

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rybrewant 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename koncentrato infuziniam tirpalui ml yra 50 mg amivantamabo (*amivantamabum*).

Viename 7 ml flakone yra 350 mg amivantamabo.

Amivantamabas yra visiškai žmogaus imunoglobulino G1 (IgG1) pagrindu sukurtas bispecifinis antikūnas prieš epidermio augimo faktorių (EAF) ir mezenchiminio-epidermio pokyčio (MEP) receptorių, pagamintas rekombinantinės DNR technologijos būdu, naudojant žinduolių ląstelių liniją (kininio žiurkėnuko kiaušidžių [angl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO]).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Tirpalas yra bespalvis ar šviesiai geltonas, jo pH yra 5,7, osmolališkumas apytiksliai 310 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rybrewant yra skirtas:

- suaugusių pacientų, sergančių išplitusiu nesmulkialąsteliu plaučių vėžiu (NSLPV) su epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) 19 egzono delecijomis arba 21 egzono L858R substitucijos mutacijomis, pirmos eilės gydymui kartu su lazertinibu;
- suaugusiųjų pacientų, sergančių išplitusiu NSLPV su EAFR 19 egzono delecijomis arba 21 egzono L858R substitucijos mutacijomis, gydymui kartu su karboplatina ir pemetreksedu, kai ankstesnis gydymas, kurio sudėtyje buvo EAFR tirozino kinazės inhibitorius (TKI), buvo nesėkmingas;
- suaugusiųjų pacientų, sergančių išplitusiu NSLPV su EAFR aktyvinančiomis 20 egzono intarpo mutacijomis, pirmos eilės gydymui kartu su karboplatina ir pemetreksedu;
- kaip monoterapija suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs NSLPV su EAFR aktyvinančiomis 20 egzono intarpo mutacijomis, gydyti po nesėkmingo gydymo platinos pagrindu paremta terapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Rybrewant turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

Rybrewant turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas, jam turi būti prieinamos atitinkamos medicininės priemonės, skirtos su infuzija susijusioms reakcijoms (ISR) valdyti, jei jos pasireiškia.

Prieš pradedant gydymą Rybrevant, naudojant validuotą tyrimo metodą reikia iš naviko audinio ar kraujo plazmos mėginių nustatyti, ar yra EAFR mutacija. Jei kraujo plazmos mėginyje mutacijos nenustatoma, reikia tirti naviko audinį, jei turimas pakankamas jo kiekis ir mėginys yra tinkamos kokybės, nes yra galimybė, kad kraujo plazmos tyrimo rezultatas bus klaidingai neigiamas. Tyrimą galima atlikti bet kuriuo metu nuo pradinės diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios; nustačius yra ar nėra EAFR mutacijos, tyrimo kartoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Reikia taikyti išankstinį gydymą, skirtą sumažinti Rybrevant keliamą ISR riziką (žr. toliau „Dozės keitimai“ ir „Rekomenduojami kartu vartoti vaistiniai preparatai“).

Kas 3 savaites

1-oje lentelėje pateikiamos rekomenduojamos Rybrevant dozės, kai skiriamas kartu su karboplatina ir pemetreksedu (žr. toliau „Infuzijos greičiai“ ir 5 lentelę).

1 lentelė. Rekomenduojama Rybrevant dozė, skiriama kas 3 savaites

Pradinis kūno svoris ^a	Rybrevant dozė	Dozavimo planas	Flakonų skaičius
Mažiau kaip 80 kg	1 400 mg	Kassavaitinės (viso 4 dozės) 1–4 savaitę 1 savaitė – padalyta infuzija leidžiama per 1-ąją ir 2-ąją dieną 2–4 savaitė – infuzija atliekama 1-ąją dieną	4
	1 750 mg	Kas 3 savaites pradedant nuo 7 savaitės	5
Daugiau kaip arba lygiai 80 kg	1 750 mg	Kassavaitinės (viso 4 dozės) 1–4 savaitę 1 savaitė – padalyta infuzija leidžiama per 1-ąją ir 2-ąją dieną 2–4 savaitė – infuzija atliekama 1-ąją dieną	5
	2 100 mg	Kas 3 savaites pradedant nuo 7 savaitės	6

^a Dozės keisti pagal vėlesnį kūno svorį nereikia.

Skiriant kartu su karboplatina ir pemetreksedu, Rybrevant reikia leisti po karboplatinės ir pemetreksedo vartojimo tokia tvarka: pemetreksedas, karboplatina ir tada Rybrevant. Karboplatinės ir pemetreksedo dozavimo instrukcijos pateikiamos 5.1 skyriuje ir gamintojo skyrimo informacijoje.

Kas 2 savaites

Rekomenduojamas Rybrevant monoterapijos ar skiriant kartu su lazertinibu dozavimas pateikiamas 2 lentelėje (žr. toliau „Infuzijos greitis“ ir 6 lentelę).

2 lentelė. Rekomenduojama Rybrevant dozė, skiriama kas 2 savaites

Pradinis kūno svoris ^a	Rybrevant dozė	Dozavimo planas	350 mg/7 ml Rybrevant flakonų skaičius
Mažiau kaip 80 kg	1 050 mg	Kassavaitinės (viso 4 dozės) 1–4 savaitę 1 savaitė – padalyta infuzija leidžiama per 1-ąją ir 2-ąją dieną 2–4 savaitė – infuzija atliekama 1-ąją dieną	3
		Kas 2 savaites pradedant nuo 5 savaitės	
Daugiau kaip arba lygiai 80 kg	1 400 mg	Kassavaitinės (viso 4 dozės) 1–4 savaitę 1 savaitė – padalyta infuzija leidžiama per 1-ąją ir 2-ąją dieną 2–4 savaitė – infuzija atliekama 1-ąją dieną	4
		Kas 2 savaites pradedant nuo 5 savaitės	

^a Dozės keisti pagal vėlesnį kūno svorį nereikia.

Kai skiriama vartoti kartu su lazertinibu tą pačią dieną, rekomenduojama Rybrevant vartoti bet kuriuo metu po lazertinibo vartojimo. Informacija apie lazertinibo dozavimą pateikiama lazertinibo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje.

Gydymo trukmė

Pacientus rekomenduojama gydyti Rybrevant iki tol, kol liga pradės progresuoti ar pasireikš nepriimtinas toksiškumas.

Praleista dozė

Jeigu planuota suvartoti dozė praleidžiama, dozę reikia suvartoti kuo greičiau ir atitinkamai pakoreguoti dozavimo planą, išlaikant gydymo intervalą.

Dozės keitimai

Pasireiškus 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms dozavimą reikia nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos sumažės iki 1-ojo laipsnio ar pradinio lygio*. Jeigu vaistinio preparato vartojimas nutraukiamas 7 dienoms ar trumpesniai laikui, gydymą reikia atnaujinti, vartojant tą pačią dozę. Jeigu vaistinio preparato vartojimas nutraukiamas ilgiau nei 7 dienoms, gydymą rekomenduojama atnaujinti, vartojant sumažintą dozę, kaip parodyta 3 lentelėje. Specifines dozavimo rekomendacijas konkrečioms nepageidaujamoms reakcijoms taip pat žr. toliau 3 lentelėje.

Jei vartojama kartu su lazertinibu, informacija apie dozės pakeitimus pateikiama lazertinibo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje.

3 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas, pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Dozė, kurią skiriant pasireiškė nepageidaujama reakcija	Dozė po 1-ojo pertraukimo dėl nepageidaujamos reakcijos	Dozė po 2-ojo pertraukimo dėl nepageidaujamos reakcijos	Dozė po 3-iojo pertraukimo dėl nepageidaujamos reakcijos
1 050 mg	700 mg	350 mg	Nutraukti Rybrevant vartojimą
1 400 mg	1050 mg	700 mg	
1 750 mg	1 400 mg	1 050 mg	
2 100 mg	1 750 mg	1 400 mg	

Su infuzija susijusios reakcijos

Infuziją reikia nutraukti atsiradus pirmam ISR požymiui. Jei kliniškai būtina, reikia skirti papildomus palaikomuosius vaistinius preparatus (pvz., papildomus gliukokortikoidus, antihistamininius vaistinius preparatus, antipiretikus ir antiemetikus) (žr. 4.4 skyrių).

- 1–3 laipsnio (nesunkios - vidutinio sunkumo) reakcijos: praėjus simptomams, infuziją tęsti 50 % mažesniu, nei anksčiau taikytas, greičiu. Jeigu nėra papildomų simptomų, greitį galima padidinti, kaip rekomenduojama (žr. 5 ir 6 lenteles). Vartojant kitą dozę turi būti skiriami kartu vartojami vaistiniai preparatai (įskaitant deksametazoną [20 mg] ar ekvivalentą) (žr. 4 lentelę).
- Pasikartojančios 3 ar 4 laipsnio (pavojingos gyvybei) reakcijos: visam laikui nutraukti Rybrevant vartojimą.

Venų tromboembolijos (VTE) reiškiniai vartojant kartu su lazertinibu

Siekiant išvengti VTE reiškinių Rybrevant kartu su lazertinibu vartojantiems pacientams, gydymo pradžioje reikia skirti profilaktinį gydymą antikoaguliantais. Remiantis klinikinėmis gairėmis pacientams reikia skirti profilaktines tiesioginio poveikio geriamojo antikoagulianto (TPGA) arba mažos molekulinės masės heparino (MMMH) dozes. Vitamino K antagonistų skirti nerekomenduojama.

VTE reiškinių, susijusių su nestabilia klinikiška būkle (pvz., kvėpavimo nepakankamumu ar širdies funkcijos sutrikimu), atveju reikia laikinai nutraukti abiejų vaistinių preparatų skyrimą, kol paciento būklė taps kliniškai stabili. Vėliau abiejų vaistinių preparatų vartojimą galima atnaujinti skiriant tą pačią dozę. Jei nepaisant tinkamos antikoaguliacijos reiškinys kartojasi, reikia nutraukti Rybrevant vartojimą. Gydymą lazertinibu galima tęsti skiriant tą pačią dozę.

Odos ir nagų reakcijos

Pacientus reikia informuoti, kad gydymo Rybrevant metu ir 2 mėnesius pabaigus gydymą reikia riboti buvimą saulėje. Sausas vietas rekomenduojama tepti minkštinamuoju kremu, kurio sudėtyje nėra alkoholio. Daugiau informacijos apie odos ir nagų reakcijų profilaktiką pateikiama 4.4 skyriuje. Jeigu pacientui pasireiškė 1-2-ojo laipsnio odos ar nagų reakcija, reikia pradėti taikyti palaikomąjį gydymą; jeigu po 2 savaičių 2-ojo laipsnio išbėrimas išlieka, reikia apsvarstyti dozės mažinimą (žr. 3 lentelę). Jeigu pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio odos ar nagų reakcija, reikia pradėti taikyti palaikomąjį gydymą ir apsvarstyti gydymo Rybrevant nutraukimą, kol išnyks nepageidaujamos reakcija. Odos ar nagų reakcijoms pagerėjus iki $\leq$ 2-ojo laipsnio, gydymą Rybrevant reikia atnaujinti, skiriant sumažintą dozę. Jeigu pacientui pasireiškė 4-ojo laipsnio odos reakcijos, gydymą Rybrevant reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Gydymas Rybrevant turi būti pertrauktas, jei įtariama intersticinė plaučių liga (IPL) ar į IPL panašios nepageidaujamos reakcijos (pneumonitas). Jeigu pacientui patvirtinta IPL arba į IPL panašios nepageidaujamos reakcijos (pvz., pneumonitas), gydymą Rybrevant reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojami kartu vartoti vaistiniai preparatai

Siekiant sumažinti ISR riziką, prieš infuziją (1-osios savaitės 1-ąją ir 2-ąją dienomis) reikia vartoti antihistamininius vaistinius preparatus, antipiretikus ir gliukokortikoidus (žr. 4 lentelę). Vartojant vėlesnes dozes, reikia skirti antihistamininius vaistinius preparatus ir antipiretikus. Gliukokortikoidų vėl reikia pradėti skirti atnaujinant gydymą po ilgos pertraukos. Jeigu reikia, skiriami vaistiniai preparatai nuo pykinimo.

4 lentelė. Išankstinio gydymo dozavimo planas

Išankstinio gydymo vaistiniai preparatai	Dozė	Vartojimo būdas	Rekomenduojamas dozavimo laikas iki Rybrevant vartojimo
Antihistamininiai vaistiniai preparatai*	Difenhidramino (nuo 25 iki 50 mg) arba ekvivalento	Į veną	Nuo 15 iki 30 minučių
		Per burną	Nuo 30 iki 60 minučių
Antipiretikai*	Paracetamolio / acetaminofeno (nuo 650 iki 1000 mg)	Į veną	Nuo 15 iki 30 minučių
		Per burną	Nuo 30 iki 60 minučių
Gliukokortikoidai†	Deksametazono (20 mg) arba ekvivalento	Į veną	Nuo 60 iki 120 minučių
Gliukokortikoidai+	Deksametazono (10 mg) arba ekvivalento	Į veną	Nuo 45 iki 60 minučių

* Reikalingas visoms dozėms.

† Reikalingas pradinei dozei (1-osios savaitės 1-ąją dieną) arba leidžiant sekančią dozę pasireiškus su infuzija susijusiai reakcijai.

+ Reikalingas leidžiant antrąją dozę (1-osios savaitės 2-ąją dieną); nėra privalomas, vartojant kitas dozes.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Tinkamos amivantamabo indikacijos vaikų populiacijos nesmulkiąstelinio plaučių vėžio gydymui nėra.

Senyviems žmonėms

Dozės koreguoti nebūtina (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Formalių amivantamabo tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, atlikta nebuvo. Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analize, pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia imtis atsargumo priemonių, nes amivantamabo poveikis šioje pacientų populiacijoje tirtas nebuvo (žr. 5.2 skyrių). Jei gydymas pradedamas, pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos, o dozė turi būti keičiama pagal aukščiau pateiktas rekomendacijas.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Formalių amivantamabo tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, atlikta nebuvo. Remiantis FK analize, pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, reikia imtis atsargumo priemonių, nes amivantamabo poveikis šioje pacientų populiacijoje tirtas nebuvo (žr. 5.2 skyrių). Jei gydymas pradedamas, pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos, o dozė turi būti keičiama pagal aukščiau pateiktas rekomendacijas.

Vartojimo metodas

Rybrevant yra skirtas leisti į veną. Šis vaistinis preparatas leidžiamas į veną infuzijos būdu, prieš tai praskiedus steriliu 5 % gliukozės tirpalu ar natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu. Rybrevant turi būti leidžiamas per sistemą su filtru.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojimą instrukciją žr. 6.6 skyriuje.

Infuzijos greičiai

Praskiedus infuziją reikia leisti į veną toliau pateiktoje 5 ar 6 lentelėje nurodytais greičiais. Dėl po pirmosios dozės pasireiškiančio ISR dažnio, amivantamabą 1-ąją ir 2-ąją savaitėmis reikia infuzuoti į periferinę veną; infuziją į centrinę veną galima leisti vėlesnėmis savaitėmis, kai sumažėja ISR rizika (žr. 6.6 skyrių). Rekomenduojama pirmąją dozę paruošti prieš pat vartojimą ir taip padidinti galimybę užbaigti infuziją, jei pasireikštų ISR.

5 lentelė. Infuzijos greitis skiriant Rybrevant kas 3 savaites

Kūno svoris, mažesnis kaip 80 kg			
Savaitė	Dozė (250 ml maišeliui)	Pradinis infuzijos greitis	Vėlesnės infuzijos greitis†
1-oji savaitė (padalintos dozės infuzija)			
1-sios savaitės 1-oji diena	350 mg	50 ml/val.	75 ml/val.
1-sios savaitės 2-oji diena	1 050 mg	33 ml/val.	50 ml/val.
2-oji savaitė	1 400 mg	65 ml/val.	
3-oji savaitė	1 400 mg	85 ml/val.	
4-oji savaitė	1 400 mg	125 ml/val.	
Vėlesnės savaitės*	1 750 mg	125 ml/val.	
Kūno svoris, didesnis kaip arba lygus 80 kg			
Savaitė	Dozė (250 ml maišeliui)	Pradinis infuzijos greitis	Vėlesnės infuzijos greitis†
1-oji savaitė (padalintos dozės infuzija)			
1-osios savaitės 1-oji diena	350 mg	50 ml/val.	75 ml/val.
1-osios savaitės 2-oji diena	1 400 mg	25 ml/val.	50 ml/val.
2-oji savaitė	1 750 mg	65 ml/val.	
3-oji savaitė	1 750 mg	85 ml/val.	
4-oji savaitė	1 750 mg	125 ml/val.	
Vėlesnės savaitės*	2 100 mg	125 ml/val.	

* Pradedant nuo 7-osios savaitės pacientams dozė skiriama kas 3 savaites.

† Nesant su infuzija susijusių reakcijų po 2 valandų pradinės infuzijos greitį padidinti iki kito infuzijos greičio.

6 lentelė. Infuzijos greitis skiriant Rybrevant kas 2 savaites

Kūno svoris, mažesnis kaip 80 kg			
Savaitė	Dozė (250 ml maišeliui)	Pradinės infuzijos greitis	Vėlesnės infuzijos greitis [‡]
1-oji savaitė (padalintos dozės infuzija)			
1-osios savaitės 1-oji diena	350 mg	50 ml/val.	75 ml/val.
1-osios savaitės 2-oji diena	700 mg	50 ml/val.	75 ml/val.
2-oji savaitė	1 050 mg	85 ml/val.	
Vėlesnės savaitės*	1 050 mg	125 ml/val.	
Kūno svoris, didesnis kaip arba lygus 80 kg			
Savaitė	Dozė (250 ml maišeliui)	Pradinės infuzijos greitis	Vėlesnės infuzijos greitis [‡]
1-oji savaitė (padalintos dozės infuzija)			
1-osios savaitės 1-oji diena	350 mg	50 ml/val.	75 ml/val.
1-osios savaitės 2-oji diena	1 050 mg	35 ml/val.	50 ml/val.
2-oji savaitė	1 400 mg	65 ml/val.	
3-oji savaitė	1 400 mg	85 ml/val.	
Vėlesnės savaitės*	1 400 mg	125 ml/val.	

* Po 5-osios savaitės vaistinio preparato dozė pacientams skiriama kas 2 savaites.

‡ Nesant ISR, po 2 val. pradinės infuzijos greitį padidinti iki kito infuzijos greičio.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonėsAtsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos dažnai pasireiškė pacientams, gydytiems amivantamabu (žr. 4.8 skyrių).

Siekiant sumažinti ISR riziką, prieš pirmąją infuziją (1-oji savaitė) reikia skirti antihistamininių vaistinių preparatų, antipiretikų ir gliukokortikoidų. Prieš vartojant kitas dozes, reikia vartoti antihistamininių vaistinių preparatų ir antipiretikų. Pradinę infuziją reikia suvartoti padalytą į dozes 1-osios savaitės 1-ąją ir 2-ąją dienomis.

Pacientus reikia gydyti įstaigoje, kurioje yra tinkamos medicininės pagalbos priemonės ISR gydyti. Pasireiškus pirmam bet kokio sunkumo ISR požymiui, infuzijas reikia nutraukti ir, jei kliniškai reikia, būtina skirti vaistinių preparatų po infuzijos. Išnykus simptomams, infuziją tęsti 50 % mažesniu, nei anksčiau taikytas, greičiu. Pasikartojant 3-iojo ar 4-ojo laipsnio ISR, reikia visam laikui nutraukti Rybrevant vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Buvo pranešimų, kad amivantamabu gydytiems pacientams pasireiškė intersticinė plaučių liga (IPL) ar į IPL panašios nepageidaujamos reakcijos (pvz., pneumonitas), įskaitant ir mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia IPL arba pneumonitą rodančių simptomų (pvz., dusulys, kosulys, karščiavimas). Jeigu simptomai pasireiškia, gydymą Rybrevant reikia nutraukti, kol jie bus iširti. Jeigu būtina, reikia įvertinti įtariamos IPL ar į IPL panašių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą ir pradėti taikyti tinkamą gydymą. Jeigu pacientams patvirtinama IPL ar į IPL panašios nepageidaujamos reakcijos, gydymą Rybrevant reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Venų tromboembolijos (VTE) reiškiniai vartojant kartu su lazertinibu

Buvo gauta pranešimų apie Rybrevant kartu su lazertinibu vartojusiems pacientams pasireiškusius VTE reiškinius, įskaitant giliųjų venų trombozę (GVT) ir plaučių emboliją (PE), įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Remiantis klinikinėmis gairėmis pacientams reikia skirti profilaktines tiesioginio poveikio geriamojo antikoagulianto (TPGA) arba mažos molekulinės masės heparino (MMMH) dozes. Vitamino K antagonistų skirti nerekomenduojama.

Reikia stebėti, ar nepasireiškia VTE reiškinių požymiai ir simptomai. Pacientai, kuriems atsirado VTE reiškinių, turi būti gydomi antikoagulantais pagal klinikines indikacijas. Pasireiškus su klinikiniu nestabilumu susijusiems VTE reiškiniais, gydymas turi būti laikinai nutrauktas, kol paciento būklė bus kliniškai stabili. Po to gydymą abiem vaistiniais preparatais galima atnaujinti ta pačia doze. Jei, nepaisant tinkamos antikoaguliacijos, reiškinys pasikartoja, Rybrevant vartojimą reikia nutraukti. Gydymą lazertinibu galima tęsti ta pačia doze (žr. 4.2 skyrių).

Odos ir nagų reakcijos

Pacientams, gydytiems amivantamabu, pasireiškė išbėrimas (įskaitant aknės formos dermatitą), niežulys ir sausa oda (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia informuoti, kad gydymo Rybrevant metu ir 2 mėnesius pabaigus gydymą reikia riboti buvimą saulėje. Patariama dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti plataus spektro UVA ir UVB apsauginį kremą nuo saulės. Sausas vietas rekomenduojama tepti minkštinamuoju kremu, kurio sudėtyje nėra alkoholio. Reikia imtis profilaktinių priemonių, kad neatsirastų išbėrimas. Tai apima profilaktinį gydymą per burną vartojamu antibiotiku (pvz., doksiciklinu ar minociklinu po 100 mg du kartus per parą), jį skiriant nuo 1-osios dienos pirmas 12 gydymo savaitių, ir, pabaigus gydymą per burną vartojamu antibiotiku, kitus 9 gydymo mėnesius reikia galvos odai vartoti vietinio poveikio antibiotiko (pvz., 1 % klindamicino) losjoną. Reikia apsvaistyti pradedant nuo 1-osios dienos ir tęsiant pirmuosius 12 gydymo mėnesius veidui ir visam kūnui (išskyrus galvos odą) naudoti odos porų neužkemšančią minkštinamąją priemonę bei chlorheksidino tirpalą rankoms bei kojoms prausti.

Rekomenduojama išrašyti vietinio poveikio ir (arba) per burną vartojamų antibiotikų ir ant odos vartojamų kortikosteroidų, kad dozavimo pradžioje jie būtų prieinami siekiant neuždelsti nepaisant profilaktinio gydymo atsiradusios reakcijos valdymo išsivysčius išbėrimui. Jeigu pasireiškia odos reakcijos, reikia naudoti vietinio poveikio kortikosteroidus bei vietinio poveikio ir (arba) per burną vartojamus antibiotikus. Pasireiškus 3-iojo laipsnio ar blogai toleruojamiems 2-ojo laipsnio reiškiniais taip pat reikia vartoti sisteminius antibiotikus ir per burną vartojamus steroidus. Pacientus, kuriems pasireiškia netipiškai atrodantis ar neįprastose vietose pasireiškiantis sunkus išbėrimas, ar išbėrimas nesumažėja per 2 savaites, reikia nedelsiant nukreipti pas dermatologą. Atsižvelgiant į reakcijų sunkumą, Rybrevant dozė reikia sumažinti, laikinai ar visam laikui nutraukti jo vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Buvo pranešimų apie toksinę epidermio nekrolizę (TEN). Jeigu yra patvirtinama TEN, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Akių sutrikimai

Pacientams, gydytiems amivantamabu, pasireiškė akių sutrikimai, įskaitant keratitą (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems pablogėja akių simptomai, reikia nedelsiant nukreipti pas oftalmologą ir kol bus įvertinti simptomai, pacientai turi nenešioti kontaktinių lęšių. Dozės koregavimą, pasireiškus 3 ar 4 laipsnio akių sutrikimams, žr. 4.2 skyriuje.

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės. Šis vaistinis preparatas gali būti skiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste (žr. 6.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nėra atlikta vaistinių preparatų sąveikos tyrimų. Kadangi amivantamabas yra IgG1 monokloninis antikūnas, nesitikima, kad pagrindiniai nepakitusio amivantamabo eliminacijos keliai būtų išskyrimas per inkstus ir kepenų fermentų atliekamas metabolizmas. Dėl to nesitikima, kad vaistinio preparato metabolizmo fermentų pokyčiai galėtų paveikti amivantamabo eliminaciją. Dėl didelio afiniteto unikaliam epitopui ant EAFR ir MEP nesitikima, kad amivantamabas sukels vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų pokyčius.

Vakcinos

Nėra klinikinių duomenų apie skiepijimo veiksmingumą ir saugumą pacientams, vartojantiems amivantamabo. Reikia vengti vartoti gyvas ar gyvas susilpnintas vakcinas pacientams, vartojantiems amivantamabo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys gydymo amivantamabo metu ir 3 mėnesius po gydymo nutraukimo turi vartoti (naudoti) veiksmingą kontracepciją.

Nėštumas

Nėra duomenų su žmonėmis, kuriais remiantis būtų galima įvertinti amivantamabo vartojimo nėštumo metu riziką. Reprodukcinio tyrimų su gyvūnais, skirtų suteikti informacijos apie su vaistiniu preparatu susijusią riziką, neatlikta. EAFR ir MEP inhibitorių molekulių skyrimas vaikingoms gyvūnų patelėms sukėlė embriono-vaisiaus vystymosi sutrikimų, embriono žūties ir abortų dažnio padidėjimą. Todėl, remiantis šiuo veikimo mechanizmu ir duomenimis, gautais tiriant gyvūnų modelius, amivantamabo vartojimas nėštumo metu gali būti žalingas vaisiui. Amivantamabo negalima skirti nėštumo metu, nebent manoma, kad gydymo nauda moteriai yra didesnė už galimą riziką vaisiui. Jeigu pacientė pastoja šio vaistinio preparato vartojimo metu, ją reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar amivantamabas išsiskiria į moters pieną. Žmonių IgG išsiskiria į moterų pieną per pirmąsias dienas po gimdymo ir koncentracija greitai sumažėja iki mažos. Šiuo trumpu periodu po gimdymo rizikos žindomam vaikui atmesti negalima, nors tikėtina, kad IgG yra suskaidomi žindomo vaiko virškinimo trakte ir neabsorbuojami. Sprendimą nutraukti žindymą ar nutraukti (susilaikyti) nuo gydymo amivantamabu reikia priimti, atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir gydymo naudą moteriai.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie amivantamabo poveikį žmonių vaisingumui. Tyrimų su gyvūnais metu nebuvo įvertintas poveikis vyrų ir moterų vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rybrevant gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Žr. 4.8 skyrių (pvz., galvos svaigimas, nuovargis, regėjimo sutrikimas). Jeigu pacientams pasireiškė su gydymu susiję simptomai, įskaitant su regėjimu susijusias nepageidaujamas reakcijas, paveikiančias jų gebėjimą susikoncentruoti ir reaguoti, rekomenduojama nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, kol nesumažės vaistinio preparato poveikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Amivantamabo, skiriamo kaip monoterapija, duomenų rinkinyje (N=380), dažniausiai pasireiškusios visų laipsnių nepageidaujamos reakcijos buvo išbėrimas (76 %), su infuzija susijusios reakcijos (67 %), toksinis poveikis nagams (47 %), hipalbuminemija (31 %), edema (26 %), nuovargis (26 %), stomatitas (24 %), pykinimas (23 %) ir vidurių užkietėjimas (23 %). Sunkios nepageidaujamos

reakcijos apėmė IPL (1,3 %), ISR (1,1 %) ir išbėrimą (1,1 %). Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą Rybrevant nutraukė trys procentai pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, buvo ISR (1,1 %), IPL (0,5 %) ir toksinis poveikis nagams (0,5 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, pasireiškusių pacientams, vartojantiems amivantamabo monoterapiją, pateikiamos 7 lentelėje.

Pateikiami duomenys apima 380 amivantamabu gydytų pacientų, sirgusių lokaliai išplitusiu ar metastaziniu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu po nesėkmingos chemoterapijos platinos pagrindu. Pacientai vartojo 1 050 mg amivantamabo (< 80 kg sveriantys pacientai) arba 1 400 mg amivantamabo (≥ 80 kg sveriantys pacientai). Amivantamabo ekspozicijos mediana buvo 4,1 mėnesio (intervalas: nuo 0,0 iki 39,7 mėnesio).

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu, išvardytos toliau pagal dažnio kategoriją. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusių pacientams, vartojantiems amivantamabo monoterapiją

Organų sistemų klasės Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija	Bet kokio laipsnio (%)	3-4 laipsnio (%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Hipoalbuminemija* (žr. 5.1 skyrių)	Labai dažnas	31	2 [†]
Sumažėjęs apetitas		16	0,5 [†]
Hipokalcemija		10	0,3 [†]
Hipokalemija	Dažnas	9	2
Hipomagnezemija		8	0
Nervų sistemos sutrikimai			
Galvos svaigimas*	Labai dažnas	13	0,3 [†]
Akių sutrikimai			
Sutrikęs regėjimas*	Dažnas	3	0
Blakstienų augimas*		1	0
Kiti akių sutrikimai*		6	0
Keratitas	Nedažnas	0,5	0
Uveitas		0,3	0
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Intersticinė plaučių liga*	Dažnas	3	0,5 [†]
Virškinimo trakto sutrikimai			
Viduriavimas	Labai dažnas	11	2 [†]
Stomatitas*		24	0,5 [†]
Pykinimas		23	0,5 [†]
Vidurių užkietėjimas		23	0
Vėmimas		12	0,5 [†]
Pilvo skausmas*	Dažnas	9	0,8 [†]
Hemorojus		3,7	0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas	Labai dažnas	15	2
Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas		13	1
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje		12	0,5 [†]

Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Išbėrimas*	Labai dažnas	76	3 [†]
Toksinis poveikis nagams*		47	2 [†]
Sausa oda*		19	0
Niežulys		18	0
Toksinė epidermio nekrolizė	Nedažnas	0,3	0,3 [†]
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Mialgija	Labai dažnas	11	0,3 [†]
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Edema*	Labai dažnas	26	0,8 [†]
Nuovargis*		26	0,8 [†]
Karščiavimas		11	0
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			
Su infuzija susijusi reakcija	Labai dažnas	67	2

* Sugrupuoti terminai.

† Tik 3-ojo laipsnio reiškiniai.

Saugumo duomenų santrauka

Amivantamabo derinio su karboplatina ir pemetreksedu duomenų rinkinyje (N=301), dažniausiai pasireiškusių visų laipsnių nepageidaujamos reakcijos buvo išbėrimas (83 %), neutropenija (57 %), toksinis poveikis nagams (53 %), su infuzija susijusios reakcijos (51 %), nuovargis (43 %), stomatitas (39 %), pykinimas (43 %), trombocitopenija (40 %), vidurių užkietėjimas (40 %), edema (40 %), sumažėjęs apetitas (33 %), hipoalbuminemia (32 %), padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas (26 %), padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas (23 %), vėmimas (22 %) ir hipokalemija (20 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos apėmė išbėrimą (2,7 %), venų tromboemboliją (2,3 %), trombocitopeniją (2,3 %) ir IPL (2,0 %). Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą Rybrevant nutraukė aštuoni procentai pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą buvo ISR (2,7 %), išbėrimas (2,3 %), IPL (2,3 %) ir toksinis poveikis nagams (1,0 %).

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, pasireiškusių pacientams, vartojantiems amivantamabą su chemoterapija, pateikiamos 8 lentelėje.

Pateikiami duomenys apima 301 amivantamabu kartu su karboplatina ir pemetreksedu gydytą pacientą, sirgusį vietiškai išplitusiu ar metastaziniu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu. Pacientai kiekvieną savaitę 4 savaites vartojo 1 400 mg amivantamabo (< 80 kg sveriantys pacientai) arba 1 750 mg amivantamabo (≥ 80 kg sveriantys pacientai). Pradedant 7-ąją savaitę, pacientai 3 savaites vartojo 1 750 mg amivantamabo (< 80 kg sveriantys pacientai) arba 2 100 mg amivantamabo (≥ 80 kg sveriantys pacientai). Amivantamabo kartu su karboplatina ir pemetreksedu ekspozicijos mediana buvo 7,7 mėnesio (intervalas: nuo 0,0 iki 28,1 mėnesio).

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu, išvardytos toliau pagal dažnio kategoriją. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

8 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusių pacientams, vartojantiems amivantamabą kartu su karboplatina ir pemetreksedu

Organų sistemų klasės Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija	Bet kokio laipsnio (%)	3-4 laipsnio (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Neutropenija	Labai dažnas	57	39
Trombocitopenija		40	12

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Sumažėjęs apetitas	Labai dažnas	33	1,3
Hipoalbuminemija*		32	3,7
Hipokalemija		20	6,6
Hipomagnezemija		13	1,3
Hipokalcemija		12	1,0
Nervų sistemos sutrikimai			
Svaigulys*	Dažnas	10	0,3
Kraujagyslių sutrikimai			
Venų tromboembolija*	Labai dažnas	14	3,0
Akių sutrikimai			
Kiti akių sutrikimai*	Dažnas	7,3	0
Sutrikęs regėjimas*		3,0	0
Blakstienų augimas	Nedažnas	0,3	0
Keratitas		0,3	0
Uveitas		0,3	0
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Intersticinė plaučių liga*	Dažnas	2,3	1,7
Virškinimo trakto sutrikimai			
Pykinimas	Labai dažnas	43	1,0
Vidurių užkietėjimas		40	0,3
Stomatitas*		39	3,0
Vėmimas		22	2,0
Viduriavimas		19	2,3
Pilvo skausmas*	Dažnas	11	0,3
Hemorojus		9,3	0,7
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas	Labai dažnas	26	4,3
Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas		23	0,7
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Dažnas	10	0,3
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Išbėrimas*	Labai dažnas	83	14
Toksinis poveikis nagams*		53	4,3
Sausa oda*		16	0
Niežėjimas		10	0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Mialgija	Labai dažnas	5,0	0,7
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Nuovargis*	Labai dažnas	43	4,7
Edema*		40	1,3
Karščiavimas		14	0
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			
Su infuzija susijusi reakcija	Labai dažnas	51	3,0

* Sugrupuoti terminai.

Saugumo duomenų santrauka

Amivantamabo derinio su lazertinibu duomenų rinkinyje (N=421) dažniausios nepageidaujamos visų laipsnių reakcijos buvo išbėrimas (89 %), toksinis poveikis nagams (71 %), su infuzija susijusios reakcijos (63 %), hipalbuminemija (48 %), toksinis poveikis kepenims (47 %), edema (47 %), stomatitas (43 %), venų tromboembolija (37 %), parestzija (susijusi su lazertinibu) (34 %), nuovargis (32 %), viduriavimas (29 %), vidurių užkietėjimas (29 %), sausa oda (26 %), niežėjimas (24 %), sumažėjęs apetitas (24 %), hipokalcemija (21 %), pykinimas (21 %) ir kiti akių sutrikimai (21 %). Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos apėmė venų tromboemboliją (11 %), pneumoniją (4,0 %), išbėrimą (3,1 %), IPL / pneumonitą (2,9 %), toksinį poveikį kepenims (2,4 %), COVID-19

(2,4 %) ir ISR bei skystį pleuros ertmėje (2,1 %). Dėl nepageidaujamų reakcijų Rybrevant vartojimą nutraukė dvidešimt trys procentai pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo nutrauktas Rybrevant vartojimas, buvo išbėrimas (5,5 %), su infuzija susijusios reakcijos (4,5 %), toksinis poveikis nagams (3,6 %), IPL (2,9 %) ir VTE (2,9 %).

9 lentelėje pateikiama nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų, pasireiškusių amivantamabą kartu su lazertinibu vartojusiems pacientams, santrauka.

Pateikiami duomenys atspindi amivantamabo derinio su lazertinibu ekspoziciją 421 pacientui, sirgusiam vietiškai išplitusiu ar metastaziniu nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu. Pacientai kiekvieną savaitę 4 savaites, o vėliau kas 2 savaites vartojo 1 050 mg amivantamabo (< 80 kg sveriantys pacientai) arba 1 400 mg amivantamabo (≥ 80 kg sveriantys pacientai). Amivantamabo kartu su lazertinibu tiriamojo gydymo grupėje ekspozicijos mediana buvo 18,5 mėnesio (intervalas: 0,2–31,4 mėnesio).

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu, išvardytos toliau pagal dažnio kategoriją. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

9 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, vartojantiems amivantamabą kartu su lazertinibu

Organų sistemų klasės Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija	Bet kokio laipsnio (%)	3-4 laipsnio (%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Hipoalbuminemija*	Labai dažnas	48	5
Sumažėjęs apetitas		24	1,0
Hipokalcemija		21	2,1
Hipokalemija		14	3,1
Hipomagnezemija	Dažnas	5,0	0
Nervų sistemos sutrikimai			
Parestezija*‡	Labai dažnas	34	1,7
Svaigulys*		13	0
Kraujagyslių sutrikimai			
Venų tromboembolija*	Labai dažnas	37	11
Akių sutrikimai			
Kiti akių sutrikimai*	Labai dažnas	21	0,5
Regėjimo pakenkimas*	Dažnas	4,5	0
Keratitas		2,6	0,5
Blakstienų augimas*		1,9	0
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Intersticinė plaučių liga / pneumonitas*	Dažnas	3,1	1,2
Virškinimo trakto sutrikimai			
Stomatitas*	Labai dažnas	43	2,4
Viduriavimas		29	2,1
Vidurių užkietėjimas		29	0
Pykinimas		21	1,2
Vėmimas		12	0,5
Pilvo skausmas*		11	0
Hemorojus	Dažnas	10	0,2
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Toksinis poveikis kepenims†	Labai dažnas	47	9

Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Išbėrimas*	Labai dažnas	89	27
Toksinis poveikis nagams*		71	11
Sausa oda*		26	1,0
Niežėjimas		24	0,5
Delnų ir padų eritrodizestezijs sindromas	Dažnas	6	0,2
Dilgėlinė		1,2	0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Raumenų spazmai	Labai dažnas	17	0,5
Mialgija		13	0,7
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Edema*	Labai dažnas	47	2,9
Nuovargis*		32	3,8
Karščiavimas		12	0
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			
Su infuzija susijusi reakcija	Labai dažnas	63	6

* Sugrupuoti terminai

‡ Įvertinta tik kaip lazertinio NRV.

† Dažniausi reiškiniai apėmė padidėjusį ALT aktyvumą (36 %), padidėjusį AST aktyvumą (29 %) ir šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimą kraujyje (12 %).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 67 % pacientų, gydytų amivantamabo monoterapija. Devyniasdešimt aštuoni procentai ISR atvejų buvo 1-2 laipsnio. Devyniasdešimt devyni procentai ISR atvejų pasireiškė pirmosios infuzijos metu, vidutinis laikas iki pasireiškimo pradžios buvo 60 min., ir dauguma reakcijų pasireiškė per 2 val. nuo infuzijos pradžios. Dažniausiai pasireiškę požymiai ir simptomai apėmė šaltkrėtį, dusulį, pykinimą, paraudimą, krūtinės diskomfortą ir vėmimą (žr. 4.4 skyrių).

Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 50 % amivantamabu kartus su karboplatina ir pemetreksedu gydytų pacientų. Daugiau kaip 94 % ISR buvo 1–2 laipsnio. Dauguma ISR pasireiškė pirmosios infuzijos metu, pasireiškimo laiko mediana – 60 minučių (intervalas 0–7 valandos), ir dauguma iš pasireiškusių atsirado per 2 valandas nuo infuzijos pradžios. Kartais ISR gali pasireikšti atnaujinus amivantamabo dozavimą po ilgos, daugiau kaip 6 savaites trukusios pertraukos.

63 % amivantamabu kartu su lazertinibu gydytų pacientų pasireiškė su infuzija susijusių reakcijų. Devyniasdešimt keturi procentai ISR buvo 1–2 laipsnio. Dauguma ISR pasireiškė pirmos infuzijos metu, laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 1 valanda, o dauguma reakcijų pasireiškė per 2 valandas nuo infuzijos pradžios. Dažniausi požymiai ir simptomai buvo šaltkrėtis, dusulys, pykinimas, veido ir kaklo paraudimas, nemalonūs pojūtis krūtinėje ir vėmimas (žr. 4.4 skyrių). Kartais ISR gali pasireikšti atnaujinus gydymą amivantamabu po ilgos, daugiau kaip 6 savaičių trukmės dozavimo pertraukos.

Intersticinė plaučių liga

Buvo pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ar į IPL panašių reakcijų pasireiškimą, vartojant amivantamabą ir kitus EAFR inhibitorius. Buvo pranešimų apie intersticinės plaučių ligos arba pneumonito pasireiškimą 2,6 % amivantamabo monoterapiją vartojusių pacientų, 2,3 % amivantamabą kartu su karboplatina ir pemetreksedu vartojusių pacientų ir 3,1 % amivantamabą kartu su lazertinibu vartojusių pacientų, įskaitant 1 (0,2 %) mirtiną atvejį. Pacientų, kuriems yra buvusi IPL, vaistinių preparatų sukelta IPL, radiacinis pneumonitas, kurį reikėjo gydyti steroidais, arba buvo bet kokių kitų kliniškai aktyvios IPL požymių, į klinikinį tyrimą įtraukti nebuvo (žr. 4.4 skyrių).

Venų tromboembolijos (VTE) reiškiniai vartojant kartu su lazertinibu

Rybrevant skiriant kartu su lazertinibu buvo gauta pranešimų apie 37 % iš 421 Rybrevant kartu su lazertinibu vartojusių pacientų pasireiškusių VTE reiškinių, įskaitant giliųjų venų trombozę (GVT) ir

plaučių emboliją (PE). Didžioji dalis atvejų buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnio, 3–4-ojo laipsnio reiškiniai pasireiškė 11 %, o mirtis ištiko 0,5 % pacientų, vartojusių Rybrevant kartu su lazertinibu. Informacija apie profilaktiką antikoagulantais ir VTE reiškinį valdymą pateikiama 4.2 ir 4.4 skyriuose. Laiko iki pirmojo VTE reiškinio atsiradimo mediana Rybrevant kartu su lazertinibu vartojusiems pacientams buvo 84 dienos. Dėl VTE reiškinio gydymą Rybrevant reikėjo nutraukti 2,9 % pacientų.

Odos ir nagų reakcijos

76 % pacientų, gydytų vien amivantamabu, pasireiškė išbėrimas (įskaitant aknės formos dermatitą), niežulys ir sausa oda. Daugeliu atvejų reakcijos buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnio, 3-iojo laipsnio išbėrimai pasireiškė 3 % pacientų. Išbėrimas, dėl kurio reikėjo nutraukti gydymą amivantamabu, pasireiškė 0,3 % pacientų. Išbėrimas dažniausiai pasireiškėdavo per pirmąsias 4 gydymo savaites, laiko iki pasireiškimo mediana buvo 14 dienų. Pacientams, gydytiems amivantamabu, pasireiškė toksinis poveikis nagams. Dauguma reakcijų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio, 3-iojo laipsnio toksinis poveikis nagams pasireiškė 1,8 % pacientų.

Išbėrimas (įskaitant aknės formos dermatitą) pasireiškė 83 % amivantamabu kartu su karboplatina ir pemetreksedu gydytų pacientų. Dauguma atvejų buvo 1 ar 2 laipsnio, o 3 laipsnio reiškiniai pasireiškė 14 % pacientų. Dėl išbėrimo gydymas amivantamabu buvo nutrauktas 2,3 % pacientų. Išbėrimas paprastai išsivystė per pirmąsias 4 gydymo savaites, laiko iki pasireiškimo mediana buvo 14 dienų. Amivantamabu kartu su karboplatina ir pemetreksedu gydytiems pacientams pasireiškė toksinis poveikis nagams. Dauguma atvejų buvo 1 ar 2 laipsnio, o 3 laipsnio toksinis poveikis nagams pasireiškė 4,3 % pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Išbėrimas (įskaitant aknės formos dermatitą) pasireiškė 89 % amivantamabu kartu su lazertinibu gydytų pacientų. Dauguma atvejų buvo 1 ar 2 laipsnio, o 3 laipsnio išbėrimo reiškiniai pasireiškė 27 % pacientų. Išbėrimas, dėl kurio reikėjo nutraukti amivantamabo vartojimą, pasireiškė 5,5 % pacientų. Išbėrimas dažniausiai pasireiškėdavo per pirmąsias 4 gydymo savaites, o laiko iki pasireiškimo mediana buvo 14 dienų. Pacientams, gydytiems amivantamabu kartu su lazertinibu, pasireiškė toksinis poveikis nagams. Dauguma atvejų buvo 1 arba 2 laipsnio, o 3 laipsnio toksinis poveikis nagams pasireiškė 11 % pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Akių sutrikimai

Akių sutrikimai, įskaitant keratitą (0,5 %), pasireiškė 9 % vien amivantamabu gydytų pacientų. Kitos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, apėmė blakstienų augimą, regėjimo sutrikimą ir kitus akių sutrikimus. Visi reiškiniai buvo 1–2 laipsnio.

Akių sutrikimai, įskaitant keratitą (0,3 %), pasireiškė 11 % amivantamabu kartu su karboplatina ir pemetreksedu gydytų pacientų. Kitos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, buvo blakstienų augimas, regėjimo sutrikimas, uveitas ir kiti akių sutrikimai. Visi reiškiniai buvo 1–2 laipsnio (žr. 4.4 skyrių).

Amivantamabu kartu su lazertinibu gydytiems pacientams pasireiškė akių sutrikimų, įskaitant keratitą (2,6 %). Kitos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, apėmė blakstienų augimą, regėjimo pakenkimą ir kitus akių sutrikimus. Dauguma atvejų buvo 1–2 laipsnio (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems žmonėms

Yra nedaug klinikinių duomenų apie amivantamabo vartojimą 75 metų ir vyresniems pacientams (žr. 5.1 skyrių). Nėra pastebėta bendrų saugumo skirtumų tarp 65 metų ar vyresnių pacientų ir jaunesnių nei 65 metų pacientų.

Imunogeniškumas

Kaip ir su visais gydymui naudojamais baltymais, egzistuoja imunogeniškumo galimybė. Klinikinių tyrimų su amivantamabu gydytais vietiškai išplitusiu ar metastaziniu NSLPV sergančiais pacientais metu, 4 iš 1862 (0,2 %) dalyvių, gydytų Rybrevant ir tirtų dėl antikūnų prieš vaistinį preparatą (APVP), tyrimo rezultatas buvo teigiamas ir buvo nustatyti gydymo metu susidarę antikūnai prieš

amivantamabą. Nebuvo jokių įrodymų, kad dėl antikūnų prieš amivantamabą pasikeistų farmakokinetika, veiksmingumas ar saugumo duomenys.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinio tyrimo, kuriame pacientams į veną buvo leidžiama iki 2 100 mg dozė, metu nebuvo nustatyta didžiausios toleruojamos dozės. Nėra žinomo specifinio priešnuodžio, perdozavus amivantamabo. Perdozavimo atveju reikia nutraukti gydymą Rybrevant, stebėti pacientą, ar jam nepasireiškia kokių nors nepageidaujamų reiškinių požymių ar simptomų ir nedelsiant pradėti taikyti atitinkamas bendrąsias palaikomąsias priemones, kol klinikinis toksiškumas sumažės ar išnyks.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – monokloniniai antikūnai ir antikūno-vaisto konjugatas, ATC kodas – L01FX18.

Veikimo mechanizmas

Amivantamabas yra mažai fukozės turintis, visiškai žmogaus IgG1 pagrindu pagamintas EAFR–MEP bispecifinis antikūnas, kuriam būdingas imunines ląsteles reguliuojantis poveikis taikantis į navikus, turinčius aktyvinančių EAFR mutacijų, tokių kaip 19 egzono delecijos, 21 egzono L858R substitucija ir 20 egzono intarpo mutacijos. Amivantamabas prisijungia prie ląstelės paviršiuje esančių EAFR ir MEP domenų.

Amivantamabas sutrikdo EAFR ir MEP signalų perdavimo funkcijas, neleisdamas prisijungti ligandams bei skatindamas EAFR ir MEP suirimą, taip užkirsdamas kelią naviko augimui ir progresavimui. Be to, EAFR ir MEP buvimas naviko ląstelių paviršiuje leidžia šias ląsteles atakuoti ir sunaikinti imuninėms efektorinėms ląstelėms, tokioms kaip natūralios žudikės ląstelės ir makrofagai, atitinkamai per nuo antikūnų priklausomą citotoksiinį poveikį (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC*) ir trogocitozę.

Farmakodinaminis poveikis

Albuminas

Amivantamabas mažina albumino koncentraciją serume – tai yra MEP slopinimo farmakodinaminis poveikis, kuris paprastai pasireiškia per pirmąsias 8 savaites (žr. 4.8 skyrių). Likusiu gydymo amivantamabu laikotarpiu albumino koncentracija stabilizavosi.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Anksčiau negydytas NSLPV su EAFR 19 egzono delecijomis ar 21 egzono L858R substitucijos mutacijomis (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) yra atsitiktinių imčių atvirasis aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas daugiacentris 3 fazės tyrimas, vertinantis Rybrevant, skiriamo kartu su lazertinibu ir lyginant su gydymu osimertinibo monoterapija, veiksmingumą ir saugumą taikant pirmos eilės gydymą pacientams, kuriems yra vietiskai išplitęs ar metastazavęs nesmulkią ląstelinis plaučių vėžys (NSLPV) su EAFR mutacija, kurio neveikia taikomas gydymas. Pacientų mėginiuose turėjo būti viena iš dviejų dažniausių EAFR mutacijų (19 egzono delecija ar 21 egzono L858R substitucijos mutacija), nustatyta tiriant vietoje. Siekiant nustatyti, ar yra EAFR 19 egzono delecija ir (arba) 21 egzono L858R

substitucijos mutacija, vietoje buvo tiriami visų pacientų navikinio audinio (94 %) ir (arba) kraujo plazmos (6 %) mėginiai 65 % pacientų naudojant polimerazės grandininę reakciją (PGR) ir 35 % pacientų – naujos kartos sekoskaitą (NKS).

Iš viso buvo randomizuoti (santykiu 2:2:1) 1 074 pacientai, jiems iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio buvo skirta vartoti Rybrevant kartu su lazertinibu, osimertinibo monoterapija arba lazertinibo monoterapija. Rybrevant buvo vartojamas į veną po 1 050 mg (< 80 kg sveriantiems pacientams) arba po 1 400 mg (≥ 80 kg sveriantiems pacientams) vieną kartą per savaitę 4 savaites, vėliau nuo 5-os savaitės kas 2 savaites. Lazertinibas buvo skiriamas vartoti per burną po 240 mg kartą per parą. Osimertinibas buvo vartojamas per burną po 80 mg vieną kartą per parą. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal EAFR mutacijos tipą (19 egzono delecija ar 21 egzono L858R substitucijos mutacija), rasę (azijiečių arba ne azijiečių) ir pagal metastazių galvos smegenyse buvimą (buvo ar nebuvo).

Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos buvo subalansuoti tarp gydymo grupių. Amžiaus mediana buvo 63 (intervalas: 25–88) metai, 45 % pacientų buvo ≥ 65 metų; 62 % sudarė moterys, 59 % buvo azijiečiai ir 38 % - baltaodžiai. Pradinė funkcinė būklė pagal Jungtinės Rytų onkologijos grupės (angl. *the Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) skalę buvo 0 (34 %) arba 1 (66 %); 69 % niekada nerūkė, 41 % anksčiau buvo nustatytos metastazės galvos smegenyse ir 90 % pirminės diagnozės metu buvo nustatytas IV stadijos vėžys. Pagal EAFR mutacijas 60 % sudarė 19 egzono delecijos ir 40 % – 21 egzono L858R substitucijos mutacijos.

Pagal koduotos nepriklausomos centrinės peržiūros (angl. *the blinded independent central review, BICR*) vertinimą gydymas Rybrevant kartu su lazertinibu statistiškai reikšmingai pagerino išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP).

Kai stebėjimo mediana buvo apytiksliai 31 mėnuo, atnaujinta BI SR buvo 0,77 (95 % PI: 0,61, 0,96; p=0,0185). Tai nebuvo statistiškai reikšminga lyginant su dvipusiu reikšmingumo lygmeniu 0,00001.

10 lentelė. Veiksmingumo rezultatai tyrime MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinibas (N=429)	Osimertinibas (N=429)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ^a		
Reiškinių skaičius	192 (45 %)	252 (59 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	23,7 (19,1, 27,7)	16,6 (14,8, 18,5)
Santykinė rizika (95 % PI) p-reikšmė	0,70 (0,58, 0,85); p=0,0002	
Bendras išgyvenamumas (BI)		
Reiškinių skaičius	142 (33 %)	177 (41 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	NE (NE, NE)	37,3 (32,5, NE)
Santykinė rizika (95 % PI) p-reikšmė ^b	0,77 (0,61, 0,96); p=0,0185	
Objektyvaus atsako dažnis (OAD) ^{a, c}		
OAD % (95 % PI)	80 % (76 %, 84 %)	77 % (72 %, 81 %)
Atsako trukmė (AT) ^{a, c}		
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	25,8 (20,3, 33,9)	18,1 (14,8, 20,1)

BICR = koduota nepriklausoma centrinė peržiūra (angl. *blinded independent central review*); PI = pasikliautinis intervalas; NE = nevertinama.

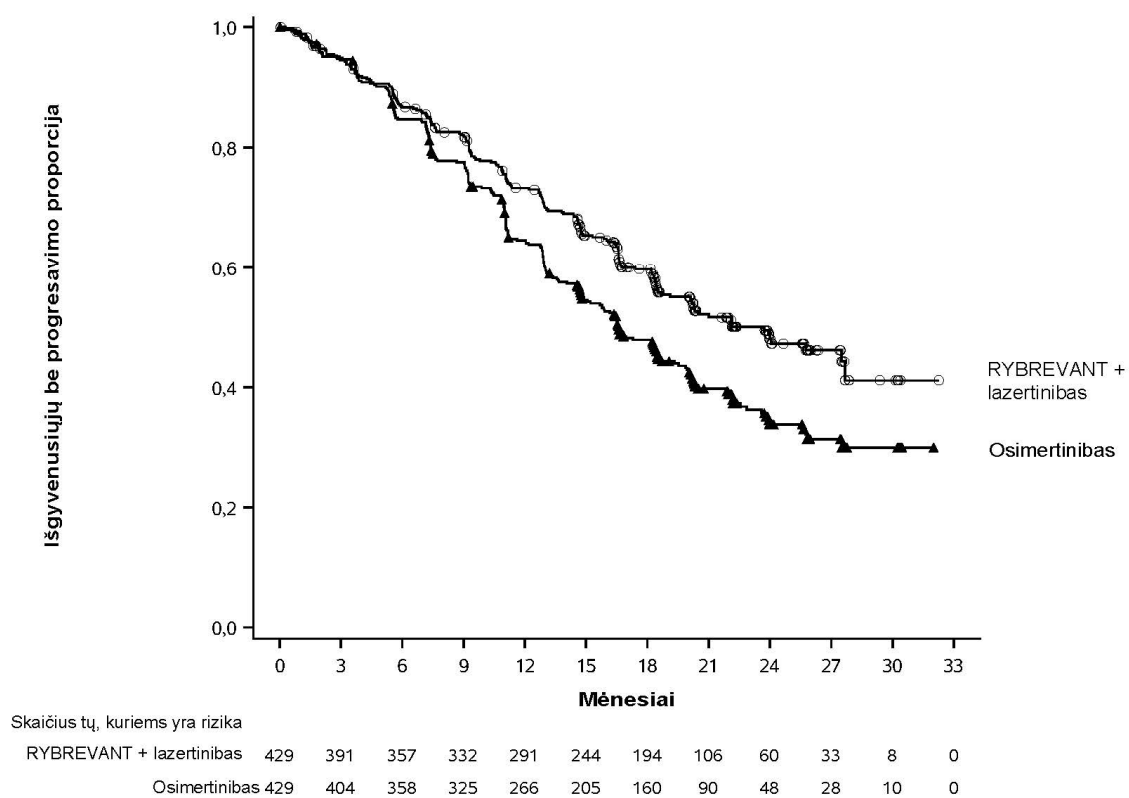
IBPL rezultatai yra iš duomenų, kurie baigti rinkti 2023 m. rugpjūčio 11 d., kai stebėjimo laiko mediana buvo 22,0 mėnesio. BI, AT ir OAD rezultatai yra iš duomenų, kurie baigti rinkti 2024 m. gegužės 13 d., kai stebėjimo laiko mediana buvo 31,3 mėnesio.

^a BICR pagal RECIST v1.1.

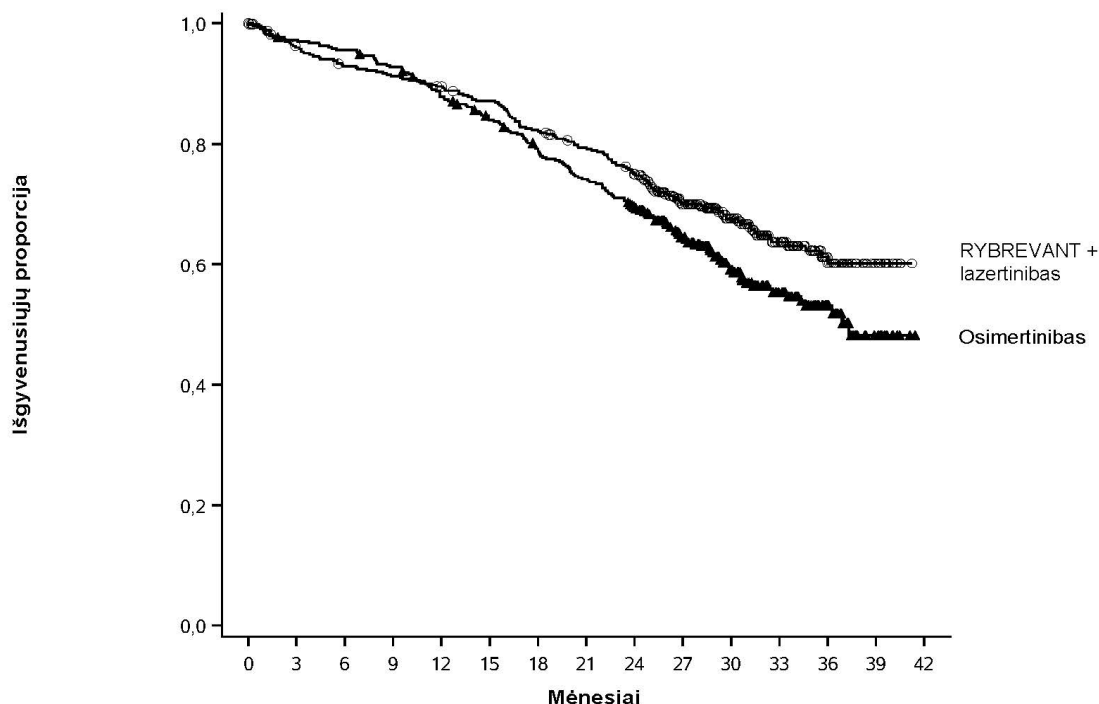
^b p-reikšmė yra lyginama su dvipusiu reikšmingumo lygmeniu 0,00001. Todėl, remiantis naujausios tarpinės analizės duomenimis, BI rezultatai nėra statistiškai reikšmingi.

^c Remiantis patvirtintais atsako atvejais.

1 pav. *Kaplan-Meier kreivė, vaizduojanti IBLP anksčiau negydytiems NSLPV sergantiems pacientams pagal BICR įvertinimą*



2 pav. **Kaplan-Meier kreivė, vaizduojanti BI anksčiau negydytiems NSLPV sergantiems pacientams**



Skaičius tų, kuriems yra rizika

RYBREVANT + lazertinibas	429	404	390	383	375	363	343	327	307	245	173	112	51	15	0
Osimertinibas	429	416	409	396	373	353	331	310	285	224	145	91	45	13	0

Intrakranijinio BAD ir AT *BICR* duomenys buvo iš anksto numatytos tyrimo MARIPOSA vertinamosios baigtys. Pacientų, kuriems tyrimo pradžioje buvo intrakranijinių pažeidimų, pogrupyje intrakranijinis BAD buvo panašus tiek skiriant Rybrevant kartu su lazertinibu, tiek kontrolinio vaistinio preparato grupėje. Pagal protokolą visiems pacientams tyrime MARIPOSA buvo atliekama serija MRT skenavimų, siekiant įvertinti intrakranijinį atsaką ir jo trukmę. Rezultatų santrauka pateikiama 11-oje lentelėje.

11 lentelė. **Intrakranijinis BAD ir AT pagal *BICR* įvertinimą tiriamiesiems, kuriems tyrimo pradžioje buvo intrakranijinių pažeidimų - MARIPOSA**

	Rybrevant + lazertinibas (N=180)	Osimertinibas (N=186)
Intrakranijinio naviko atsako įvertinimas		
Intrakranijinis BAD (VA+DA), % (95 % PI)	77 % (70 %, 83 %)	77 % (70 %, 82 %)
Visiškas atsakas	63 %	59 %
Intrakranijinio AT		
Skaičius tų, kuriems buvo atsakas	139	144
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	NE (21,4, NE)	24,4 (22,1, 31,2)

PI = pasikliautinumo intervalas

NE = nevertinama

Intrakranijinio BAD ir AT rezultatai yra iš duomenų, kurie baigti rinkti 2024 m. gegužės 13 d., kai stebėjimo laiko mediana buvo 31,3 mėnesio.

Anksčiau gydytas NSLPV su EAFR 19 egzono delecijomis ar 21 egzono L858R pakaitos mutacijomis (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 yra atsitiktinių imčių (2:2:1) atvirasis daugiacentris 3 fazės tyrimas su pacientais, kuriems yra vietiškai išplitęs ar metastazavęs NSLPV su EAFR 19 egzono delecijomis arba 21 egzono L858R pakaitos mutacijomis (mutacijų nustatymo tyrimas buvo atliktas vietiškai išplitusios ar

metastazinės ligos diagnozavimo metu ar po diagnozės nustatymo. Jei prieš tai buvo nustatyta, ar yra EAFR mutacijų, įtraukimo į tyrimą metu šio tyrimo pakartoti nereikėjo) ir kuriems pirmiau taikytas gydymas, įskaitant trečios kartos EAFR tirozino kinazės inhibitorių (TKI), buvo nesėkmingas. Tyrimo viso buvo randomizuoti 657 pacientai, 263 iš kurių vartojo karboplatiną ir pemetreksedą (CP) ir 131 – Rybrevant kartu su karboplatina ir pemetreksedu (Rybrevant–CP). Papildomai atskiroje tyrimo grupėje 263 pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti vartoti Rybrevant kartu su lazertinibu, karboplatina ir pemetreksedu. Rybrevant buvo skiriamas į veną po 1 400 mg (< 80 kg sveriantiems pacientams) arba po 1 750 mg (≥ 80 kg sveriantiems pacientams) kartą per savaitę 4 savaites, o tada nuo 7-osios savaitės kas 3 savaites po 1 750 mg (< 80 kg sveriantiems pacientams) arba po 2 100 mg (≥ 80 kg sveriantiems pacientams) iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio. Karboplatina kas 3 savaites iki 12-osios savaitės buvo skiriama į veną plotui po koncentracijos ir laiko kreivė esant 5 mg/ml per minutę (AUC 5). Pemetreksedas kas 3 savaites buvo skiriamas į veną 500 mg/m² doze iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio.

Pacientai buvo suskirstyti pagal tai, kokios gydymo eilės metu buvo skiriamas osimertinibas (pirmos eilės ar antros eilės), ar prieš tai buvo metastazės galvos smegenyse (taip arba ne), ir azijiečių rasę (taip arba ne).

394 pacientų, atsitiktiniu būdu paskirtų į Rybrevant-CP grupę arba CP grupę, amžiaus mediana buvo 62 metai (intervalas 31–85), 38 % pacientų buvo ≥ 65 metų; 60 % buvo moterys, 48 % buvo azijiečiai ir 46 % buvo baltieji. Jungtinės Rytų onkologijos grupės (angl. *the Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) funkcinės būklės balas tyrimo pradžioje buvo 0 (40 %) arba 1 (60 %); 66 % niekada nerūkė; 45 % anksčiau buvo metastazių galvos smegenyse ir 92 % pradinės diagnozės metu buvo nustatytas IV stadijos vėžys.

Gydymas Rybrevant kartu su karboplatina ir pemetreksedu parodė statistiškai reikšmingą išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) pagerėjimą, lyginant su karboplatina ir pemetreksedu, SR buvo 0,48 (95 % PI: 0,36, 0,64; p<0,0001). Antrosios tarpinės bendro išgyvenamumo [BI] analizės metu, stebėjimo laiko medianai esant apytiksliai 18,6 mėnesio Rybrevant–CP grupėje ir apytiksliai 17,8 mėnesio CP grupėje, BI SR buvo 0,73 (95 % PI: 0,54, 0,99; p=0,0386). Tai nebuvo statistiškai reikšminga (testuota pagal iš anksto nustatytą reikšmingumo lygį 0,0142).

Veiksmingumo rezultatai apibrendrinti 12 lentelėje.

12 lentelė. Tyrimo MARIPOSA-2 veiksmingumo rezultatai

	Rybrevant+ karboplatina+ pemetreksedas (N=131)	karboplatina+ pemetreksedas (N=263)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ^a		
Reiškinių skaičius (%)	74 (57)	171 (65)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	6,3 (5,6, 8,4)	4,2 (4,0, 4,4)
SR (95 % PI); p-reikšmė	0,48 (0,36, 0,64); p<0,0001	
Bendras išgyvenamumas (BI)		
Reiškinių skaičius (%)	65 (50)	143 (54)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	17,7 (16,0, 22,4)	15,3 (13,7, 16,8)
SR (95 % PI); p-reikšmė ^b	0,73 (0,54, 0,99); p=0,0386	
Objektyvaus atsako dažnis ^a		
BAD, % (95 % PI)	64 % (55 %, 72 %)	36 % (30 %, 42 %)
Šansų santykis (95 % PI); p-reikšmė	3,10 (2,00, 4,80); p<0,0001	
Atsako trukmė (AT) ^a		
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	6,90 (5,52, NE)	5,55 (4,17, 9,56)
Pacientai, kuriems AT buvo ≥ 6 mėnesiai	31,9 %	20,0 %

PI = pasikliautinumo intervalas

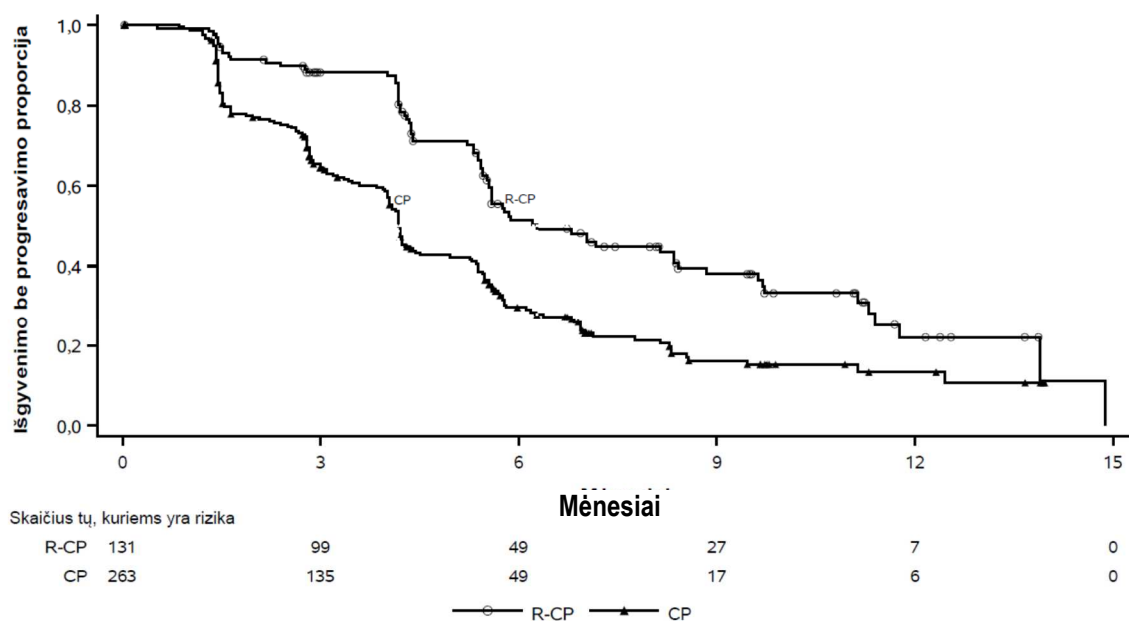
NE = nevertinama

IBLP, AT ir OAD rezultatai yra gauti iš 2023 m. liepos 10 d. baigtų rinkti duomenų, kai buvo atliktas hipotezės testavimas ir galutinė šių vertinamųjų baigčių analizė. BI rezultatai yra gauti iš 2024 m. balandžio 26 d. baigtų rinkti duomenų atlikus antrąją tarpinę BI analizę.

^a Įvertinta koduotos nepriklausomos centrinės peržiūros (angl. *the blinded independent central review, BICR*)

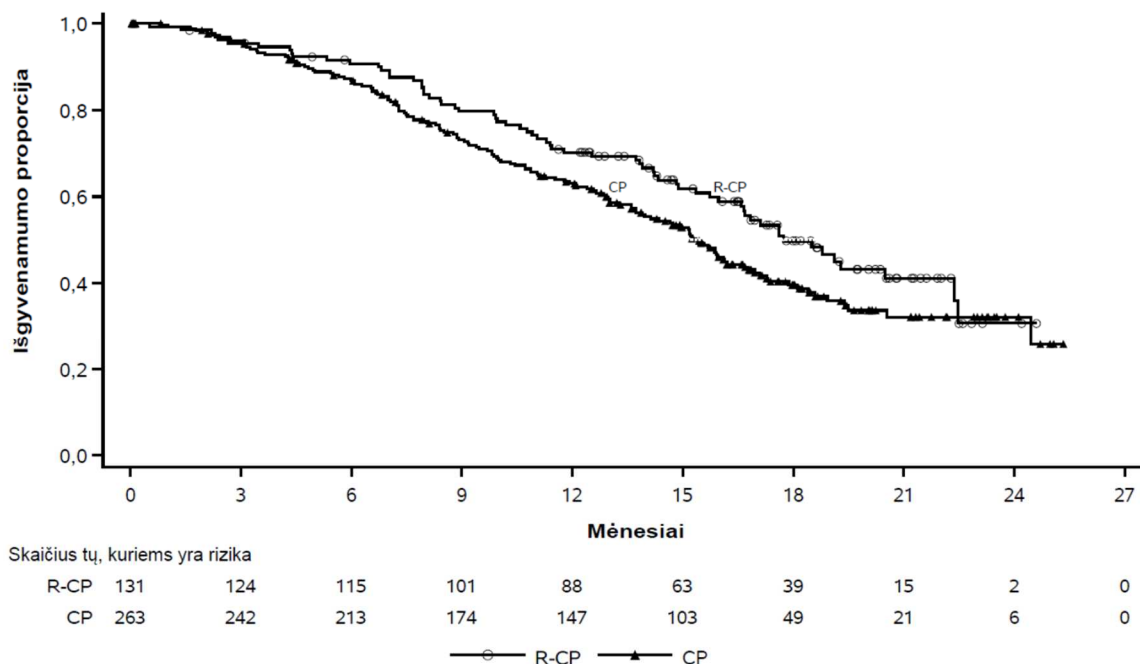
^b P-reikšmė yra palyginta su dvikrypčiu reikšmingumo lygiu 0,0142. Taigi nuo antros tarpinės analizės BI rezultatai nėra reikšmingi.

3 pav. Kaplan-Meier kreivė, vaizduojanti IBLP anksčiau gydytiems NSLPV sergantiems pacientams pagal BICR vertinimą



Rybrevant–CP nauda IBLP lyginant su CP buvo vienoda visiems iš anksto apibrėžtiems analizuotiems pogrupiams, įskaitant etninę kilmę, amžių, lytį, rūkymo istoriją ir CNS metastazių buvimą įtraukimo į tyrimą metu.

4 pav. **Kaplan-Meier kreivė, vaizduojanti BI anksčiau gydytiems NSLPV sergantiems pacientams**



Intrakranijinių metastazių veiksmingumo duomenys

Tyrimo MARIPOSA-2 atsitiktinėje atrankoje galėjo dalyvauti pacientai, kuriems buvo besimptomų ar anksčiau gydytų ir stabilų intrakranijinių metastazių. Gydytas Rybrevant–CP buvo susijęs su skaitiniu intrakranijinio BAD padidėjimu (23,3 % Rybrevant-CP lyginant su 16,7 % CP, šansų santykis 1,52; 95 % PI (0,51, 4,50) ir intrakranijinio atsako trukmės padidėjimu (AT) (13,3 mėnesio; 95 % PI (1,4, NE) Rybrevant-CP grupėje lyginant su 2,2 mėnesio 95 % PI (1,4, NE) CP grupėje). Rybrevant–CP grupės stebėjimo laiko mediana buvo apytiksliai 18,6 mėnesio.

Anksčiau negydytas nesmulkiąstelinis plaučių vėžys (NSLPV) su 20 egzono intarpo mutacijomis (PAPILLON)

PAPILLON yra atsitiktinių imčių atvirasis daugiacentris III fazės tyrimas, kuriame lyginamas gydymas Rybrevant kartu su karboplatina ir pemetreksedu su gydymu vien chemoterapija (karboplatina ir pemetreksedu) pacientams, kuriems yra anksčiau negydytas vietiškai išplitęs ar metastazavęs NSLPV su EAFR aktyvinančiomis 20 egzono intarpo mutacijomis. Siekiant nustatyti visų 308 pacientų EAFR 20 egzono intarpo mutacijos būklę naviko audinio (92,2 %) ir (arba) kraujo plazmos (7,8 %) mėginiuose, jie buvo ištirti vietoje 55,5 % pacientų naudojant naujos kartos sekoskaitą (angl. *next generation sequencing*, NGS) ir (arba) 44,5 % pacientų naudojant polimerazės grandininę reakciją (PGR). Taip pat tyrimai buvo atlikti ir centrinėje laboratorijoje, naudojant AmoyDx® LC10 audinio tyrimą, Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test tyrimą ir Guardant 360® CDx kraujo plazmos tyrimą.

Pacientai, kuriems atrankos metu buvo metastazių galvos smegenyse, galėjo dalyvauti tyrime po to, kai buvo visai išgydyti, kliniškai stabilios būklės, jiems nebuvo simptomų ir mažiausiai 2 savaites iki atsitiktinės atrankos buvo nutrauktas gydymas kortikosteroidais.

Kas savaitę 4 savaites buvo į veną leidžiama 1 400 mg (< 80 kg sveriantiems pacientams) arba 1 750 mg (≥ 80 kg sveriantiems pacientams) Rybrevant dozė, tada nuo 7-osios savaitės iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio kas 3 savaites buvo leidžiama 1 750 mg (< 80 kg sveriantiems pacientams) arba 2 100 mg (≥ 80 kg sveriantiems pacientams) dozė. Karboplatina iki 12 savaičių kas 3 savaites buvo leidžiama į veną plotui po koncentracijos ir laiko kreive esant 5 mg/ml per minutę (AUC 5). Pemetreksedas buvo leidžiamas į veną po 500 mg/m² kas 3 savaites iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksiškumo. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal Jungtinės Rytų

onkologijos grupės (angl. *the Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) funkcinės būklės balą (0 arba 1) ir prieš tai buvusias metastazes galvos smegenyse (buvo ar nebuvo). Atsitiktine tvarka į karboplatiną ir pemetreksedą grupę paskirtiems pacientams, kuriems buvo patvirtintas ligos progresavimas, buvo leista pakeisti gydymą į Rybrevant monoterapiją.

Iš viso į Rybrevant kartu su karboplatina ir pemetreksedu vartojimo grupę (N=153) arba karboplatiną ir pemetreksedą vartojimo grupę (N=155) buvo randomizuoti 308 tiriamieji (santykiu 1:1). Amžiaus mediana buvo 62 metai (intervalas: 27–92), 39 % tiriamųjų buvo ≥ 65 metų, 58 % buvo moterys, 61 % buvo azijiečiai ir 36 % baltieji. Pradinis Jungtinės Rytų onkologijos grupės (angl. *the Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) funkcinės būklės balas buvo 0 (35 %) arba 1 (64 %); 58 % niekada nerūkė; 23 % anksčiau buvo metastazių galvos smegenyse ir 84 % pradinės diagnozės nustatymo metu buvo IV stadijos vėžys.

Pagrindinė vertinamoji tyrimo PAPILLON baigtis buvo IBLP pagal koduotos nepriklausomos centrinės peržiūros (angl. *the blinded independent central review, BICR*) vertinimą. Stebėjimo laiko mediana buvo 14,9 mėnesio (intervalas: 0,3–27,0).

Veiksmingumo rezultatų santrauka pateikiama 13 lentelėje.

13 lentelė. Tyrimo PAPILLON veiksmingumo rezultatai

	Rybrevant + karboplatina+ pemetreksedas (N=153)	karboplatina+ pemetreksedas (N=155)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ^a		
Reiškinių skaičius	84 (55 %)	132 (85 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	11,4 (9,8, 13,7)	6,7 (5,6, 7,3)
SR (95 % PI); p-reikšmė	0,395 (0,29, 0,52); p<0,0001	
Objektyvaus atsako dažnis ^{a, b}		
OAD, % (95 % PI)	73 % (65 %, 80 %)	47 % (39 %, 56 %)
Šansų santykis (95 % PI); p-reikšmė	3,0 (1,8, 4,8); p<0,0001	
Visiškas atsakas	3,9 %	0,7 %
Dalinis atsakas	69 %	47 %
Bendras išgyvenamumas (BI) ^c		
Reiškinių skaičius	40	52
BI mediana, mėnesiai (95 % PI)	NV (28,3, NV)	28,6 (24,4, NV)
SR (95 % PI); p-reikšmė	0,756 (0,50, 1,14); p=0,1825	

PI = pasikliautinumo intervalas

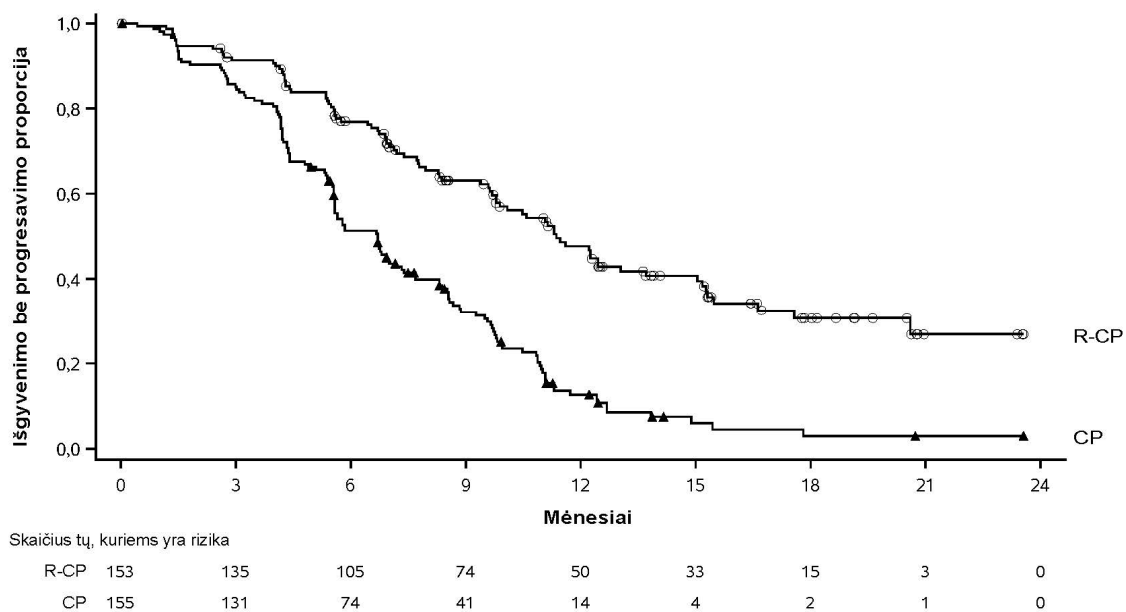
NV = nevertinama

^a Koduota nepriklausoma centrinė peržiūra pagal RECIST v1.1.

^b Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiu.

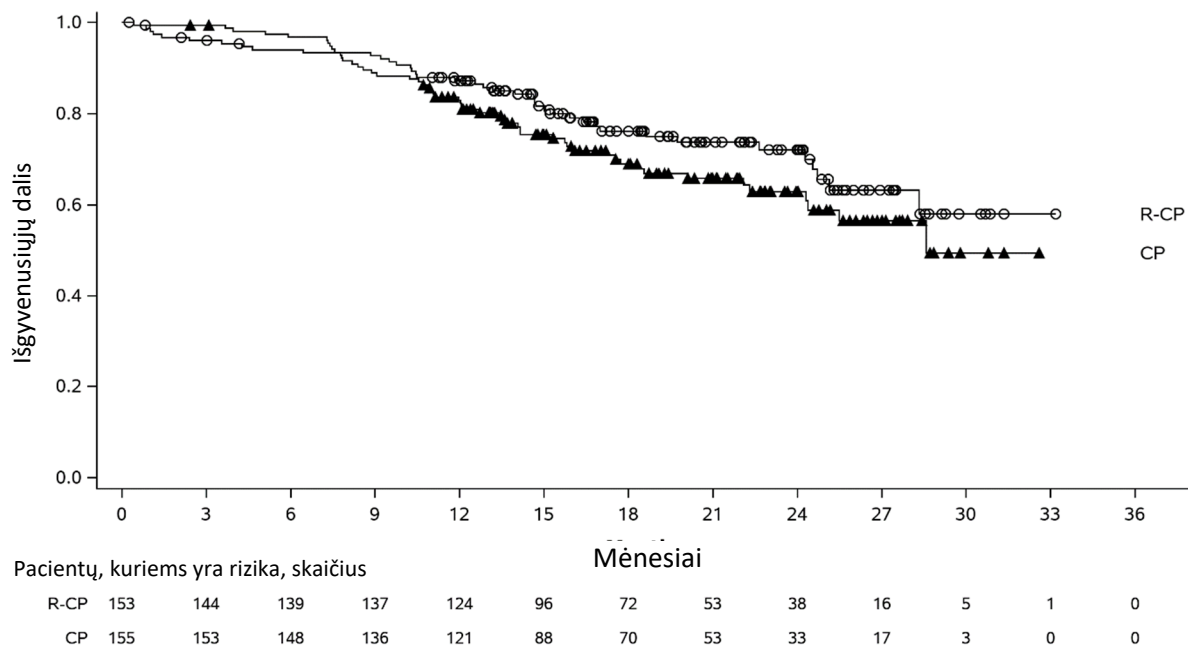
^c Remiantis atnaujinto BI rezultatais, kai stebėjimo laiko mediana buvo 20,9 mėnesio. BI analizė nebuvo koreguota atsižvelgiant į iškraipymus dėl gydymo pakeitimo (78 [50,3 %] karboplatiną + pemetreksedą grupės pacientų vėliau buvo gydyti Rybrevant monoterapija).

5 pav. **Kaplan-Meier kreivė, vaizduojanti IBLP anksčiau negydytiems NSLPV sergantiems pacientams pagal BICR vertinimą**



Gydymo Rybrevant kartu su karboplatina ir pemetreksedu nauda IBLP lyginant su gydymu karboplatina ir pemetreksedu, buvo pastovi visuose iš anksto apibrėžtuose pogrupiuose: metastazių galvos smegenyse įtraukimo į tyrimą metu (taip arba ne), amžiaus (< 65 ar ≥ 65), lyties (vyras ar moteris), rasės (azijiečių ar ne azijiečių), svorio (< 80 kg ar ≥ 80 kg), *ECOG* funkcinės būklės balo (0 arba 1) ir ankstesnio rūkymo (taip arba ne).

6 pav. **Kaplan-Meier kreivė, vaizduojanti BI anksčiau negydytiems NSLPV sergantiems pacientams pagal BICR vertinimą**



Anksčiau gydytas nesmulkiąstelinis plaučių vėžys (NSLPV) su 20 egzono intarpo mutacijomis (CHRYSLIS)

CHRYSLIS – tai keliuose centruose atviru būdu atliktas kelių kohortų tyrimas, kuriuo siekta įvertinti gydymo Rybrevant saugumą ir veiksmingumą pacientams, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs ar

metastazinis NSLPV. Veiksmingumas buvo įvertintas 114 tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas vietiskai išplitęs ar metastazinis NSLPV ir kuriems buvo EAFR 20 egzono intarpo mutacijų, kurių liga progresavo chemoterapijos platinos pagrindu metu arba po chemoterapijos platinos pagrindu ir kurių stebėjimo laiko mediana buvo 12,5 mėnesio. Siekiant nustatyti visų pacientų EAFR 20 egzono intarpo mutacijos būklę naviko audinio (93 %) ir (arba) plazmos (10 %) mėginiuose, jie buvo ištirti vietoje, naudojant naujos kartos sekoskaitą (angl. *next generation sequencing*, *NGS*) 46 % pacientų ir (arba) naudojant polimerazės grandininę reakciją (PGR) 41 % pacientų, o 4 % pacientų bandymo tyrimo metodai nebuvo nurodyti. Į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo negydomos metastazės smegenyse arba pacientai, kuriems per paskutiniuosius 2-jus metus IPL reikėjo gydyti pailginto poveikio steroidais ar kitais imunosupresiniais vaistinėmis preparatais. Rybrevant buvo leidžiamas į veną: 1 050 mg pacientams, kurių kūno masė buvo mažesnė kaip 80 kg, arba 1 400 mg pacientams, kurių kūno masė buvo 80 kg ar didesnė, vieną kartą per savaitę 4 savaites, vėliau, pradedant nuo 5-osios savaitės, kas 2 savaites iki tol, kol neliko klinikinės naudos arba pasireiškė nepriimtinas toksiskumas. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas bendrasis atsako dažnis (BAD), kuris buvo apibrėžtas kaip patvirtintas visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA), remiantis *RECIST* v1.1. Be to, buvo atlikta pagrindinės vertinamosios baigties koduota nepriklausoma centrinė peržiūra (angl. *the blinded independent central review*, *BICR*). Antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo atsako trukmė (AT).

Amžiaus mediana – 62 metai (kitimo sritis: 36–84), 41 % tiriamųjų buvo 65 metų ar vyresni, 61 % buvo moteriškos giminės, 52 % tiriamųjų buvo azijiečiai ir 37 % baltųjų rasės. Pirmiau skirtų gydymo būdų skaičiaus mediana – 2 (kitimo sritis: nuo 1 iki 7 gydymo būdų). Pradedant gydymą, 29 % tiriamųjų veiklumo būklė pagal Jungtinės Rytų onkologijos grupės (angl. *the Eastern Cooperative Oncology Group*, *ECOG*) skalę buvo įvertinta 0, o 70 % tiriamųjų *ECOG* funkcinė būklė buvo įvertinta 1 balu. 57 % tiriamųjų niekada nerūkė. 100 % tiriamųjų buvo diagnozuotas IV stadijos vėžys. 25 % tiriamųjų pirmiau buvo skirtas gydymas dėl metastazių galvos smegenyse. 20 egzono intarpas buvo stebėtas 8 skirtinguose radikaluose. Dažniausiai paveikti buvo A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) ir N771 (11 %).

Veiksmingumo duomenų suvestinė pateikiama 14 lentelėje.

14 lentelė. Tyrimo CHRYSALIS veiksmingumo duomenys

	Tyrėjo vertinimas (N=114)
Bendrojo atsako dažnis ^{a,b} (95 % PI)	37 % (28 %, 46 %)
Visiškas atsakas	0 %
Dalinis atsakas	37 %
Atsako trukmė	
Mediana ^c (95 % PI), mėnesiai	12,5 (6,5, 16,1)
Pacientai, kuriems AT buvo 6 mėnesiai ar ilgesnė	64 %

PI = pasikliautinumo intervalas

^a Patvirtintas atsakas.

^b BAD ir AT rezultatai tyrėjo vertinimu atitiko *BICR* vertinimus; BAD *BICR* vertinimu buvo 43 % (34 %, 53 %), kai VA dažnis buvo 3 % ir DA dažnis buvo 40 %, BAD mediana *BICR* vertinimu buvo 10,8 mėnesio (95 % PI: 6,9, 15,0), ir pacientų, kurių BAD ≥ 6 mėnesiai, *BICR* vertinimu buvo 55 %.

^c Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiu.

Priešnavikinis aktyvumas buvo pastebėtas tiriant mutacijų potipius.

Senyviems žmonėms

Nėra pastebėta bendrų veiksmingumo skirtumų tarp 65 metų ar vyresnių pacientų ir jaunesnių nei 65 metų pacientų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti nesmulkiaštelinio plaučių vėžio (NSLPV) gydymo Rybrevant tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Remiantis Rybrevant monoterapijos duomenimis, amivantamabo plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kitimo kreive ($AUC_{1\text{ sav.}}$) vartojant dozes, kurių kitimo sritis yra nuo 350 iki 1 750 mg didėja proporcingai.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliavimu, $AUC_{1\text{-ąją savaitę}}$ buvo maždaug 2,8 karto didesnis po penktosios dozės dozuojant kas 2 savaites ir 2,6 karto didesnis po ketvirtosios dozės dozuojant kas 3 savaites. Amivantamabo nusistovėjusi pusiausvyrinė koncentracija tiek dozuojant kas 3, tiek kas 2 savaites, buvo pasiektos 13-ąją savaitę, o sisteminis kaupimasis buvo 1,9 karto.

Pasiskirstymas

Remiantis atskirų amivantamabo FK rodmenų įvertinimais atlikus FK populiacijos analizę, vidutinis geometrinis bendras (CV%) amivantamabo pasiskirstymo tūris po rekomenduojamos Rybrevant dozės suvartojimo, buvo 5,12 (27,8 %) l.

Eliminacija

Remiantis atskirų amivantamabo FK rodmenų įvertinimais atlikus FK populiacijos analizę nustatyta, kad vidutinis geometrinis (CV%) linijinis klirensas (LK) ir galutinis pusinės eliminacijos laikas, susijęs su linijiniu klirensu, atitinkamai yra 0,266 (30,4 %) l per parą ir 13,7 (31,9 %) paros.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Kliniškai reikšmingų amivantamabo farmakokinetikos skirtumų dėl amžiaus (21–88 metų) nepastebėta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kliniškai reikšmingo poveikio amivantamabo farmakokinetikai pacientų, kuriems yra nesunkus (kreatinino klirensas [KrKl] yra 60 ml/min. ar didesnis, bet mažesnis kaip 90 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl yra 29 ml/min. ar didesnis, bet mažesnis kaip 60 ml/min.) ar sunkus ($15 \leq \text{KrKl} < 29$ ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas, organizme nepastebėta. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, duomenų yra mažai ($n=1$), tačiau įrodymų, kad šiems pacientams reiktų koreguoti dozę, nėra. Galutinės stadijos inkstų ligos ($\text{KrKl} < 15$ ml/min.) poveikis amivantamabo farmakokinetikai nežinomas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos pokyčiai greičiausiai neturės jokio poveikio amivantamabo eliminacijai, nes molekulės, kurių pagrindą sudaro IgG1 (pvz., amivantamabas), nemetabolizuojamos kepenyse.

Kliniškai reikšmingo poveikio amivantamabo farmakokinetikai pacientų, kuriems pasireiškė nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas [(bendrojo bilirubino koncentracija yra ties VNR ar mažesnė, o AST aktyvumas didesnis už VNR) arba (bendrojo bilirubino koncentracija yra didesnė už VNR, bet VNR viršija ne daugiau kaip 1,5 karto)] ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino koncentracija 1,5 karto didesnė už VNR, bet VNR viršija ne daugiau kaip 3 kartus, o AST aktyvumas yra bet koks) nepastebėta. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, duomenų yra mažai ($n=1$), tačiau įrodymų, kad šiems pacientams reiktų koreguoti dozę, nėra. Sunkaus (bendrojo bilirubino koncentracija yra daugiau kaip 3 kartus didesnė už VNR) kepenų funkcijos sutrikimo poveikis amivantamabo farmakokinetikai nežinomas.

Vaikų populiacija

Rybrevant farmakokinetika vaikų populiacijos pacientų organizme netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Tyrimų su gyvūnais, siekiant nustatyti kancerogeninį amivantamabo poveikį, neatlikta. Įprasti genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimai su biologiniais vaistinėmis preparatais paprastai neatliekami, nes dideli baltymai negali pasklisti į ląsteles ir negali sąveikauti su DNR ar chromosomų medžiaga.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Tyrimų su gyvūnais, siekiant nustatyti poveikį reprodukcijai ir vaisiaus vystymuisi, neatlikta. Vis dėlto, atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, amivantamabas gali pakenkti vaisiui ar sukelti raidos anomalijų. Kaip aprašoma literatūroje, sumažėjus, nevykstant arba sutrikus embriono, vaisiaus ar motinos EAFR signalo perdavimui, gali nevykti implantacija, embrionas ar vaisius gali žūti įvairiu nėštumo laikotarpiu (dėl poveikio placentos vystymuisi), gali atsirasti daugelio organų vystymosi anomalijų ar išlikusių vaisius ištikti ankstyva mirtis. Panašiai, MEP ar jo ligando hepatocitų augimo faktoriaus (angl. *hepatocyte growth factor*, *HGF*) pašalinimas buvo mirtinas embrionui dėl sunkių placentos vystymosi defektų ir buvo pastebėti daugelio vaisiaus organų raumenų vystymosi defektai. Žinoma, kad žmogaus IgG1 prasiskverbia per placentą. Todėl amivantamabas iš motinos organizmo gali pereiti į besivystančio vaisiaus organizmą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Etilendiamintetraacto rūgšties (EDTA) dinatrio druskos dihidratas

L-histidinas

L-histidino hidrochloridas monohidratas

L-metioninas

Polisorbatas 80 (E433)

Sacharozė

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Praskiedus

Įrodyta, kad laikant 15 °C – 25 °C temperatūroje kambario šviesoje, vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės nepakinta 10 valandų. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, nebent skiedimo metodas užkerta kelią mikrobino užteršimo rizikai. Jeigu nėra suvartojamas nedelsiant, už paruošto vartoti vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

7 ml koncentrato yra 1 tipo stikliniame flakone su elastomeriniu uždoriu ir aliuminio sandarikliu su nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 350 mg amivantamabo. Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Paruoškite tirpalą infuzijai į veną, laikydamiesi aseptinės technikos reikalavimų, kaip nurodyta toliau:

Paruošimas

- Atsižvelgiant į paciento pradinį svorį, nustatykite reikiamą dozę ir Rybrevant flakonų skaičių (žr. 4.2 skyrių). Kiekviename flakone yra 350 mg amivantamabo.
- Kiekvienam dozavimui kas 2 savaites: < 80 kg sveriantiems pacientams dozė yra 1 050 mg, o ≥ 80 kg sveriantiems pacientams dozė yra 1 400 mg kartą per savaitę, iš viso skiriant 4 dozes, o tada nuo 5 savaitės pradedamas dozavimas kas 2 savaites.
- Kiekvienam dozavimui kas 3 savaites: < 80 kg sveriantiems pacientams dozė yra 1 400 mg kartą per savaitę (viso 4 dozės), o tada 1 750 mg dozė kas 3 savaites, pradedant nuo 7-osios savaitės, o ≥ 80 kg sveriantiems pacientams dozė yra 1 750 mg kartą per savaitę (viso 4 dozės) ir tada nuo 7-osios savaitės kas 3 savaites vartojama 2 100 mg dozė.
- Patikrinkite, ar Rybrevant tirpalas yra bespalvis arba šviesiai geltonas. Nevartokite, jeigu pakitusi spalva ar yra matomų dalelių.
- Iš 5 % gliukozės tirpalo ar 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo 250 ml infuzijos maišelio ištraukite tirpalo tūrį, lygų pridedamo Rybrevant tirpalo tūriui, ir jį išpilkite (kiekvienam flakonui išpilkite 7 ml skiediklio iš infuzijos maišelio). Infuzinis maišelis turi būti pagamintas iš polivinilchlorido (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) arba poliolefino mišinio (PP+PE).
- Iš kiekvieno flakono ištraukite 7 ml Rybrevant ir suleiskite į infuzijos maišelį. Kiekviename flakone yra 0,5 ml daugiau tirpalo, siekiant užtikrinti, jog būtų galima ištraukti pakankamą kiekį tirpalo. Galutinis infuzijos maišelio tūris turi būti 250 ml. Flakone likusį tirpalą reikia išmesti.
- Švelniai apverskite maišelį, kad tirpalas susimaišytų. Negalima purtyti.
- Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra kietų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu pakitusi spalva ar yra matomų dalelių, tirpalo vartoti negalima.

Vartojimas

- Praskiestą tirpalą vartoti intraveninės infuzijos būdu, naudojant infuzijos rinkinį su srovės reguliatorium ir įmontuotu steriliu nepirogeniniu mažai baltymus surišančiu polietersulfono (PES) filtru (porų dydis 0,22 ar 0,2 µm). Infuzijos rinkiniai turi būti pagaminti iš poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP ar PE.
- Prieš pradedant kiekvieną Rybrevant infuziją, infuzijos rinkinį su filtru reikia užpildyti arba 5 % gliukozės tirpalu, arba 0,9 % natrio chlorido tirpalu.
- Negalima Rybrevant infuzuoti į veną kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią sistemą.
- Praskiestą tirpalą reikia suvartoti per 10 val. (įskaitant infuzijos laiką), kai jis laikomas kambario temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C) ir kambario šviesoje.
- Dėl po pirmosios dozės pasireiškiančio ISR dažnio, amivantamabą 1-ąją ir 2-ąją savaitėmis reikia infuzuoti į periferinę veną; infuziją į centrinę veną galima leisti vėlesnėmis savaitėmis, kai sumažėja ISR rizika. Infuzijos greičius žr. 4.2 skyriuje.

Atliekų tvarkymas

Šis vaistinis preparatas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui ir bet koki nesuvalytą vaistinį preparatą, kuris yra nesuvalytas per 10 val., reikia tvarkyti, laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1594/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. gruodžio 9 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2023 m. rugsėjo 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Airija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rybrevant 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui
amivantamabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 7 ml flakone yra 350 mg amivantamabo (50 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: etilendiamintetraacto rūgštis (EDTA), L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-metioninas, polisorbatas 80, sacharozė ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas

5. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nekratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1594/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Rybrevant 350 mg sterilus koncentratas
amivantamabum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

7 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Rybrewant 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui amivantamabas (*amivantamabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rybrewant ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rybrewant
3. Kaip vartoti Rybrewant
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rybrewant
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rybrewant ir kam jis vartojamas

Kas yra Rybrewant

Rybrewant yra vaistas nuo vėžio. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos amivantamabo, kuris yra antikūnas (baltymų rūšis), sukurtas atpažinti ir prisijungti prie specifinių taikinių organizme.

Kam Rybrewant vartojamas

Rybrewant yra skiriamas suaugusiems, sergantiems plaučių vėžiu, vadinamu nesmulkiaūsteliu plaučių vėžiu. Jis vartojamas, kai vėžys pradeda plisti į kitas organizmo vietas ir yra įvykę tam tikrų geno, vadinamo EAFR, pokyčių.

Rybrewant Jums gali būti skirtas:

- kaip pirmas vaistas, kurį vartosite vėžiui gydyti kartu su lazertinibu;
- kartu su chemoterapija po nesėkmingo prieš tai taikyto gydymo, įskaitant gydymą EAFR tirozino kinazės inhibitoriumi (TKI);
- kaip pirmasis vaistas, kurį kartu su chemoterapija vartosite vėžiui gydyti, arba
- kai Jums chemoterapija nuo vėžio neveikia.

Kaip Rybrewant veikia

Veikloji Rybrewant medžiaga, amivantamabas, taikosi į du baltymus, esančius ant vėžio ląstelių:

- epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR) ir
- mezenchiminio-epitelinio pokyčio faktorių (MEP).

Šis vaistas veikia, prisijungdamas prie šių baltymų, o tai gali padėti sulėtinti arba sustabdyti plaučių vėžio augimą ir taip pat gali padėti sumažinti auglio dydį.

Rybrewant gali būti paskirtas kartu su kitais vaistais nuo vėžio. Svarbu, kad taip pat perskaitytumėte ir tų kitų vaistų pakuočių lapelius. Jei kyla klausimų apie šiuos vaistus, paklauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rybrevant

Rybrevant vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija amivantamabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Negalima vartoti šio vaisto, jeigu Jums tinka aukščiau aprašyta informacija. Jeigu nesate tikri, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rybrevant, jei:

- sirgote plaučių uždegimu (būkle, vadinama intersticine plaučių liga arba pneumonitu).

Nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu šio vaisto vartojimo metu Jums pasireiškė bet kuris toliau išvardytas šalutinis poveikis (daugiau informacijos žr. 4 skyriuje):

- Bet koks šalutinis poveikis, pasireiškęs šio vaisto infuzijos į veną (lašinimo į veną) metu.
- Staiga pasireiškęs sunkumas kvėpuoti, kosulys arba karščiavimas, galintis rodyti plaučių uždegimą. Ši būklė gali būti pavojinga gyvybei, todėl sveikatos priežiūros specialistai stebės, ar nepasireiškia galimi jos simptomai.
- Vartojant kartu su kitu vaistu, vadinamu lazertinibu, gali pasireikšti gyvybei pavojingi šalutinio poveikio reiškiniai (dėl kraujo krešulių venose). Gydytojas Jums skirs papildomą vaistą, kuris padės išvengti kraujo krešulių atsiradimo gydymo metu, ir stebės, ar Jums nepasireiškia galimi simptomai.
- Odos sutrikimai. Siekiant sumažinti odos sutrikimus, vartojant šį vaistą venkite būti saulėje, dėvėkite apsauginius drabužius, tepkitės apsauginiu kremu nuo saulės ir reguliariai drėkinkite odą bei nagus. Visų šių priemonių taip pat reikės laikytis 2 mėnesius po gydymo nutraukimo. Gydytojas gali rekomenduoti Jums pradėti vartoti vaistą (-us) siekiant išvengti odos sutrikimų, jei gydymo metu Jums pasireiškia odos reakcijų, gali Jus gydyti vaistu (-ais) ar nukreipti pas odos specialistą (dermatologą).
- Akių sutrikimai. Jeigu Jums yra regėjimo problemų arba akių skausmas, nedelsiant pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju. Jeigu nešiojate kontaktinius lęšius ir atsirado naujų akių simptomų, kontaktinių lęšių nebenešiokite ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima skirti vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes nėra žinoma, ar šis vaistas yra saugus ir veiksmingas, jį vartojant šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Rybrevant

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Kontracepcija

- Jeigu galite pastoti, turite vartoti (naudoti) veiksmingą kontracepciją gydymo Rybrevant metu ir 3 mėnesius po gydymo nutraukimo.

Nėštumas

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Yra tikimybė, kad šis vaistas gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Jeigu pastojote gydymo šiuo vaistu metu, nedelsiant pasakykite gydytojui ar slaugytojui. Jūs ir Jūsų gydytojas nuspręsite, ar šio vaisto nauda yra didesnė už riziką Jūsų negimusiam kūdikiui.

Žindymas

Nėra žinoma, ar Rybrevant patenka į moters pieną. Prieš pradėdamos vartoti šį vaistą paklauskite gydytojo. Jūs ir Jūsų gydytojas nuspręsite, ar žindymo nauda yra didesnė už riziką Jūsų kūdikiui. Jeigu

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu po Rybrevant vartojimo jaučiate nuovargį, galvos svaigimą, akių sudirgimą ar regėjimo sutrikimą, nevairuokite ar nevaldykite mechanizmų.

Rybrevant sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės. Tačiau prieš vartojimą Rybrevant gali būti sumaišytas su tirpalu, kuriame yra natrio. Pasitarkite su gydytoju, jei laikotės mažai druskos turinčios dietos.

Rybrevant sudėtyje yra polisorbato

Šio vaisto kiekviename mililitre yra 0,6 mg polisorbato 80, tai atitinka 4,2 mg 7 ml flakone. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Pasakykite gydytojui, jei Jums yra kokia nors alergija.

3. Kaip vartoti Rybrevant

Kiek vaisto skiriama

Jūsų gydytojas nustatys Jums tinkamą Rybrevant dozę. Šio vaisto dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio gydymo pradžioje. Rybrevant vartosite kartą kas 2 ar 3 savaites, priklausomai nuo gydymo, kurį nuspręs Jums skirti gydytojas.

Rekomenduojama Rybrevant dozė, vartojama kas 2 savaites, yra:

- 1 050 mg, jeigu sveriate mažiau kaip 80 kg.
- 1 400 mg, jeigu sveriate 80 kg arba daugiau.

Rekomenduojama Rybrevant dozė, vartojama kas 3 savaites, yra:

- 1 400 mg kaip pirmos 4 dozės ir 1 750 mg kaip tolesnės dozės, jeigu sveriate mažiau kaip 80 kg.
- 1 750 mg kaip pirmos 4 dozės ir 2 100 mg kaip tolesnės dozės, jeigu sveriate 80 kg arba daugiau.

Kaip vartoti vaistą

Šį vaistą lašinimo į veną (infuzijos į veną) būdu Jums suleis gydytojas arba slaugytojas per keletą valandų.

Rybrevant yra vartojamas, kaip nurodyta toliau:

- pirmąsias 4 savaites kartą per savaitę
- tuomet vartoti kartą per 2 savaites, pradedant 5-ąją savaitę, arba kartą per 3 savaites, pradedant 7-ąją savaitę, tiek laiko, kiek pasireiškia teigiamas gydymo poveikis.

Pirmąją savaitę gydytojas Rybrevant dozę padalins į dvi dalis, kurias reikės suvartoti per dvi dienas.

Vaistai, vartojami gydymo Rybrevant metu

Prieš kiekvieną Rybrevant infuziją Jums bus skiriami vaistai, kurie padės sumažinti su infuzijomis susijusių reakcijų pasireiškimo galimybę. Šie vaistai gali apimti:

- vaistus nuo alerginės reakcijos (antihistamininius vaistus);
- vaistus nuo uždegimo (kortikosteroidus);
- vaistus nuo karščiavimo (pvz., paracetamolį).

Atsižvelgiant į bet kokius galinčius Jums pasireikšti simptomus, Jums taip pat gali būti skiriami papildomi vaistai.

Ką daryti pavartojus per didelę Rybrevant dozę?

Šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytojas. Jei, mažai tikėtina atveju, Jums bus suleista per daug vaisto (perdozuota), gydytojas patikrins, ar Jums nepasireiškia šalutinio poveikio reiškiniai.

Jeigu pamiršote atvykti susileisti Rybrevant

Labai svarbu atvykti į visus sutartus vizitus. Jeigu praleidote vizitą, kuo greičiau atvykite į kitą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsiant pasakykite gydytojiui arba slaugytojiui, jeigu pastebėjote toliau nurodytą šalutinį poveikį:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Reakcijos į infuziją požymiai – pvz., šaltkrėtis, dusulys, šleikštulys (pykinimas), paraudimas, diskomfortas krūtinėje ir vėmimas vaisto leidimo metu. Šie simptomai ypač gali pasireikšti po pirmosios dozės. Gydytojas gali Jums skirti kitų vaistų arba gali reikėti sulėtinti infuzijos greitį arba ją nutraukti.
- Kai vartojama kartu su kitu vaistu, vadinamu lazertinibu, venose, ypač plaučių ar kojų, gali susidaryti krešuliai. Požymiai gali būti aštrus krūtinės skausmas, dusulys, greitas kvėpavimas, kojos skausmas ir rankų ar kojų patinimas.
- Odos sutrikimai – tokie, kaip išbėrimas (įskaitant aknę), odos apie nagus infekcija, sausa oda, niežulys ir paraudimas. Pasakykite gydytojiui, jeigu odos ar nagų sutrikimai pasunkėjo.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Akių sutrikimai – tokie, kaip akies sausumas, akių vokų patinimas, akių niežėjimas, regėjimo sutrikimai, blakstienų augimas.
- Plaučių uždegimo požymiai – tokie, kaip staigus dusulys, kosulys ar karščiavimas, galintys sukelti nuolatinius pažeidimus (intersticinę plaučių ligą). Pasireiškus šiam šalutiniam poveikiui, gydytojas gali norėti nutraukti Rybrevant vartojimą.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- ragenos (priekinės akies dalies) uždegimas;
- uždegimas akies viduje, galintis paveikti regėjimą;
- gyvybei pavojingas išbėrimas su pūslelėmis ir odos lupimusi, apimantis didesnę kūno dalį (toksinė epidermio nekrolizė).

Apie toliau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius buvo pranešta klinikinių tyrimų metu, kai Rybrevant buvo vartojamas kartu su lazertinibu:

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

Pasakykite gydytojiui, jei pastebite bet kokį toliau išvardytą šalutinį poveikį.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nagų sutrikimai;
- mažas baltymo, vadinamo albuminu, kiekis kraujyje;
- patinimas dėl organizme susikaupusio skysčio;
- opos burnoje;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje;
- nervų pažeidimas, galintis sukelti dilgčiojimą, tirpimą, skausmą arba skausmo pojūčio praradimą;
- didelio nuovargio pojūtis;
- vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- sumažėjęs apetitas;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- blogumas (pykinimas);
- raumenų spazmai;

- mažas kalio kiekis kraujyje;
- svaigulys;
- raumenų skausmai;
- vėmimas;
- karščiavimas;
- skrandžio skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- hemorojus
- paraudimas, patinimas, lupimasis ar skausmingumas, daugiausiai delnų ar pėdų (delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas);
- mažas magnio kiekis kraujyje;
- niežintis išbėrimas (dilgėlinė).

Apie toliau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius buvo pranešta klinikinių tyrimų metu, kai buvo vartojama tik Rybrevant:

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė bet koks toliau išvardytas šalutinis poveikis:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- mažas baltymo albumino kiekis kraujyje;
- patinimas, kurį sukelia skysčių kaupimasis organizme;
- stipraus nuovargio pojūtis;
- opos burnoje;
- vidurių užkietėjimas ar viduriavimas;
- sumažėjęs apetitas;
- padidėjęs kepenų fermento alaninaminotransferazės aktyvumas kraujyje, kaip galimas kepenų sutrikimo požymis;
- padidėjęs kepenų fermento aspartataminotransferazės aktyvumas kraujyje, kaip galimas kepenų sutrikimo požymis;
- galvos svaigimas;
- padidėjęs fermento šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje;
- raumenų skausmai;
- karščiavimas;
- mažas kalcio kiekis kraujyje.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- skrandžio skausmas;
- mažas kalio kiekis kraujyje;
- mažas magnio kiekis kraujyje;
- hemorojus.

Apie toliau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius buvo pranešta klinikinių tyrimų metu skiriant Rybrevant kartu su chemoterapija:

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė bet koks toliau išvardytas šalutinis poveikis:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija);
- mažas trombocitų (ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti) skaičius;
- kraujo krešulys venose;
- didelio nuovargio jausmas;
- pykinimas;

- opos burnoje;
- vidurių užkietėjimas;
- patinimas, sukeltas skysčių susikaupimo kūne;
- sumažėjęs apetitas;
- mažas baltymo, vadinamo albuminu, kiekis kraujyje;
- padidėjęs kepenų fermento alaninaminotransferazės aktyvumas kraujyje, kaip galimas kepenų sutrikimo požymis;
- padidėjęs kepenų fermento aspartataminotransferazės aktyvumas kraujyje, kaip galimas kepenų sutrikimo požymis;
- vėmimas;
- mažas kalio kiekis kraujyje;
- viduriavimas;
- karščiavimas;
- mažas magnio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs fermento šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje;
- skrandžio skausmas;
- svaigulys;
- hemorojus;
- raumenų skausmas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rybrevant

Rybrevant bus laikomas ligoninėje arba klinikoje.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Įrodyta, kad laikant 15 °C – 25 °C temperatūroje kambario šviesoje, vaisto cheminės ir fizinės savybės nepakinta 10 valandų. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistą reikia suvartoti nedelsiant, nebent skiedimo metodas užkerta kelią mikrobino užteršimo rizikai. Jeigu nėra suvartojamas nedelsiant, už paruošto vartoti vaisto laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite savo sveikatos priežiūros specialisto. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rybrevant sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra amivantamabas. Viename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 50 amivantamabo. Viename 7 ml flakone yra 350 mg amivantamabo koncentrato.
- Pagalbinės medžiagos yra etilendiamintetraacto rūgštis (EDTA), L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-metioninas, polisorbatai 80, sacharozė ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių).

Rybrevant išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rybrevant yra bespalvis ar šviesiai geltonas koncentratas infuziniam tirpalui. Šis vaistas tiekiamas kartono dėžutėje, kurioje yra 1 stiklinis flakonas su 7 ml koncentrato.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
A.E.B.E.
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
medinfo@its.jnj.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus žemiau paminėtus.

Paruoškite tirpalą infuzijai į veną, laikydamiesi aseptinės technikos reikalavimų, kaip nurodyta toliau:

Paruošimas

- Atsižvelgiant į paciento pradinį svorį, nustatykite reikiamą dozę ir Rybrevant flakonų skaičių. Kiekviename Rybrevant flakone yra 350 mg amivantamabo.
- Kiekvienam dozavimui kas 2 savaites: < 80 kg sveriantiems pacientams dozė yra 1 050 mg, o ≥ 80 kg sveriantiems pacientams dozė yra 1 400 mg kartą per savaitę, iš viso skiriant 4 dozes, o tada nuo 5 savaitės pradedamas dozavimas kas 2 savaites.
- Kiekvienam dozavimui kas 3 savaites: < 80 kg sveriantiems pacientams dozė yra 1 400 mg kartą per savaitę (viso 4 dozės), o tada 1 750 mg dozė kas 3 savaites, pradedant nuo 7-osios savaitės, o ≥ 80 kg sveriantiems pacientams dozė yra 1 750 mg kartą per savaitę (viso 4 dozės) ir tada nuo 7-osios savaitės kas 3 savaites vartojama 2 100 mg dozė.
- Patikrinkite, ar Rybrevant tirpalas yra bespalvis arba šviesiai geltonas. Nevartokite, jeigu pakitusi spalva ar yra matomų dalelių.
- Iš 5 % gliukozės tirpalo ar 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo 250 ml infuzijos maišelio ištraukite tirpalo tūrį, lygų pridedamo Rybrevant tirpalo tūriui, ir jį išpilkite (kiekvienam flakonui išpilkite 7 ml skiediklio iš infuzijos maišelio). Infuzinis maišelis turi būti pagamintas iš polivinilchlorido (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) arba poliolefino mišinio (PP+PE).
- Iš kiekvieno flakono ištraukite 7 ml Rybrevant ir suleiskite į infuzijos maišelį. Kiekviename flakone yra 0,5 ml daugiau tirpalo, siekiant užtikrinti, jog būtų galima ištraukti pakankamą kiekį tirpalo. Galutinis infuzijos maišelio tūris turi būti 250 ml. Flakone likusį tirpalą reikia išmesti.
- Švelniai apverskite maišelį, kad tirpalas susimaišytų. Negalima purtyti.
- Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra kietų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu pakitusi spalva ar yra matomų dalelių, tirpalo vartoti negalima.

Vartojimas

- Praskiestą tirpalą vartoti intraveninės infuzijos būdu, naudojant infuzijos rinkinį su srovės reguliatorium ir įmontuotu steriliu nepirogeniniu mažai baltymus surišančiu polietersulfono (PES) filtru (porų dydis 0,22 ar 0,2 µm). Infuzijos rinkiniai turi būti pagaminti iš poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP ar PE.
- Prieš pradedant kiekvieną Rybrevant infuziją, infuzijos rinkinį su filtru **reikia** užpildyti arba 5 % gliukozės tirpalu, arba 0,9 % natrio chlorido tirpalu.
- Negalima Rybrevant infuzuoti į veną kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią sistemą.
- Praskiestą tirpalą reikia suvartoti per 10 val. (įskaitant infuzijos laiką), kai jis laikomas kambario temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C) ir kambario šviesoje.
- Dėl po pirmosios dozės pasireiškiančio ISR dažnio, amivantamabą 1-ąją ir 2-ąją savaitėmis reikia infuzuoti į periferinę veną; infuziją į centrinę veną galima leisti vėlesnėmis savaitėmis, kai sumažėja ISR rizika.

Atliekų tvarkymas

Šis vaistinis preparatas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui ir bet koki nesuvartotą vaistinį preparatą, kuris yra nesuvartojamas per 10 val., reikia tvarkyti, laikantis vietinių reikalavimų.