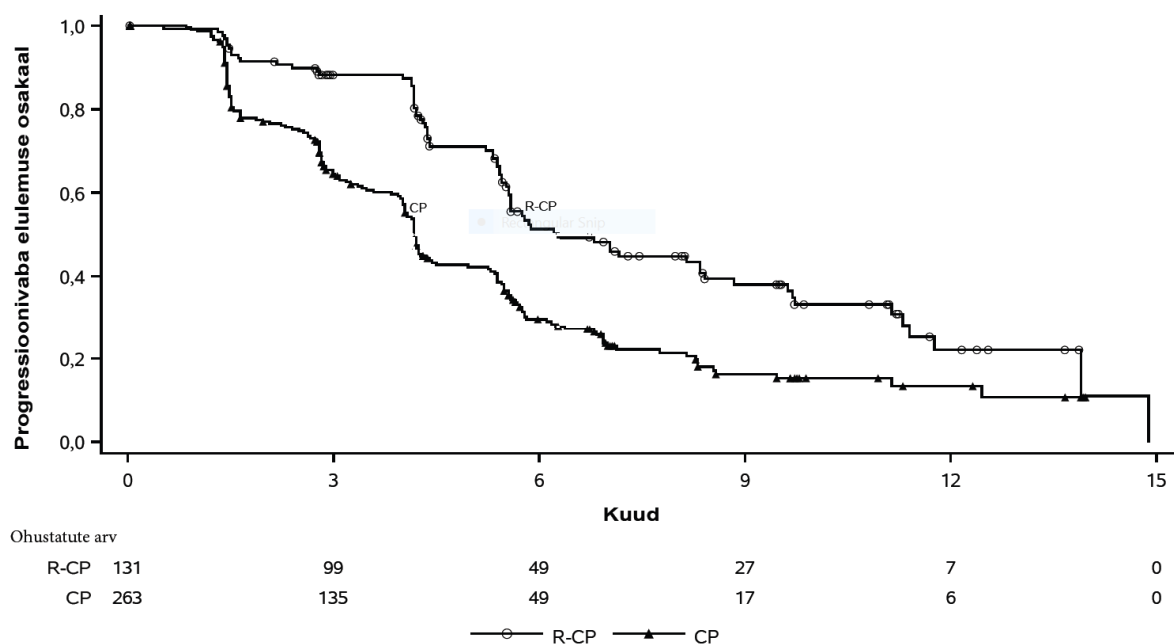
NE = ei ole hinnatav

PFSi, 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 hinnatud

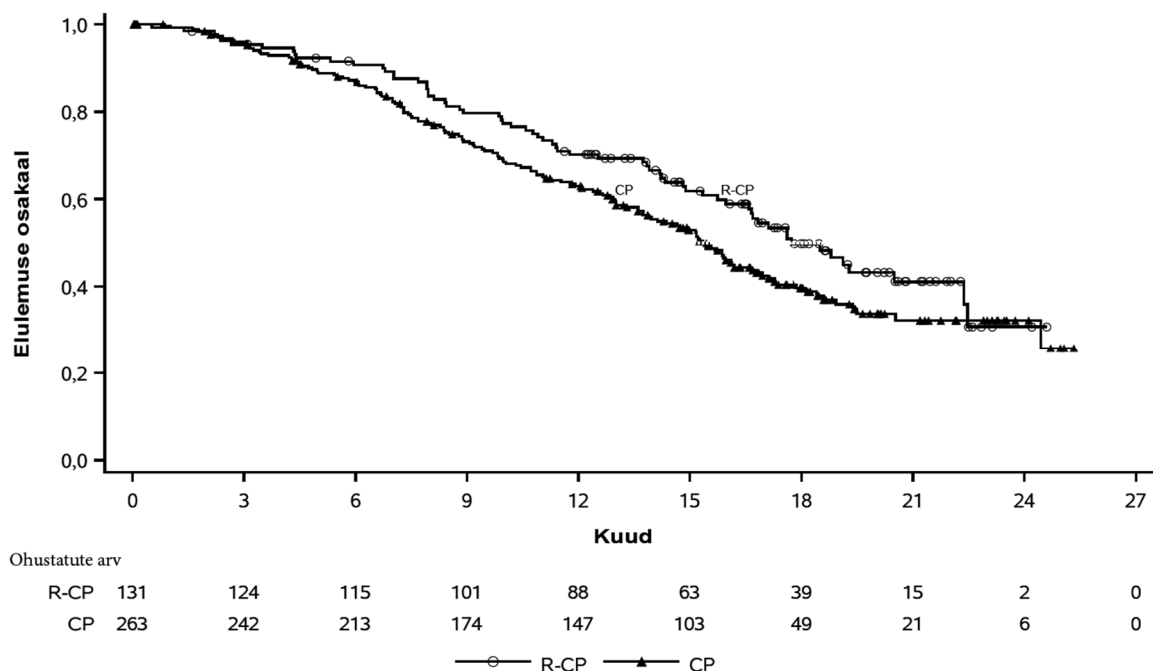
^b p-väärtust on võrreldud 2-poolse olulisuse tasemega 0,0142. Seega ei ole OS-i tulemused alates teisest vaheanalüüsist olulised.

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) insertsoonmutatsioonidega 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 insertsoonmutatsioonidega. Kõigilt 308-lt patsiendilt saadud kasvajakoe (92,2%) ja/või plasma (7,8%) näidiseid analüüsiti lokaalselt, et tuvastada insertsoonmutatsioonide 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 peaaegu 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 kihilist 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 monoterapiale.

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 määr ^{a, 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 = usaldusintervall

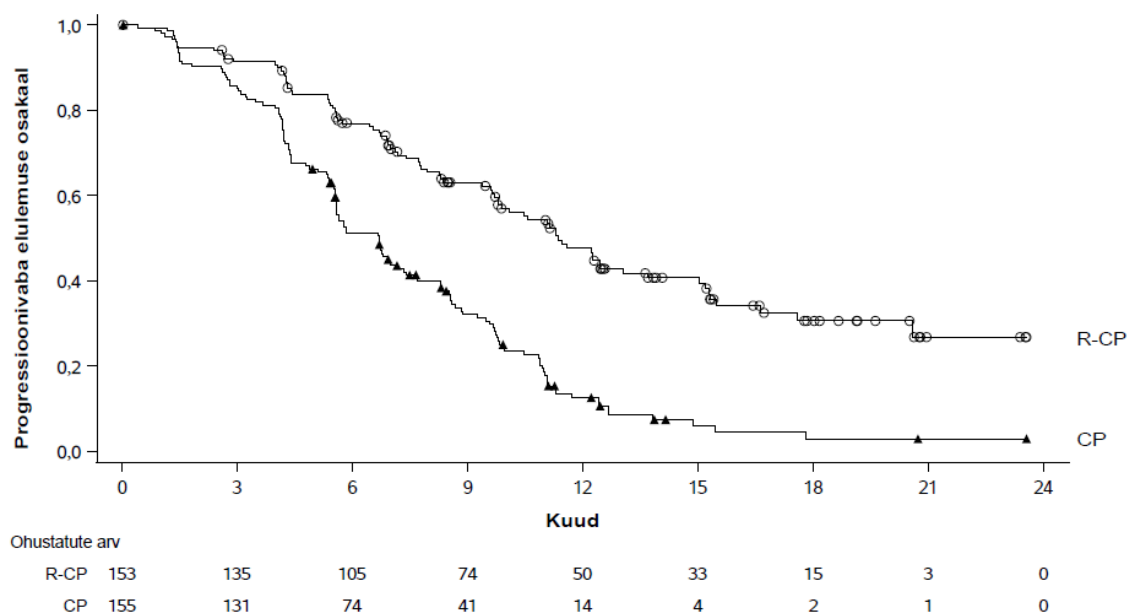
NE = ei ole hinnatav

^a Sõltumatu keskne pimehindamine RECIST v1.1 alusel

^b Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil.

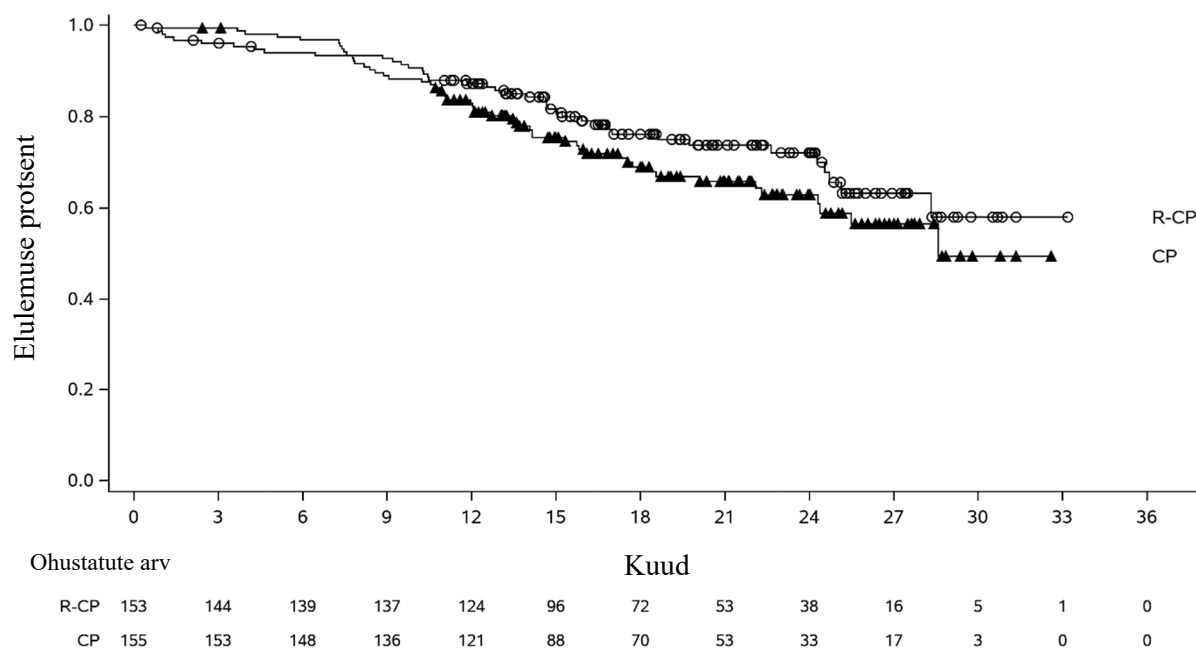
^c Põhineb ajakohastatud OSi andmetel jälgimisperioodi mediaaniga 20,9 kuud. OSi analüüs ei olnud kohandatud ülemineku võimalike segavate tegurite suhtes (78 [50,3%] patsienti karboplatiini + pemetrekseedi harus, kes said järgnevalt Rybrevanti monoterapiat).

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



Varem ravitud mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC) insertioonmutatsioonidega 20. eksonis (CHRYSLIS)

CHRYSLIS 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 insertioonmutatsioonid EGFRi 20. eksonis, kelle haigus oli progresseerunud plaatinapõhise kemoterapia ajal või järel; jälgimisperioodi kestuse mediaan oli 12,5 kuud. Kõigilt patsientidelt saadud kasvajakoe (93%) ja/või plasma (10%) näidiseid analüüsiti lokaalselt, et tuvastada insertioonmutatsioonide 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 peaja 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 mittevastuvõetava toksilisuse tekkeni. Esmase 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). Teiste 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 insertsiione 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 määr^{a, b} (95% CI)	37% (28%; 46%)
Täielik ravivastus	0%
Osaline ravivastus	37%
Ravivastuse kestus	
Mediaan ^c (95% CI), kuud	12,5 (6,5; 16,1)
Patsiendid ravivastuse kestusega ≥ 6 kuud	64%

CI = usaldusintervall

^a Kinnitatud ravivastus

^b 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 Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal.

Kasvajavastast toimet täheldati uuritud mutatsiooni alamtüüpe lõikes.

Eakad

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

Lapsed

Euroopa Raviamet 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 monoterapia andmetel suureneb amivantamabi kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ($AUC_{1\text{ nädal}}$) proportsionaalselt annusevahemikus 350...1750 mg.

Populatsiooni farmakokineetilise mudeli simulatsioonide põhjal oli $AUC_{1\text{ nädal}}$ 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 FK analüüsi individuaalsete amivantamabi FK näitajate hinnangute põhjal on totaalse jaotusruumala geomeetriline keskmine (CV%) pärast Rybrevanti soovitatava annuse manustamist 5,12 (27,8%) l.

Eritumine

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

Kerge ($60 \leq$ kreatiniini kliirens [$CrCl$] < 90 ml/min), mõõduka ($29 \leq CrCl < 60$ ml/min) või raske ($15 \leq CrCl < 29$ 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 $\leq$ normi ülemine piir (*upper limit normal*, ULN) ja ASAT $> ULN$) või ($ULN < \text{üldbilirubiin} \leq 1,5 \times ULN$)] või mõõdukas ($1,5 \times ULN < \text{üldbilirubiin} \leq 3 \times ULN$ 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 kartsinogeensusu 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 kontsentrati ja seejärel lisage see infusioonikotti. Iga 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 polüetersulfoonist (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. Infusiooniirusi 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>.

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

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 toitmise 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 polüsorbaati 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 infusiooni kiirust 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 jalgade ja 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 valgeliblede arv (neutropeenias)
- 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
- maksaensüümialaniini 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
- peeringlustunne
- 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) 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. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. 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 NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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 kontsentradi 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. Iga 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 polüetersulfoonist (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.