Šis dokuments ir apstiprināta Rybrevant zāļu informācija, kurā ir izceltas izmaiņas kopš iepriekšējās procedūras, kas ietekmē zāļu informāciju (EMA/H/C/5454/X/014).

Plašāku informāciju skatīt Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>

**I PIELIKUMS**

ZĀĻU APRAKSTS

Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rybrevant 350 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 50 mg amivantamaba (*amivantamabum*).

Viens 7 ml flakons satur 350 mg amivantamaba.

Amivantamabs ir pilnībā cilvēka dubultspecifiska antiviela uz imūnglobulīna G1 (IgG1) bāzes pret epidermas augšanas faktoru (EGF; *epidermal growth factor*) un mezenhīmas-epidermas pārejas (MET; *mesenchymal‑epidermal transition*) receptoriem. Šī antiviela, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju, ir iegūta zīdītāju (Ķīnas kāmju olnīcu [CHO]) šūnu līnijā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viens ml šķīduma satur 0,6 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums, kura pH ir 5,7 un osmolalitāte aptuveni 310 mOsm/kg.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Rybrevant ir indicēts:

* kombinācijā ar lazertinibu pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir progresējošs nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV) ar epidermas augšanas faktora receptoru (*EGFR; epidermal growth factor receptor)* 19. eksona delēcijām vai 21. eksona L858R substitūcijas mutācijām;
* kombinācijā ar karboplatīnu un pemetreksedu, lai ārstētu pieaugušus pacientus, ar progresējošu NSŠPV ar epidermas augšanas faktora receptoru (*EGFR; epidermal growth factor receptor*) 19. eksona delēcijām vai 21. eksona L858R substitūcijas mutācijām, pēc nesekmīgas ārstēšanas ar *EGFR* tirozīnkināzes inhibitoru (TKI);
* kombinācijā ar karboplatīnu un pemetreksedu pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir progresējošs NSŠPV ar epidermas augšanas faktora receptorus (*EGFR; epidermal growth factor receptor*) aktivizējošām 20. eksona insercijas mutācijām;
* monoterapijā progresējoša NSŠPV ar *EGFR*aktivizējošām 20. eksona insercijas mutācijām ārstēšanai pieaugušiem pacientiem pēc nesekmīgas platīnu saturošas terapijas.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana ar Rybrevant ir jāsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Rybrevant ir jāievada veselības aprūpes speciālistam, kuram ir pieejamas atbilstošas medicīniska atbalsta iespējas iespējamo ar infūziju saistīto reakciju (ISR) kontrolei.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Rybrevant, ar validētu testēšanas metodi audzēja audos vai plazmas paraugos jānosaka EGFRmutāciju statussaudzēja audos vai plazmas paraugos. Ja plazmas paraugā mutācija nav atklāta, jātestē audzēja audi (ja ir pieejams pietiekams kvalitatīvu audu daudzums), jo plazmas testēšanas laikā var tikt iegūti pseidonegatīvi rezultāti. Testēšanu var veikt jebkurā laikā no diagnozes pirmreizējās noteikšanas līdz ārstēšanas uzsākšanai; kad ir noteikts EGFR mutāciju statuss, testēšana nav jāatkārto (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

Pirms infūzijas jāveic premedikācija, lai mazinātu ar Rybrevant ievadīšanu saistīto ISR risku (skatīt tālāk apakšpunktā “Devas pielāgošana” un “Ieteicamās vienlaicīgi lietojamās zāles”).

*Ik pēc trim nedēļām*

Ieteicamās Rybrevant devas, ja tas tiek lietots kombinācijā ar karboplatīnu un pemetreksedu, ir norādītas 1. tabulā (skatīt tālāk – “Infūzijas ātrumi” un 5. tabulā).

|  |
| --- |
| **1. tabula. Ieteicamās Rybrevant devas, kas jāievada ik pēc trim nedēļām** |
| **Ķermeņa masa ārstēšanas sākumāa** | **Rybrevant deva** | **Shēma** | **Flakonu skaits** |
| < 80 kg | 1400 mg | Ik pēc nedēļas (kopā 4 devas) 1.–4. nedēļā* 1. nedēļā infūzija jāsadala starp 1. un 2. dienu
* 2.–4. nedēļā infūzija 1. dienā
 | 4 |
| 1750 mg | Ik pēc trim nedēļām, sākot no 7. nedēļas | 5 |
| ≥ 80 kg | 1750 mg | Ik pēc nedēļas (kopā 4 devas) 1.–4. nedēļā* 1. nedēļā infūzija jāsadala starp 1. un 2. dienu
* 2.–4. nedēļā infūzija 1. dienā
 | 5 |
| 2100 mg | Ik pēc trim nedēļām, sākot no 7. nedēļas | 6 |
| a Ja vēlāk ķermeņa masa ir mainījusies, deva nav jāpielāgo. |

Lietojot kombinācijā ar karboplatīnu un pemetreksedu, Rybrevant jāievada pēc karboplatīna un pemetrekseda, ievērojot šādu secību: pemetrekseds, karboplatīns un pēc tam Rybrevant. Norādījumus par karboplatīna un pemetrekseda lietošanu skatīt 5.1. apakšpunktā un ražotāja sniegtajā informācijā par šo zāļu lietošanu.

*Ik pēc divām nedēļām*

Rybrevant monoterapijai vai kombinācijai ar lazertinibu ieteicamās devas ir norādītas 2. tabulā (skatīt tālāk – “Infūzijas ātrumi” un 6. tabulā).

|  |
| --- |
| **2. tabula. Ieteicamās Rybrevant devas, kas jāievada ik pēc divām nedēļām** |
| **Ķermeņa masa ārstēšanas sākumāa** | **Rybrevant deva** | **Shēma** | **Rybrevant 350 mg/7 ml flakonu skaits** |
| < 80 kg | 1050 mg | Ik pēc nedēļas (kopā 4 devas) 1.–4. nedēļā* 1. nedēļā infūzija jāsadala starp 1. un 2. dienu
* 2.–4. nedēļā infūzija 1. dienā
 | 3 |
| Ik pēc divām nedēļām, sākot no 5. nedēļas |
| ≥ 80 kg | 1400 mg | Ik pēc nedēļas (kopā 4 devas) 1.–4. nedēļā* 1. nedēļā infūzija jāsadala starp 1. un 2. dienu
* 2.–4. nedēļā infūzija 1. dienā
 | 4 |
| Ik pēc divām nedēļām, sākot no 5. nedēļas |
| a Ja vēlāk ķermeņa masa ir mainījusies, deva nav jāpielāgo. |

Vienas un tās pašas dienas laikā lietojot kombinācijā ar lazertinibu, ieteicams Rybrevant ievadīt jebkurā laikā pēc lazertiniba ievadīšanas. Informāciju par ieteicamajām lazertiniba devām skatīt lazertiniba zāļu apraksta 4.2 apakšpunktā.

*Terapijas ilgums*

Pacientus ieteicams ārstēt ar Rybrevant līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

*Izlaista deva*

Ja ir izlaista plānotā deva, tā jāievada pēc iespējas drīzāk, un atbilstoši jāpielāgo devu ievadīšanas shēma, saglabājot intervālu starp devām.

*Devas pielāgošana*

Ja rodas 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības, lietošana jāpārtrauc, līdz tās mazinās līdz ≤ 1. pakāpei vai pilnībā izzūd. Ja pārtraukums nav bijis ilgāks par septiņām dienām, jāatsāk jau nozīmētās devas lietošana. Ja pārtraukums bijis ilgāks par septiņām dienām, ieteicams atsākt lietošanu, ievadot samazinātu devu, kā norādīts 3. tabulā. Informāciju par specifisku devu pielāgošanu specifisku nevēlamu blakusparādību dēļ skatīt tālāk 3. tabulā.

Ja tiek lietots kombinācijā ar lazertinibu, informāciju par devas pielāgošanu skatīt lazertiniba zāļu apraksta 4.2 apakšpunktā.

|  |
| --- |
| **3. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā** |
| **Deva, kuras lietošanas laikā ir radusies nevēlama blakusparādība** | **Deva pēc ārstēšanas pirmās pārtraukšanas nevēlamo blakusparādību dēļ** | **Deva pēc ārstēšanas otrās pārtraukšanas nevēlamo blakusparādību dēļ** | **Deva pēc ārstēšanas trešās pārtraukšanas nevēlamo blakusparādību dēļ** |
| 1050 mg | 700 mg | 350 mg | Rybrevant lietošana jāpārtrauc |
| 1400 mg | 1050 mg | 700 mg |
| 1750 mg | 1400 mg | 1050 mg |
| 2100 mg | 1750 mg | 1400 mg |

*Ar infūziju saistītas reakcijas*

Tiklīdz parādās pirmās ISR pazīmes, infūzija jāpārtrauc. Atbilstoši klīniskajām indikācijām papildus jālieto atbalstošas zāles, piemēram, papildus jālieto glikokortikoīdi, prethistamīna, pretdrudža un pretvemšanas līdzekļi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

* 1.–3. pakāpes (vieglas līdz smagas) ISR: pēc simptomu izzušanas infūzija jāatsāk, un tās ātrumam jābūt 50 % no sākotnējā. Ja nav citu simptomu, infūzijas ātrumu var palielināt līdz ieteiktajam (skatīt 5. un 6. tabulu). Vienlaikus lietojamās zāles jālieto nākamās devas ievadīšanas laikā (arī deksametazons pa 20 mg vai līdzvērtīga citu zāļu deva; skatīt 4. tabulu).
* Atkārtotas 3. vai 4. pakāpes (dzīvībai bīstamas) ISR: Rybrevant lietošana pilnībā jāpārtrauc.

*Venozas trombembolijas (VTE) gadījumi, ja vienlaicīgi tiek lietots lazertinibs*

Uzsākot terapiju, profilaksei ir jālieto antikoagulanti, lai novērstu VTE gadījumus pacientiem, kuri saņem Rybrevant kombinācijā ar lazertinibu. Saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām pacientiem profilaktiski jāsaņem tiešas darbības perorālo antikoagulantu (TPAK) vai mazmolekulāra heparīna (MMH) devas. K vitamīna antagonistu lietošana nav ieteicama.

Ja VTE gadījumi ir saistīti ar klīniski nestabilu stāvokli, piemēram, elpošanas mazspēju vai sirdsdarbības traucējumiem, abu zāļu lietošana jāatliek līdz brīdim, kad pacienta stāvoklis ir klīniski stabils. Pēc tam abu zāļu lietošanu var atsākt tādā pašā devā. Ja pēc piemērotu antikoagulantu lietošanas ir bijis recidīvs, Rybrevant lietošana jāpārtrauc. Ārstēšanu ar lazertinibu var turpināt ar to pašu devu.

*Ādas un nagu reakcijas*

Pacientiem jāiesaka Rybrevant terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas izvairīties no saules staru iedarbības. Ieteicams uz ādas sausajām vietām lietot mīkstinošu krēmu bez spirta. Sīkāku informāciju par ādas un nagu reakciju profilaksi skatīt 4.4. apakšpunktā. Ja pacientam attīstās ādas vai nagu 1.‑2. pakāpes reakcija, jāsāk atbalstoša terapija; ja uzlabojumu pēc 2 nedēļām nav, jāapsver devas samazināšana, ja ir nepārejoši 2. pakāpes izsitumi (skatīt 3. tabulu). Ja pacientam attīstās 3. pakāpes ādas vai nagu reakcija, jāsāk atbalstoša terapija, un jāapsver Rybrevant lietošanas pārtraukšana, līdz blakusparādības stiprums mazinās. Kad stāvoklis ādas vai nagu reakcijas gadījumā uzlabojas līdz ≤ 2. pakāpei, Rybrevant lietošana jāatsāk, izmantojot samazinātu devu. Ja pacientam attīstās 4. pakāpes ādas rekcijas, Rybrevant lietošana ir pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Intersticiāla plaušu slimība*

Ja ir aizdomas par intersticiālu plaušu slimību (IPS) vai IPS līdzīgām nevēlamām blakusparādībām, Rybrevant devas ievadīšana ir jāatliek. Ja pacientam ir apstiprināta IPS vai IPS līdzīgas nevēlamas blakusparādības (piemēram, pneimonīts), Rybrevant lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamās vienlaicīgi lietojamās zāles

Pirms infūzijas 1. nedēļas 1. un 2. dienā ISR riska mazināšanai jālieto prethistamīna un pretdrudža līdzekļi un glikokortikoīdi (skatīt 4. tabulu). Pirms nākamajām devām jālieto prethistamīna un pretdrudža līdzekļi. Glikokortikoīdu lietošana jāatsāk arī pēc ilgstošiem zāļu lietošanas pārtraukumiem. Pretvemšanas līdzekļi jālieto pēc nepieciešamības.

|  |
| --- |
| **4. tabula. Premedikācijas lietošanas shēma** |
| **Premedikācija** | **Deva** | **Ievadīšanas veids** | **Ieteicamais laika intervāls pirms Rybrevant ievadīšanas** |
| **Prethistamīna līdzeklis\*** | Difenhidramīns (25‑50 mg) vai līdzvērtīga citu zāļu deva | Intravenozi | 15–30 minūtes |
| Perorāli | 30–60 minūtes |
| **Pretdrudža līdzeklis\*** | Paracetamols vai acetaminofēns (650‑1000 mg) | Intravenozi | 15–30 minūtes |
| Perorāli | 30–60 minūtes |
| **Glikokortikoīds‡** | Deksametazons (20 mg) vai līdzvērtīga citu zāļu deva | Intravenozi | 60–120 minūtes |
| **Glikokortikoīds+** | Deksametazons (10 mg) vai līdzvērtīga citu zāļu deva | Intravenozi | 45–60 minūtes |
| \* Obligāti jālieto neatkarīgi no devas lieluma.‡ Obligāti jālieto pirms pirmās devas ievadīšanas (1. nedēļas 1. dienā) vai pirms nākamās devas ievadīšanas, ja ir bijušas ISR.+ Obligāti pirms otrās devas (1. nedēļas 2. dienā). Pirms nākamajām devām pēc izvēles. |

Īpašas pacientu grupas

*Pediatriskā populācija*

Amivantamabam nav klīniski nozīmīga pielietojuma pediatriskajā populācijā nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai.

*Gados vecāki cilvēki*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Oficiāli amivantamaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Pamatojoties uz populācijā novērotās farmakokinētikas (FK) analīžu rezultātiem, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Ārstējot pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība, jo amivantamabs šajā pacientu populācijā nav pētīts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja tiek sākta terapija, pacienti ir jānovēro, vai viņiem nerodas blakusparādības, un jāpielāgo deva atbilstoši iepriekš minētiem ieteikumiem.

*Aknu darbības traucējumi*

Oficiāli amivantamaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Pamatojoties uz populācijā novērotās farmakokinētikas (FK) analīžu rezultātiem, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Ārstējot pacientus ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība, jo amivantamabs šajā pacientu populācijā nav pētīts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja tiek sākta terapija, pacienti ir jānovēro, vai viņiem nerodas blakusparādības, un jāpielāgo deva atbilstoši iepriekš minētiem ieteikumiem.

Lietošanas veids

Rybrevant ir paredzēts intravenozai lietošanai. Tas jāievada intravenozas infūzijas veidā pēc atšķaidīšanas ar sterilu 5 % glikozes vai 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9 %) šķīdumu. Rybrevant jāievada caur infūzijas sistēmā integrētu filtru.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

*Infūzijas ātrumi*

Pēc atšķaidīšanas zāles ir jāievada intravenozas infūzijas veidā 5. vai 6. tabulā norādītajā ātrumā. Tā kā pirmās devas ievadīšanas laikā bieži rodas ISR, 1. un 2. nedēļā amivantamabs jāievada perifērā vēnā; infūziju pa centrālajā vēnā ievietotu caurulīti var sākt nākamajās nedēļās, kad ISR risks ir zemāks (skatīt 6.6. apakšpunktu). Ieteicams pirmo devu atšķaidīt pēc iespējas īsāku brīdi pirms ievadīšanas, lai maksimāli palielinātu iespēju pabeigt infūziju ISR gadījumā.

|  |
| --- |
| **5. tabula. Rybrevant infūzijas ātrums, zāles ievadot ik pēc 3 nedēļām** |
| **Ķermeņa masa < 80 kg** |
| **Nedēļa** | **Deva****(uz vienu 250 ml maisu)** | **Pirmās infūzijas ātrums** | **Nākamās infūzijas ātrums†** |
| **1. nedēļa (dalītas devas infūzija)** |  |
| 1. nedēļas *1. diena* | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| 1. nedēļas *2. diena* | 1050 mg | 33 ml/h | 50 ml/h |
| **2. nedēļa** | 1400 mg | 65 ml/h |
| **3. nedēļa** | 1400 mg | 85 ml/h |
| **4. nedēļa** | 1400 mg | 125 ml/h |
| **Nākamās nedēļas**\* | 1750 mg | 125 ml/h |
| **Ķermeņa masa ≥ 80 kg** |
| **Nedēļa** | **Deva****(uz vienu 250 ml maisu)** | **Pirmās infūzijas ātrums** | **Nākamās infūzijas ātrums†** |
| **1. nedēļa (dalītas devas infūzija)** |  |
| 1. nedēļas *1. diena* | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| 1. nedēļas *2. diena* | 1400 mg | 25 ml/h | 50 ml/h |
| **2. nedēļa** | 1750 mg | 65 ml/h |
| **3. nedēļa** | 1750 mg | 85 ml/h |
| **4. nedēļa** | 1750 mg | 125 ml/h |
| **Nākamās nedēļas\*** | 2100 mg | 125 ml/h |
| \* Sākot no 7. nedēļas, pacientiem devas jāievada ik pēc trim nedēļām.† Ja pēc 2 stundām nav radušās ar infūziju saistītas reakcijas, infūzijas sākuma ātrums jāpalielina līdz nākamajam ātrumam. |

|  |
| --- |
| **6. tabula. Rybrevant infūzijas ātrums, ja tas tiek ievadīts ik pēc divām nedēļām** |
| **Ķermeņa masa < 80 kg** |
| **Nedēļa** | **Deva****(uz vienu 250 ml maisu)** | **Infūzijas sākuma ātrums** | **Infūzijas ātrums vēlāk**‡ |
| **1. nedēļa (dalītas devas infūzija)** |  |
| 1. nedēļas *1. diena* | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| 1. nedēļas *2. diena* | 700 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| **2. nedēļa** | 1050 mg | 85 ml/h |
| **Nākamās nedēļas\*** | 1050 mg | 125 ml/h |
| **Ķermeņa masa ≥ 80 kg** |
| **Nedēļa** | **Deva****(uz vienu 250 ml maisu)** | **Infūzijas sākuma ātrums** | **Infūzijas ātrums vēlāk**‡ |
| **1. nedēļa (dalītas devas infūzija)** |  |
| 1. nedēļas *1. diena* | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| 1. nedēļas *2. diena* | 1050 mg | 35 ml/h | 50 ml/h |
| **2. nedēļa** | 1400 mg | 65 ml/h |
| **3. nedēļa** | 1400 mg | 85 ml/h |
| **Nākamās nedēļas\*** | 1400 mg | 125 ml/h |
| \* Pēc 5. nedēļas pacientiem devas jāievada ik pēc 2 nedēļām.‡ Ja pēc 2 stundām nav radušās ISR, infūzijas sākuma ātrums jāpalielina līdz nākamajam ātrumam. |

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītas reakcijas ar amivantamabu ārstētiem pacientiem bija bieži sastopamas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms pirmās infūzijas (1. nedēļā) ISR riska mazināšanai jālieto prethistamīna un pretdrudža līdzekļi un glikokortikoīdi. Pirms nākamajām devām jālieto prethistamīna un pretdrudža līdzekļi. Sākotnējā infūzija jāievada dalītās devās 1. nedēļas 1. un 2. dienā.

Pacienti jāārstē atbilstoša medicīniska atbalsta apstākļos, lai būtu iespējams novērst ISR. Tiklīdz parādās pirmā jebkura smaguma ISR pazīme, zāļu infūzija jāpārtrauc un atkarībā no klīniskajām indikācijām jālieto pēc infūzijas nepieciešamās zāles. Pēc simptomu izzušanas infūzija jāatsāk, un tās ātrumam jābūt 50 % no iepriekš izmantotā. Ja vēlreiz rodas 3. vai 4. pakāpes ISR, Rybrevant lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Ir ziņots par intersticiālo plaušu slimību (IPS) vai IPS simptomiem līdzīgas nevēlamās blakusparādības (piemēram, pneimonīts) pacientiem, kuri ārstēti ar amivantamabu (ir bijuši arī letāli gadījumi; skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro attiecībā uz IPS/pneimonīta simptomiem, piemēram, aizdusu, klepu vai drudzi. Ja ir radušies simptomi, ārstēšana ar Rybrevant jāpārtrauc, kamēr nav noskaidrots to iemesls. Ja ir aizdomas par IPS vai IPS līdzīgām nevēlamām blakusparādībām, tās jāizvērtē, un pēc nepieciešamības jāuzsāk piemērota ārstēšana. Pacientiem ar apstiprinātu IPS vai IPS līdzīgām nevēlamām blakusparādībām Rybrevant lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Venozas trombembolijas (VTE) gadījumi, ja vienlaicīgi tiek lietots lazertinibs

Ziņots, ka Rybrevant un lazertiniba kombināciju saņēmušiem pacientiem bijuši VTE, tai skaitā dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE), gadījumi, kas bijuši arī letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām pacientiem profilaktiski jāsaņem tiešas darbības perorālo antikoagulantu (TPAK) vai mazmolekulāra heparīna (MMH) devas. K vitamīna antagonistu lietošana nav ieteicama.

Nepieciešama kontrole attiecībā uz VTE klīniskajām pazīmēm un simptomiem. Pacienti, kuriem ir VTE, atbilstoši klīniskajām indikācijām jāārstē ar antikoagulantiem. Ja VTE gadījumi saistīti ar klīniski nestabilu stāvokli, ārstēšana ar šīm zālēm jāatliek līdz brīdim, kad pacienta stāvoklis ir klīniski stabils. Pēc tam abu zāļu lietošanu var atsākt tādā pašā devā.

Ja, neraugoties uz piemērotu antikoagulantu lietošanu, ir bijis recidīvs, Rybrevant lietošana jāpārtrauc. Ārstēšanu ar lazertinibu var turpināt tādā pašā devā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ādas un nagu reakcijas

Ar amivantamabu ārstētajiem pacientiem ir novēroti izsitumi (tajā skaitā aknei līdzīgs dermatīts), nieze un ādas sausums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka izvairīties no saules staru iedarbības Rybrevant terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas. Ieteicams valkāt aizsargājošu apģērbu un izmantot plaša spektra UVA/UVB saules aizsarglīdzekļus. Ieteicams uz ādas sausajām vietām uzklāt spirtu nesaturošu mīkstinošu krēmu. Jāapsver izsitumu profilakses nepieciešamība. Tas ietver profilaktisku ārstēšanu ar perorāliem antibiotiskiem līdzekļiem (piemēram, doksiciklīnu vai minociklīnu, 100 mg divreiz dienā), kas jāsāk 1. dienā un jāturpina pirmās 12 ārstēšanas nedēļas. Kad ir pabeigta ārstēšana ar perorāliem antibiotiskiem līdzekļiem, nākamajos deviņos terapijas mēnešos lokāli galvas ādai jālieto antibiotisks losjons (piemēram, 1 % klindamicīns). Jāapsver nekomedogēns ādu mitrinošs līdzeklis sejai un visam ķermenim (izņemot galvas ādu) un hlorheksidīna šķīdums plaukstu un pēdu mazgāšanai, sākot no ārstēšanas 1. dienas un turpinot pirmos 12 ārstēšanas mēnešos.

Ieteicams, lai šo zāļu lietošanas sākumā būtu pieejamas izrakstītas receptes lokāli un/vai perorāli lietojamiem antibiotiskiem līdzekļiem un lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem, lai līdz minimumam samazinātu jebkādu kavēšanos, novēršot reakciju, kad, neraugoties uz profilaksi, ir radušies izsitumi. Ja rodas ādas reakcijas, jāizmanto lokāli lietojami kortikosteroīdi un lokāli un/vai perorāli lietojami antibiotiskie līdzekļi. Ja ir 3. smaguma pakāpes vai grūti panesami 2. smaguma pakāpes gadījumi, jālieto arī sistēmiski antibiotiski līdzekļi un perorāli steroīdi. Pacienti ar smagiem, netipiska izskata vai izplatības izsitumiem, kā arī izsitumiem, kas nav mazinājušies divu nedēļu laikā, nekavējoties jānosūta pie dermatologa. Pamatojoties uz ādas un nagu reakciju smaguma pakāpi, jāsamazina Rybrevant deva vai uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc tā lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ir ziņots par toksiskas epidermas nekrolīzes (TEN) gadījumiem. Ja tiek apstiprināta TEN, ārstēšana ar šīm zālēm ir pilnībā jāpārtrauc.

Acu bojājumi

Ar amivantamabu ārstētajiem pacientiem radās acu bojājumi, ieskaitot keratītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem pastiprinās ar acīm saistītie simptomi, nekavējoties jānosūta pie oftalmologa, un viņiem, kamēr nav izvērtēti simptomi, jāpārtrauc kontaktlēcu izmantošana. Informāciju par devas pielāgošanu 3. vai 4. pakāpes acu bojājumu gadījumā skatīt 4.2. apakšpunktā.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Šīs zāles var atšķaidīt ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem noteikta diēta ar kontrolētu nātrija saturu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Polisorbātu saturs

Šīs zāles satur 0,6 mg polisorbāta 80 katrā ml, kas ir līdzvērtīgi 4,2 mg/7 ml flakonā. Polisorbāti var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbība ar citām zālēm nav pētīta. Tā kā amivantamabs ir IgG1 monoklonāla antiviela, maz ticams, ka izvadīšana caur nierēm un aknu enzīmu mediēts nepārveidota amivantamaba metabolisms būs nozīmīgi izvadīšanas ceļi. Tādējādi nav sagaidāms, ka zāles metabolizējošo enzīmu izmaiņas ietekmēs amivantamaba metabolismu. Tā kā amivantamabam ir augsta afinitāte pret unikālu epitopu uz EGFR un MET, nav sagaidāms, ka tas mainīs zāles metabolizējošos enzīmus.

Vakcīnas

Klīniskie dati par vakcinācijas efektivitāti un drošumu amivantamabu saņēmušiem pacientiem nav pieejami. Kamēr pacienti saņem amivantamabu, jāizvairās izmantot dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu amivantamaba terapijas laikā un trīs mēnešus pēc tās pabeigšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Nav iegūti dati, kas ļautu novērtēt amivantamaba lietošanas radīto risku grūtniecības laikā cilvēkiem. Pētījumi par dzīvnieku reprodukciju, kuru rezultāti sniegtu informāciju par risku, ko rada šo zāļu lietošana, nav veikti. EGFR un MET inhibitora lietošanu grūsniem dzīvniekiem palielināja embrija un augļa attīstības traucējumu, embriju bojāejas un spontānu abortu biežumu. Tas nozīmē, ka, pamatojoties uz amivantamaba darbības mehānismu un atradēm dzīvnieku modeļos, amivantamaba ievadīšana grūtniecei var būt kaitīga auglim. Grūtniecības laikā amivantamaba lietošana nav atļauta, ja vien netiek uzskatīts, ka ārstēšanas radītais ieguvums sievietei atsver iespējamo risku auglim. Ja pacientei šo zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par iespējamo risku auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai amivantamabs izdalās cilvēka pienā. Ir zināms, ka pirmajās dienās pēc dzemdībām IgG izdalās mātes pienā, bet drīz pēc tam tā koncentrācija pazeminās līdz zemai. Šajā īsajā periodā pēc dzemdībām nav izslēdzams risks ar krūti barotam zīdainim, tomēr ir iespējams, ka IgG noārdīsies zīdaiņa kuņģa-zarnu traktā un tādēļ neuzsūksies. Ir jāpieņem lēmums, vai pārtraukt barošanu ar krūti, vai pārtraukt/atturēties no amivantamaba terapijas, ņemot vērā ieguvumu bērnam no barošanas ar krūti un terapijas radīto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Nav datu par amivantamaba iedarbību uz cilvēka fertilitāti. Pētījumos ar dzīvniekiem amivantamaba ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti nav vērtēta.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Rybrevant var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lūdzam skatīt 4.8. apakšpunktu (piemēram, reibonis, nogurums un redzes traucējumi). Ja pacientiem rodas ar ārstēšanu saistīti simptomi, ieskaitot ar redzi saistītas nevēlamas reakcijas, kas ietekmē viņu koncentrēšanās un reaģēšanas spēju, viņiem nav ieteicams vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, līdz ietekme izzūd.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Saskaņā ar apkopotajiem datiem par amivantamaba monoterapijas izmantošanu (n = 380) visbiežākās jebkuras smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija izsitumi (76 %), ar infūziju saistītas reakcijas (67 %), toksiska ietekme uz nagiem (47 %), hipoalbuminēmija (31 %), tūska (26 %), nogurums (26 %), stomatīts (24 %), slikta dūša (23 %) un aizcietējumi (23 %). Nopietnās nevēlamās blakusparādības bija IPS (1,3 %), ISR (1,1 %) un izsitumi (1,1 %). Nevēlamo blakusparādību dēļ Rybrevant lietošanu pārtrauca 3 % pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, bija ISR (1,1 %), IPS (0,5 %) un toksiska ietekme uz nagiem (0,5 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Amivantamaba monoterapiju saņēmušajiem pacientiem novērotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības ir apkopotas 7. tabulā.

Dati atspoguļo amivantamaba iedarbību uz 380 pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi pēc nesekmīgas ķīmijterapijas ar platīnu saturošām zālēm. Pacienti ar ķermeņa masu < 80 kg saņēma 1050 mg, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 80 kg saņēma 1400 mg amivantamaba devas. Amivantamaba lietošanas ilguma mediāna bija 4,1 mēnesis (no 0,0 līdz 39,7 mēnešiem).

Klīnisko pētījumu laikā novērotas nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc šādām biežuma kategorijām. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

|  |
| --- |
| **7. tabula. Amivantamaba monoterapiju saņēmušajiem pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības** |
| **Orgānu sistēmas klase**Blakusparādība | **Biežuma kategorija** | **Jebkura pakāpe (%)** | **3.‑4. pakāpe (%)** |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** |
| Hipoalbuminēmija\* (skatīt 5.1. apakšpunktu) | Ļoti bieži | 31 | 2† |
| Pavājināta ēstgriba | 16 | 0,5† |
| Hipokalcēmija | 10 | 0,3† |
| Hipokaliēmija | Bieži | 9 | 2 |
| Hipomagnēmija | 8 | 0 |
| **Nervu sistēmas traucējumi** |
| Reibonis\* | Ļoti bieži | 13 | 0,3† |
| **Acu bojājumi** |
| Redzes traucējumi\* | Bieži | 3 | 0 |
| Skropstu augšana\* | 1 | 0 |
| Citi acu bojājumi\* | 6 | 0 |
| Keratīts | Retāk | 0.5 | 0 |
| Uveīts | 0.3 | 0 |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** |
| Intersticiāla plaušu slimība\* | Bieži | 3 | 0,5† |
| **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi** |
| Caureja | Ļoti bieži | 11 | 2† |
| Stomatīts\* | 24 | 0,5† |
| Slikta dūša | 23 | 0,5† |
| Aizcietējumi | 23 | 0 |
| Vemšana | 12 | 0,5† |
| Sāpes vēderā\* | Bieži | 9 | 0,8† |
| Hemoroīdi | 3,7 | 0 |
| **Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi** |
| Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis | Ļoti bieži | 15 | 2 |
| Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis | 13 | 1 |
| Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs | 12 | 0,5† |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** |
| Izsitumi\* | Ļoti bieži | 76 | 3† |
| Toksiska ietekme uz nagiem\* | 47 | 2† |
| Sausa āda\* | 19 | 0 |
| Nieze | 18 | 0 |
| Toksiska epidermas nekrolīze | Retāk | 0,3 | 0,3† |
| **Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** |
| Mialģija | Ļoti bieži | 11 | 0,3† |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** |
| Tūska\* | Ļoti bieži | 26 | 0,8† |
| Nogurums\* | 26 | 0,8† |
| Drudzis | 11 | 0 |
| **Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas** **komplikācijas** |
| Ar infūziju saistīta reakcija | Ļoti bieži | 67 | 2 |
| \* Termini attiecas uz simptomu grupu.† Tikai 3. pakāpes notikumi |

Drošuma profila kopsavilkums

Saskaņā ar apkopotajiem datiem par amivantamaba, karboplatīna un pemetrekseda kombinācijas izmantošanu (N = 301) visbiežākās jebkuras smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija izsitumi (83 %), neitropēnija (57 %), toksiska ietekme uz nagiem (53 %), ar infūziju saistītas reakcijas (51 %), nogurums (43 %), stomatīts (39 %), slikta dūša (43 %), trombocitopēnija (40 %), aizcietējumi (40 %), tūska (40 %), pavājināta ēstgriba (33 %), hipoalbuminēmija (32 %), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (26 %), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (23 %), vemšana (22 %) un hipokaliēmija (20 %). Nopietnās nevēlamās blakusparādības bija izsitumi (2,7 %), venoza trombembolija (2,3 %), trombocitopēnija (2,3 %) un IPS (2,0 %). Nevēlamo blakusparādību dēļ Rybrevant lietošana tika pārtraukta 8 % pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija ISR (2,7 %), izsitumi (2,3 %), IPS (2,3 %) un toksiska ietekme uz nagiem (1,0 %).

Amivantamaba un ķīmijterapijas kombināciju saņēmušajiem pacientiem novērotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības ir apkopotas 8. tabulā.

Dati attiecas uz amivantamaba, karboplatīna un pemetrekseda lietošanu 301 pacientam ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi. Zāles tika lietotas ik pēc nedēļas četras nedēļas pēc kārtas, un pacienti ar ķermeņa masu < 80 kg saņēma 1400 mg, bet pacienti ar ķermeņa masu ≥ 80 kg saņēma 1750 mg amivantamaba devas. Sākot no 7. nedēļas, ik pēc trim nedēļām pacientiem ar ķermeņa masu < 80 kg tika lietotas 1750 mg, bet pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 80 kg tika lietotas 2100 mg amivantamaba devas. Amivantamaba, karboplatīna un pemetrekseda kombinācijas lietošanas ilguma mediāna bija 7,7 mēneši (0,0–28,1 mēnesis).

Klīniskajos pētījumos novērotas nevēlamās blakusparādības sarakstā ir norādītas atbilstoši šādām biežuma kategorijām. Biežums definēts kā ļoti bieži (≥ 1/10) bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

|  |
| --- |
| **8. tabula. Amivantamaba, karboplatīna un pemetrekseda kombināciju saņēmušajiem pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības** |
| **Orgānu sistēma**Nevēlamās blakusparādības | **Biežuma kategorija** | **Jebkuras pakāpes (%)** | **3./4. pakāpe (%)** |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** |
| Neitropēnija | Ļoti bieži | 57 | 39 |
| Trombocitopēnija | 40 | 12 |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** |
| Pavājināta ēstgriba  | Ļoti bieži | 33 | 1,3 |
| Hipoalbuminēmija\*  | 32 | 3,7 |
| Hipokaliēmija | 20 | 6,6 |
| Hipomagnēmija | 13 | 1,3 |
| Hipokalcēmija | 12 | 1,0 |
| **Nervu sistēmas traucējumi** |
| Reibonis\* | Bieži | 10 | 0,3 |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** |
| Venoza trombembolija\* | Ļoti bieži | 14 | 3,0 |
| **Acu bojājumi** |
| Citi acu bojājumi\* | Bieži | 7,3 | 0 |
| Redzes traucējumi\* | 3,0 | 0 |
| Skropstu augšana | Retāk | 0,3 | 0 |
| Keratīts | 0,3 | 0 |
| Uveīts | 0,3 | 0 |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** |
| Intersticiāla plaušu slimība\* | Bieži | 2,3 | 1,7 |
| **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi** |
| Slikta dūša | Ļoti bieži | 43 | 1,0 |
| Aizcietējumi | 40 | 0,3 |
| Stomatīts\* | 39 | 3,0 |
| Vemšana | 22 | 2,0 |
| Caureja | 19 | 2,3 |
| Sāpes vēderā\* | Bieži | 11 | 0,3 |
| Hemoroīdi | 9,3 | 0,7 |
| **Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi** |
| Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis | Ļoti bieži | 26 | 4,3 |
| Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis | 23 | 0,7 |
| Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs | Bieži | 10 | 0,3 |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** |
| Izsitumi\* | Ļoti bieži | 83 | 14 |
| Toksiska ietekme uz nagiem\* | 53 | 4,3 |
| Sausa āda\* | 16 | 0 |
| Nieze | 10 | 0 |
| **Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** |
| Muskuļu sāpes | Bieži | 5,0 | 0,7 |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** |
| Nogurums\* | Ļoti bieži | 43 | 4,7 |
| Tūska\* | 40 | 1,3 |
| Drudzis | 14 | 0 |
| **Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas** |
| Ar infūziju saistītas reakcijas | Ļoti bieži | 51 | 3,0 |
| \* Termins attiecas uz simptomu grupu. |

Drošuma profila kopsavilkums

Saskaņā ar apkopotajiem datiem par amivantamaba un lazertiniba kombinācijas izmantošanu (N = 421) visbiežākās jebkuras smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija izsitumi (89 %), toksiska ietekme uz nagiem (71 %), ar infūziju saistītas reakcijas (63 %), hipoalbuminēmija (48 %), hepatotoksicitāte (47 %), tūska (47 %), stomatīts (43 %), venoza trombembolija (37 %), parestēzija lazertiniba dēļ (34 %), nespēks (32 %), caureja (29 %), aizcietējums (29 %), ādas sausums (26 %), nieze (24 %), samazināta ēstgriba (24 %), hipokalcēmija (21 %), slikta dūša (21 %) un citas acu patoloģijas (21 %). Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija venoza trombembolija (11 %), pneimonija (4,0 %), izsitumi (3,1 %), IPS/pneimonīts (2,9 %), hepatotoksicitāte (2,4 %), COVID‑19 (2,4 %) un ISR un pleiras izsvīdums (2,1 %). Nevēlamo blakusparādību dēļ Rybrevant lietošana tika pārtraukta 23 % pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta Rybrevant lietošana, bija izsitumi (5,5 %), ar infūzijām saistītas reakcijas (4,5 %), toksiska ietekme uz nagiem (3,6 %), IPS (2,9 %) un VTE (2,9 %).

Amivantamaba un lazertiniba kombināciju saņēmušajiem pacientiem radušās nevēlamās blakusparādības ir apkopotas 9. tabulā.

Dati attiecas uz amivantamaba un lazertiniba kombinācijas lietošanu 421 pacientam ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi. Pacienti saņēma amivantamabu 1050 mg (ar ķermeņa masu < 80 kg) vai 1400 mg (ar ķermeņa masu ≥ 80 kg) vienu reizi nedēļā 4 nedēļas un turpmāk ik pēc 2 nedēļām. Amivantamaba un lazertiniba kombinācijas grupā pētāmo zāļu lietošanas ilguma mediāna bija 18,5 mēneši (diapazonā: 0,2 līdz 31,4 mēneši).

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības sarakstā ir norādītas pēc tālākminētajām biežuma kategorijām. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži (≥ 1/10) bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

|  |
| --- |
| **9. tabula. Amivantamaba un lazertiniba kombināciju saņēmušajiem pacientiem novērotās amivantamaba izraisītās nevēlamās blakusparādības** |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija**Nevēlamās blakusparādības | **Biežuma****kategorija** | **Jebkura pakāpe (%)** | **3./4. pakāpe (%)** |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** |
| Hipoalbuminēmija\* | Ļoti bieži | 48 | 5 |
| Samazināta ēstgriba | 24 | 1,0 |
| Hipokalcēmija | 21 | 2,1 |
| Hipokaliēmija | 14 | 3,1 |
| Hipomagnēmija | Bieži | 5,0 | 0 |
| **Nervu sistēmas traucējumi** |
| Parestēzija\*‡ | Ļoti bieži | 34 | 1,7 |
| Reibonis\* | 13 | 0 |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** |
| Venoza trombembolija\* | Ļoti bieži | 37 | 11 |
| **Acu bojājumi** |
| Citi acu bojājumi\* | Ļoti bieži | 21 | 0,5 |
| Redzes traucējumi\* | Bieži | 4,5 | 0 |
| Keratīts | 2,6 | 0,5 |
| Skropstu augšana\* | 1,9 | 0 |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** |
| Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts\* | Bieži | 3,1 | 1,2 |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** |
| Stomatīts\* | Ļoti bieži | 43 | 2,4 |
| Caureja | 29 | 2,1 |
| Aizcietējums | 29 | 0 |
| Slikta dūša | 21 | 1,2 |
| Vemšana | 12 | 0,5 |
| Sāpes vēderā\* | 11 | 0 |
| Hemoroīdi | Bieži | 10 | 0,2 |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** |
| Hepatotoksicitāte† | Ļoti bieži | 47 | 9 |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** |
| Izsitumi\* | Ļoti bieži | 89 | 27 |
| Toksiska ietekme uz nagiem\* | 71 | 11 |
| Ādas sausums\* | 26 | 1,0 |
| Nieze | 24 | 0,5 |
| Plaukstu‑pēdu eritrodisestēzijas sindroms | Bieži | 6 | 0,2 |
| Nātrene | 1,2 | 0 |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** |
| Muskuļu spazmas | Ļoti bieži | 17 | 0,5 |
| Muskuļu sāpes | 13 | 0,7 |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** |
| Tūska\* | Ļoti bieži | 47 | 2,9 |
| Nespēks\* | 32 | 3,8 |
| Paaugstināta ķermeņa temperatūra | 12 | 0 |
| **Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas** |
| Ar infūziju saistīta reakcija | Ļoti bieži | 63 | 6 |
| \* Termins attiecas uz simptomu grupu.‡ Vērtēta kā tikai lazertiniba izraisīta nevēlama blakusparādība (NBP).† Visbiežāk tika novērots paaugstināts ALAT līmenis (36 %), paaugstināts ASAT līmenis (29 %) un paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (12 %). |

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Ar infūziju saistītas reakcijas*

Ar infūziju saistītas reakcijas radās 67 % pacientu, kuri šīs zāles saņēma monoterapijā. Deviņdesmit astoņi procenti reakciju bija 1. vai 2. pakāpes. Deviņdesmit deviņi procenti reakciju radās, veicot pirmo infūziju, laika mediāna līdz sākumam bija 60 minūtes, un vairums šo parādību radās divu stundu laikā pēc infūzijas sākšanas. Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības bija drebuļi, aizdusa, slikta dūša, pietvīkums, diskomforta sajūta krūškurvī un vemšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas radās 50 % ar amivantamaba, karboplatīna un pemetrekseda kombināciju ārstēto pacientu. Vairāk nekā 94 % ISR bija 1.–2. pakāpes. Lielākā daļa ISR radās pirmās infūzijas laikā. Laika mediāna līdz to sākumam bija 60 minūtes (diapazons 0–7 stundas), un vairums ISR sākās divu stundu laikā pēc infūzijas uzsākšanas. Dažkārt ISR var rasties, atsākot amivantamaba lietošanu pēc ilgstoša tā devu ievadīšanas pārtraukuma, kas bijis ilgāks par sešām nedēļām.

Ar infūziju saistītas reakcijas radās 63 % ar amivantamaba un lazertiniba kombināciju ārstēto pacientu. 94 % pacientu bija 1.–2. pakāpes ISR. Lielākā daļa ISR radās pirmās infūzijas laikā. Laika mediāna līdz to sākumam bija viena stunda, un lielākā daļa ISR radās divu stundu laikā pēc infūzijas sākšanas. Visbiežākās pazīmes un simptomi ir drebuļi, dispnoja, slikta dūša, pietvīkums, diskomforta sajūta krūtīs un vemšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dažkārt ISR var rasties, atsākot amivantamaba lietošanu pēc ilgstoša tā devu ievadīšanas pārtraukuma, kas bijis ilgāks par sešām nedēļām.

*Intersticiāla plaušu slimība*

Pēc amivantamaba un citu EGFR inhibitoru lietošanas ir ziņots par intersticiālu plaušu slimību vai IPS simptomiem līdzīgām nevēlamām blakusparādībām. Ziņots, ka intersticiāla plaušu slimība vai pneimonīts bija 2,6 % pacientu, kuri ir ārstēti, amivantamabu lietojot monoterapijā, 2,3 % pacientu, kuri ir ārstēti, amivantamabu lietojot kombinācijā ar karboplatīnu un pemetreksedu, un 3,1 % pacientu, kuri ir ārstēti, amivantamabu lietojot kombinācijā ar lazertinibu, tai skaitā viens nāves gadījums (0,2 %). No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kuriem anamnēzē bija IPS, zāļu izraisīta IPS, starojuma izraisīts pneimonīts, kas bija jāārstē ar steroīdiem, vai jebkādi klīniski aktīvas IPS simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Venozas trombembolijas (VTE) gadījumi, ja vienlaicīgi tiek lietots lazertinibs*

Ziņots, ka tad, kad Rybrevant ir lietots kombinācijā ar lazertinibu, 37 % no 421 Rybrevant un lazertiniba kombināciju saņēmušo pacientu ir bijuši VTE gadījumi, tai skaitā dziļo vēnu trombozes (DVT) vai plaušu embolijas (PE) gadījumi. Lielākā daļa gadījumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes. 3.–4. smaguma pakāpes gadījumi bija 11 % Rybrevant un lazertiniba kombināciju saņēmušo pacientu, un nāves gadījumi bija 0,5 % Rybrevant un lazertiniba kombināciju saņēmušo pacientu. Informāciju par profilaktiski lietojamiem antikoagulantiem un ārstēšanu VTE gadījumā skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Rybrevant un lazertiniba kombināciju saņēmušiem pacientiem laika mediāna līdz pirmajam VTE gadījumam bija 84 dienas. VTE gadījumu dēļ Rybrevant lietošana tika pārtraukta 2,9 % pacientu.

*Ādas un nagu reakcijas*

Izsitumi (tajā skaitā aknei līdzīgs dermatīts), nieze un sausa āda radās 76 % pacientu, kuri tika ārstēti ar amivantamabu monoterapijā. Lielākā daļa gadījumu bija 1. vai 2. pakāpes, bet 3. pakāpes izsitumi radās 3 % pacientu. Izsitumi, kuru dēļ amivantamaba terapija tika pārtraukta, radās 0,3 % pacientu. Izsitumi parasti radās terapijas pirmo 4 nedēļu laikā, un laika mediāna līdz to sākumam bija 14 dienas. Ar amivantamabu ārstētiem pacientiem bija nagu toksicitāte. Lielākā daļa gadījumu bija 1. vai 2. pakāpes, bet 3. pakāpes nagu toksicitāte bija 1,8 % pacientu.

Izsitumi (tajā skaitā aknei līdzīgs dermatīts) radās 83 % pacientu, kuri tika ārstēti ar amivantamaba, karboplatīna un pemetrekseda kombināciju. Vairumā gadījumu bija 1. vai 2. pakāpes izsitumi, bet 14 % pacientu radās 3. pakāpes izsitumi. Izsitumi, kuru dēļ bija jāpārtrauc amivantamaba lietošana, radās 2,3 % pacientu. Izsitumi parasti radās pirmajās 4 ārstēšanas nedēļās, un laika mediāna līdz to sākumam bija 14 dienas. Ar amivantamaba, karboplatīna un pemetrekseda kombināciju ārstētiem pacientiem bija nagu toksicitāte. Lielākā daļa gadījumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes, bet 4,3 % pacientu bija 3. pakāpes nagu toksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izsitumi (tai skaitā aknei līdzīgs dermatīts) radās 89 % ar amivantamaba un lazertiniba kombināciju ārstēto pacientu. Vairumā gadījumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes izsitumi, bet 27 % pacientu radās 3. smaguma pakāpes izsitumi. Izsitumi, kuru dēļ bija jāpārtrauc amivantamaba lietošana, radās 5,5 % pacientu. Izsitumi parasti radās pirmajās četrās ārstēšanas nedēļās, un laika mediāna līdz to rašanās brīdim bija 14 dienas. Ar amivantamaba un lazertiniba kombināciju ārstētajiem pacientiem ir bijusi toksiska ietekme uz nagiem. Vairums gadījumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes, tomēr 11 % pacientu toksiskā ietekme uz nagiem bija 3. pakāpes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Acu bojājumi*

Acu bojājumi, ieskaitot keratītu (0,5 %) radās 9 % ar amivantamabu monoterapijā ārstēto pacientu. Tika ziņots arī par tādām nevēlamām blakusparādībām kā skropstu augšana, redzes traucējumi un citas acu slimības. Visas blakusparādības bija 1. vai 2. pakāpes.

Acu bojājumi, ieskaitot keratītu (0,3 %), radās 11 % ar amivantamaba, karboplatīna un pemetrekseda kombināciju ārstēto pacientu. Ir ziņots arī par citām nevēlamām blakusparādībām – skropstu augšanu, redzes traucējumiem, uveītu un citiem acu bojājumiem. Visi gadījumi bija 1.–2. smaguma pakāpes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar amivantamaba un lazertiniba kombināciju ārstētiem pacientiem radās acu bojājumi, tai skaitā keratīts (2,6 % pacientu). Ir ziņots arī par citām nevēlamām blakusparādībām – pārmērīgu skropstu augšanu, redzes traucējumiem un citām acu patoloģijām. Lielākā daļa gadījumu bija 1.–2. smaguma pakāpes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki pacienti*

Klīniskie dati par amivantamaba lietošanu vismaz 75 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šo zāļu lietošanas drošums ≥ 65 gadus veciem un < 65 gadus veciem pacientiem kopumā neatšķiras.

Imūngenitāte

Tāpat kā ar visiem ārstēšanā izmantojamiem proteīniem, arī šajā gadījumā ir iespējams imūngenitātes potenciāls. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV, kuri tika ārstēti ar amivantamabu, 4 no 1862 dalībniekiem (0,2 %), kuri bija ārstēti ar Rybrevant un vērtējami attiecībā uz antivielu pret zālēm (ADA) klātbūtni, saskaņā ar testēšanas rezultātiem izrādījās pozitīvi attiecībā uz zāļu lietošanas izraisītu amivantamaba antivielu klātbūtni. Antivielu pret amivantamabu radītas izmaiņas farmakokinētikā, efektivitātē vai drošuma profilā netika konstatētas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Klīniskā pētījuma laikā, kurā pacienti saņēma līdz 2100 mg/kg intravenozi ievadītas devas, maksimālā panesamā deva netika noteikta. Specifisks amivantamaba pārdozēšanas gadījumos izmantojams antidots nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ar Rybrevant jāpārtrauc, pacients jānovēro attiecībā uz jebkurām nevēlamo blakusparādību pazīmēm vai simptomiem un nekavējoties jāsāk piemēroti vispārēji atbalstoši pasākumi, līdz ir mazinājušās vai izzudušas klīniskās toksicitātes pazīmes.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: monoklonālās antivielas un antivielu konjugāti, ATĶ kods: L01FX18

Darbības mehānisms

Amivantamabs ir maz fukozes saturoša pilnībā cilvēka EGFR un MET dubultspecifiska antiviela uz IgG1 bāzes, kura regulē imūnšūnu darbību, kas mērķtiecīgi ietekmē audzējus ar aktivizējošām EGFR mutācijām, piemēram, 19. eksona delēcijām, 21. eksona L858R substitūciju un 20 eksona insercijas mutācijām. Amivantamabs saistās ar EGFR un MET ekstracelulārajām daļām.

Amivantamabs bloķē ligandu piesaistīšanos un pastiprina EGFR un MET noārdīšanos, tā izjaucot EGFR un MET signālfunkciju un kavējot audzēja augšanu un progresēšanu. EGFR un MET klātbūtne uz audzēja šūnu virsmas arī ļauj imūnsistēmas efektoršūnām, piemēram, dabiskajām galētājšūnām un makrofāgiem mērķtiecīgas iedarbības rezultātā ar attiecīgi no antivielām atkarīgas citotoksicitātes (ADCC) un trogocitozes mehānismu starpniecību sagraut audzēja šūnas.

Farmakodinamiskā iedarbība

*Albumīns*

Amivantamaba MET inhibējošā farmakodinamiskā iedarbība, parasti pirmo astoņu nedēļu laikā serumā pazemināja albumīna koncentrāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu), bet pēc tam atlikušajā amivantamaba terapijas laikā albumīnu koncentrācija stabilizējās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Iepriekš neārstēts NSŠPV ar EGFR 19. eksona delēcijām vai ar 21. eksona L858R substitūcijas mutācijām (pētījuma MARIPOSA rezultāti)*

Pētījums NSC3003 (MARIPOSA) bija randomizēts, nemaskēts, ar aktīvām zālēm kontrolēts 3. fāzes daudzcentru pētījums, lai vērtētu Rybrevant un lazertiniba kombinācijas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar osimertiniba monoterapiju pirmās izvēles terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV ar EGFR mutācijām, pret kuru nepalīdz izārstējoša terapija. Pacientu izlasēs bija jābūt vietējā laboratorijā notikušas testēšanas laikā atklātai vienai no divām parastajām EGFR mutācijām (19. eksona delēcijai vai 21. eksona L858R substitūcijas mutācijai). Visu pacientu audzēju audu (94 %) un/vai plazmas (6 %) paraugi vietējā laboratorijā tika testēti, lai noteiktu EGFR 19. eksona delēcijas un/vai 21. eksona L858R substitūciju mutācijas statusu, 65 % pacientu testēšanai izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju un 35 % pacientu testēšanai izmantojot nākamās paaudzes sekvencēšanas (NGS) metodi.

Pavisam 1074 pacienti attiecībā 2:1:1 tika randomizēti kombinētas Rybrevant un lazertiniba terapijas, osimertiniba monoterapijas vai lazertiniba monoterapijas saņemšanai līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Rybrevant četras nedēļas pēc kārtas vienreiz nedēļā un pēc tam, sākot no 5. nedēļas, ik pēc divām nedēļām intravenozi tika ievadīts 1050 mg (pacientiem ar ķermeņa masu < 80 kg) vai 1400 mg (pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 80 kg). Lazertinibs tika lietots perorāli 240 mg vienreiz dienā. Osimertinibs tika lietots iekšķīgi 80 mg vienreiz dienā. Randomizēšana tika stratificēta pēc EGFR mutācijas tipa (19. eksona delēcijas vai 21 eksona L858R), rases (aziāti vai neaziāti) un metastāzēm galvas smadzenēs anamnēzē (ir vai nav).

Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības īpašības dažādās terapijas grupās bija līdzsvarotas. Pacientu vecuma mediāna bija 63 gadi (diapazons 25–88 gadi), 45 % pacientu bija ≥ 65 gadus veci, 62 % pacientu bija sievietes, 59 % pacientu bija aziāti, un 38 % pacientu bija baltādaini. Dalībnieku funkcionālo spēju sākotnējais novērtējums pēc Austrumu Onkoloģiskās sadarbības grupas (ECOG) klasifikācijas bija 0 (34 % pacientu) vai 1 (66 % pacientu), 69 % pacientu nekad nebija smēķējuši, 41 % pacientu anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs, un 90 % pacientu pirmreizējās diagnozes noteikšanas laikā vēzis bija 4. stadijā. Vērtējot pēc EGFR mutācijas statusa, 60 % pacientu bija 19. eksona delēcijas, un 40 % pacientu bija 21. eksona L858R substitūcijas mutācijas.

Saskaņā ar BICR novērtējumu tika novērots, ka Rybrevant un lazertiniba kombinācijas lietošana statistiski nozīmīgi uzlaboja dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS).

Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija aptuveni 31 mēnesis, atjauninātā OS RA bija 0,77 (95 % TI 0,61–0,96; p = 0,0185). Salīdzinājumā ar divpusējo nozīmības līmeni 0,00001 tā nebija statistiski nozīmīga.

|  |
| --- |
| **10. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant un lazertiniba kombinācija****(N = 429)** | **Osimertinibs****(N = 429)** |
| **Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)a** |
| Gadījumu skaits | 192 (45 %)  | 252 (59%) |
| Mediāna, mēneši (95 % TI) | 23,7 (19,1, 27,7) | 16,6 (14,8, 18,5) |
| Riska attiecība (95 % TI); p vērtība | 0,70 (0,58–0,85); p = 0,0002 |
| **Kopējā dzīvildze (OS)** |
| Gadījumu skaits | 142 (33 %) | 177 (41 %) |
| Mediāna, mēneši (95% TI) | NA (NA–NA) | 37,3 (32,5–NA) |
| Riska attiecība (95 % TI); p vērtībab  | 0,77 (0,61–0,96); p = 0,0185 |
| **Objektīvas atbildes reakcijas sastopamība (ORR)a, c**  |
| ORR % (95 % TI) | 80 % (76–84 %) | 77 % (72–81 %) |
| **Atbildes reakcijas ilgums (DOR)a, c** |
| Mediāna (95 % TI), mēneši | 25,8 (20,3–33,9) | 18,1 (14,8–20,1) |
| BICR – maskēti neatkarīgi centrālā novērtējuma rezultāti (*blinded independent central review*); TI – ticamības intervāls; NA – nav aprēķināms.PFS raksturojušie rezultāti saskaņā ar 2023. gada 11. augustā apkopotajiem datiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 22,0 mēneši. OS, ORR un DOR raksturojušie rezultāti saskaņā ar 2024. gada 13. maijā apkopotajiem datiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 31,3 mēneši.a BICR saskaņā ar RECIST 1.1. versiju.b p vērtība ir salīdzināta ar divpusēju nozīmības līmeni 0,00001. Tas nozīmē, ka saskaņā ar pēdējās starpposma analīzes rezultātiem OS raksturojošie rezultāti nav bijuši statistiski nozīmīgi.c Pamatojoties uz rezultātiem par apstiprinātajiem reaģējušajiem pacientiem. |

**1. attēls. PFS Kaplana‑Meijera līkne iepriekš neārstētiem NSŠPV pacientiem atkarībā no BICR novērtējuma**



**2. attēls. OS Kaplana‑Meijera līkne iepriekš neārstētiem NSŠPV pacientiem**

****

Pētījumā MARIPOSA definētie mērķa kritēriji bija analīzes rezultāti par intrakraniālo bojājumu ORR un DOR saskaņā ar BICR novērtējumu. Pacientu apakšgrupā, kuriem pētījuma sākumā bija intrakraniāli bojājumi, pēc Rybrevant un lazertiniba kombinācijas lietošanas intrakraniālo bojājumu ORR bija līdzīga tai, ko izraisīja kontroles zāles. Saskaņā ar protokolu pētījumā MARIPOSA visi pacienti tika pakļauti galvas smadzeņu sērijveida MRA intrakraniālo bojājumu atbildes reakcijas un tās ilguma vērtēšanai. Rezultāti ir apkopoti 11. tabulā.

|  |
| --- |
| **11. tabula. Intrakraniālo bojājumu ORR un DOR saskaņā ar BICR novērtējumu pētāmajām personām ar intrakraniāliem bojājumiem pētījuma MARIPOSA sākumā** |
|  | **Rybrevant un lazertiniba kombinācija****(N = 180)** | **Osimertinibs****(N = 186)** |
| **Intrakraniālo audzēju atbildes reakcijas novērtējums** |
| Intrakraniālo bojājumu ORR (CR + PR), % (95 % TI) | 77 %(70–83 %) | 77 %(70–82 %) |
| Pilnīga atbildes reakcija  | 63 % | 59 % |
| **Intrakraniālo bojājumu DOR** |
| Reaģējošo pacientu skaits | 139 | 144 |
| Mediāna, mēneši (95% TI) | NA (21,4–NA) | 24,4 (22,1–31,2) |
| TI – ticamības intervālsNA – nav aprēķināmsIntrakraniālo bojājumu ORR un DOR raksturojošie rezultāti saskaņā ar 2024. gada 13. maijā apkopotajiem datiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 31,3 mēneši. |

*Iepriekš ārstēts NSŠPV ar* EGFR *19. eksona delēcijām vai ar 21. eksona L858R substitūcijas mutācijām (pētījuma MARIPOSA‑2 rezultāti)*

Pētījums MARIPOSA‑2 ir randomizēts (2:2:1), atklāts3. fāzes daudzcentru pētījums pacientiem, kuriem ir lokāli progresējošs NSŠPV ar EGFR 19. eksona delēcijām vai 21. eksona L858R substitūcijas mutācijām (mutācijas noteikšana varēja būt veikta lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības diagnosticēšanas laikā vai pēc tās. Iestājoties pētījumā, tests nebija jāatkārto, ja EGFR statuss jau bija noteikts) pēc iepriekšējas nesekmīgas ārstēšanas, tai skaitā ar trešās paaudzes EGFR tirozīnkināzes inhibitoru (TKI). Pētījumā pavisam tika randomizēti 657 pacienti, un no viņiem 263 pacienti saņēma karboplatīna un pemetrekseda kombināciju (CP), bet 131 pacients saņēma Rybrevant, karboplatīna un pemetrekseda kombināciju (Rybrevant‑CP), turklāt 263 pacienti pētījumā bija randomizēti iedalīti atsevišķā grupā un saņēma lazertiniba, karboplatīna un pemetrekseda kombināciju. Rybrevant tika ievadīts intravenozi 1400 mg (pacientiem ar ķermeņa masu < 80 kg) vai 1750 mg (pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 80 kg) vienu reizi nedēļā četras nedēļas un pēc tam, sākot no 7. nedēļas, 1750 mg (pacientiem ar ķermeņa masu < 80 kg) vai 2100 mg (pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 80 kg) ik pēc trim nedēļām līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Karboplatīns ik pēc trim nedēļām ne ilgāk kā 12 nedēļas intravenozi tika ievadīts tādās devās, lai laukums zem tā koncentrācijas un laika attiecības līknes būtu 5 mg/ml minūtē (AUC5). Pemetrekseds tika ievadīts intravenozi 500 mg/m2 ik pēc trim nedēļām līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Pacienti tika stratificēti pēc osimertiniba terapijas izvēles kārtas (pirmā vai otrā izvēle), galvas smadzeņu metastāzēm anamnēzē (jā vai nē) un piederības aziātu rasei (jā vai nē).

No 394 pacientiem, kuri bija randomizēti Rybrevant‑CP vai CP grupā, vecuma mediāna bija 62 (31–85) gadi, 38 % pacientu bija ≥ 65 gadus veci, 60 % pacientu bija sievietes, 48 % pacientu bija aziāti, un 46 % pacientu bija baltās rases pārstāvji. Dalībnieku vispārējā stāvokļa sākotnējais novērtējums pēc Austrumu Onkoloģiskās sadarbības grupas (ECOG) klasifikācijas bija 0 (40 %) vai 1 (60 %). 66 % nekad nebija smēķējuši, 45 % anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs, un 92 % pirmreizējās diagnozes noteikšanas laikā vēzis bija 4. stadijā.

Tika novērots, ka salīdzinājumā ar karboplatīna un pemetrekseda kombinācijas lietošanu Rybrevant, karboplatīna un pemetrekseda kombinācijas lietošana statistiski nozīmīgi uzlaboja dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS), un RA bija 0,48 (95 % TI 0,36–0,64; p < 0,0001). Otrās OS starpposma analīzes laikā pēc novērošanas ilguma mediānas, kas bija aptuveni 18,6 mēneši Rybrevant‑CP grupā un aptuveni 17,8 mēneši CP grupā, Rybrevant‑CP grupā tika novērota nozīmīga OS pagarināšanās (RA = 0,73, 95 % TI 0,54–0,99; p = 0,0386). Tas nebija statistiski nozīmīgi (saskaņā ar iepriekš noteikto nozīmīguma līmeni 0,0142).

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 12. tabulā.

|  |
| --- |
| **12. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā MARIPOSA‑2** |
|  | **Rybrevant +****karboplatīns +****pemetrekseds****(N = 131)** | **karboplatīns +****pemetrekseds****(N = 263)** |
| **Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)a** |
| Gadījumu skaits (%) | 74 (57) | 171 (65) |
| Mediāna, mēneši (95 % TI) | 6,3 (5,6, 8,4) | 4,2 (4,0, 4,4) |
| RA (95 % TI); p vērtība | 0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001 |
| **Kopējā dzīvildze (OS)** |
| Gadījumu skaits (%) | 65 (50) | 143 (54) |
| Mediāna, mēneši (95 % TI) | 17,7 (16,0, 22,4) | 15,3 (13,7, 16,8) |
| RA (95 % TI); p vērtība**b** | 0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386 |
| **Objektīvas atbildes reakcijas sastopamība (%)a** |
| ORR, % (95 % TI) | 64 % (55 %, 72 %) | 36 % (30 %, 42 %) |
| Izredžu attiecība (95 % TI); p vērtība | 3,10 (2,00, 4,80); p<0,0001 |
| **Atbildes reakcijas ilgums (DOR)a** |
| Mediāna (95% TI), mēneši | 6,90 (5,52, NA) | 5,55 (4,17, 9,56) |
| Pacienti ar DOR ≥ 6 mēneši | 31,9% | 20,0% |
| TI = ticamības intervālsNA = nav aprēķināmsPFS, DOR un ORR raksturojošie rezultāti iegūti līdz datu apkopošanas pabeigšanai 2023. gada 10 jūlijā, kad notika hipotēzes pārbaude un šo mērķa kritēriju galīgā analīze. OS raksturojošie rezultāti iegūti līdz datu apkopošanas pabeigšanai 2024. gada 26. aprīlī, kad notika otrā starpposma OS analīze.a BICR novērtējums.b p vērtība ir salīdzināta ar divpusēju nozīmīguma līmeni 0,0142. Tādēļ OS rezultāti otrajā starpposma analīzē nav nozīmīgi. |

**3. attēls. PFS Kaplana‑Meijera līkne iepriekš ārstētiem NSŠPV pacientiem atkarībā no BICR novērtējuma**



PFS ieguvums Rybrevant‑CP grupā salīdzinājumā ar ieguvumu CP grupā bija līdzīgs visās analizētajās iepriekš definētajās apakšgrupās, arī tajās, kas bija definētas pēc etniskās izcelsmes, vecuma, dzimuma, smēķēšanas anamnēzē un CNS metastāžu statusa iekļaušanas laikā.

**4. attēls. OS Kaplana‑Meijera līkne iepriekš ārstētiem NSŠPV pacientiem**



*Dati par efektivitāti pacientiem ar intrakraniālām metastāzēm*

Pētījumā MARIPOSA‑2 randomizācijai bija piemēroti pacienti ar asimptomātiskām vai iepriekš ārstētām un stabilām intrakraniālām metastāzēm. Ārstēšana, izmantojot Rybrevant‑CP shēmu, bija saistīta ar skaitliski palielinātu intrakraniālās ORR sastopamību (23,3 % Rybrevant‑CP grupā salīdzinājumā ar 16,7 % CP grupā, izredžu attiecība = 1,52; 95 % TI 0,51–4,50) un ilgāku intrakraniālo DOR (13,3 mēneši; 95 % TI (1,4, NA) Rybrevant‑CP grupā salīdzinājumā ar 2,2 mēnešiem; 95% TI (1,4, NA) CP grupā). Novērošanas laika mediāna Rybrevant‑CP grupai bija aptuveni 18,6 mēneši.

*Iepriekš neārstēts nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV) ar 20. eksona insercijas mutācijām (pētījuma PAPILLON rezultāti)*

PAPILLON bija randomizēts nemaskēts 3. fāzes daudzcentru pētījums, kura laikā tika salīdzināta Rybrevant, karboplatīna un pemetrekseda kombinācijas un tikai ķīmijterapijas (karboplatīna un pemetrekseda) lietošana pacientiem, kuriem ir vēl neārstēts, lokāli progresējošs vai metastātisks NSŠPV ar EGFR aktivizējošām 20. eksona insercijas mutācijām. Visu 308 pacientu audzēju audu (92,2 %) un/vai plazmas (7,8 %) paraugi vietējā laboratorijā tika testēti, lai noteiktu EGFR 20. eksona inserciju mutācijas statusu. 55,5 % pacientu testēšanai tika izmantota nākamās paaudzes sekvencēšanas (NGS) metode, un/vai 44,5 % pacientu testēšanai tika izmantota polimerāzes ķēdes reakcija (*PCR; polymerase chain reaction*). Notika testēšana arī centrālajā laboratorijā, izmantojot AmoyDx® LC10 metodi audu testēšanai, Thermo Fisher Oncomine Dx Target testu un Guardant 360® CDx plazmas testu.

Pacienti, kuriem skrīninga laikā bija metastāzes smadzenēs, dalībai bija piemēroti pēc tam, kad viņi bija radikāli ārstēti, klīniski stabili, asimptomātiski un vismaz divas nedēļas pirms randomizācijas nebija ārstēti ar kortikosteroīdiem.

Rybrevant tika ievadīts intravenozi 1400 mg (pacientiem ar ķermeņa masu < 80 kg) vai 1750 mg (pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 80 kg) vienu reizi nedēļā četras nedēļas un pēc tam, sākot no 7. nedēļas, 1750 mg (pacientiem ar ķermeņa masu < 80 kg) vai 2100 mg (pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 80 kg) ik pēc trim nedēļām līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Karboplatīns ik pēc trim nedēļām ne ilgāk kā 12 nedēļas pēc kārtas intravenozi tika ievadīts tādās devās, lai laukums zem tā koncentrācijas un laika attiecības līknes būtu 5 mg/ml minūtē (AUC5). Pemetrekseds tika ievadīts intravenozi 500 mg/m2 ik pēc trim nedēļām līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Randomizācija tika stratificēta pēc vispārējā stāvokļa novērtējuma pēc ECOG klasifikācijas (0 vai 1) un jau iepriekš bijušas metastāžu klātbūtnes smadzenēs (“jā” vai “nē”). Karboplatīna un pemetrekseda grupā randomizēti iedalītajiem pacientiem, kuriem bija apstiprināta slimības progresēšana, bija atļauts pāriet uz Rybrevant monoterapijas saņemšanu.

Pavisam 308 pētāmās personas attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalītas Rybrevant, karboplatīna un pemetrekseda kombinācijas (n = 153) vai karboplatīna un pemetrekseda kombinācijas (n = 155) saņemšanai. Pacientu vecuma mediāna bija 62 gadi (27–92 gadi), 39 % pētāmo personu bija ≥ 65 gadus vecas, 58 % bija sievietes, 61 % bija aziāti, un 36 % bija baltādaini. Dalībnieku vispārējā stāvokļa sākotnējais novērtējums pēc Austrumu Onkoloģiskās sadarbības grupas (ECOG) klasifikācijas bija 0 (35 %) vai 1 (64 %). 58 % dalībnieku nekad nebija smēķējuši, 23 % dalībnieku anamnēzē bija metastāzes smadzenēs, un 84 % pacientu pirmreizējās diagnozes noteikšanas laikā vēzis bija 4. stadijā.

Pētījumā PAPILLON primārais mērķa kritērijs bija PFS saskaņā ar BICR novērtējumu. Novērošanas ilguma mediāna bija 14,9 mēneši (0,3–27,0 mēneši).

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 13. tabulā.

|  |
| --- |
| **13. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā PAPILLON** |
|  | **Rybrevant +****karboplatīns +****pemetrekseds****(n = 153)** | **karboplatīns +****pemetrekseds****(n = 155)** |
| **Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)a** |
| Gadījumu skaits  | 84 (55 %) | 132 (85 %) |
| Mediāna, mēneši (95% TI) | 11,4 (9,8, 13,7) | 6,7 (5,6, 7,3) |
| RA (95 % TI); p vērtība | 0,395 (0,29; 0,52); p < 0,0001 |
| **Kopējais atbildes reakcijas rādītājsa, b** |
| ORR, % (95 % TI) | 73 % (65 %; 80 %) | 47 % (39 %; 56 %) |
| Izredžu attiecība (95 % TI); p vērtība | 3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001 |
| Pilnīga atbildes reakcija | 3,9 % | 0,7 % |
| Daļēja atbildes reakcija | 69 % | 47 % |
| **Kopējā dzīvildze (OS)c** |
| Gadījumu skaits  | 40 | 52 |
| OS mediāna, mēneši (95 % TI) | NA (28,3; NA) | 28,6 (24,4, NA) |
| RA (95 % TI); p vērtība | 0,756 (0,50; 1,14); p = 0,1825 |
| TI = ticamības intervālsNA = nav aprēķināmsa Saskaņā ar maskētu centrālo novērtējumu pēc RECIST 1.1 versijas.b Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana‑Meijera metodes.c Pamatojoties uz OS atjaunināšanas rezultātiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 20,9 mēneši. OS analīzes rezultāti netika koriģēti, ņemot vērā iespējamos maldinošos faktorus, kas saistīti ar pāreju uz citu zāļu lietošanu (78 jeb 50,3 % karboplatīna un pemetrekseda grupā iekļauto pacientu vēlāk saņēma Rybrevant monoterapiju). |

**5. attēls. PFS Kaplana‑Meijera līkne iepriekš neārstētiem NSŠPV pacientiem atkarībā no BICR novērtējuma**

****

Salīdzinājumā ar karboplatīna un pemetrekseda kombinācijas grupā novēroto PFS ieguvumu Rybrevant, karboplatīna un pemetrekseda kombinācijas grupā novērotais PFS ieguvums bija līdzīgs visās grupās, kas bija definētas pēc smadzeņu metastāžu klātbūtnes, pacientiem iesaistoties pētījumā (“jā” vai “nē”), vecuma (< 65 vai ≥ 65), dzimuma (sieviešu vai vīriešu), rases (aziātu vai neaziātu), ķermeņa masas (< 80 kg vai ≥ 80 kg), vispārējā stāvokļa novērtējuma pēc ECOG klasifikācijas (0 vai 1) un smēķēšanas anamnēzē (“jā” vai “nē”).

**6. attēls. OS Kaplana‑Meijera līkne iepriekš neārstētiem NSŠPV pacientiem atkarībā no BICR novērtējuma**



*Iepriekš ārstēts nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV) ar 20. eksona insercijas mutācijām (pētījuma CHRYSALIS rezultāti)*

CHRYSALIS ir daudzcentru, atklāts, vairāku kohortu pētījums, kas veikts, lai novērtētu Rybrevant drošumu un efektivitāti pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV. Tika vērtēta efektivitāte 114 pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV ar EGFR 20. eksona insercijas mutācijām, kuru slimība bija progresējusi laikā, kad tika izmantota ķīmijterapija ar platīnu saturošām zālēm vai pēc tās pabeigšanas, un šo pacientu novērošanas mediāna bija 12,5 mēneši. EGFR 20. eksona insercijas mutācijas audzēja audu (93%) un/vai plazmas (10%) paraugos visiem pacientiem noteica vietēji, izmantojot nākamās paaudzes sekvencēšanu 46 % pacientu, un/vai polimerāzes ķēdes reakciju 41 % pacientu; un 4 % pacientu informācija par testa metodēm nav norādīta. Pētījumā netika uzņemti pacienti ar neārstētām metastāzēm galvas smadzenēs un pacienti, kuru anamnēzē bija IPS, kuras ārstēšanai bija nepieciešama ilgstoša steroīdu vai arī citu imūnsupresīvu līdzekļu terapija pēdējo divu gadu laikā. Rybrevant tika ievadīts intravenozi pa 1050 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 80 kg vai pa 1400 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 80 kg. Tas notika reizi nedēļā pirmās 4 nedēļas, bet, sākot ar 5. nedēļu, ik pēc divām nedēļām – vai nu līdz klīniskā ieguvuma zudumam, vai nepieņemamai toksicitātei. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate*; *ORR*), definēts kā pilnīga atbildes reakcija (*complete response*; *CR*) un daļēja atbildes reakcija (*partial response*; PR) pētnieka vērtējumā, balstoties uz RECIST v1.1. Papildus tam primāro mērķa kritēriju vērtēja arī maskēšanai pakļautā neatkarīgā centrālajā vērtēšanā (*blinded independent central review*; *BICR*). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*; *DOR*).

Pacientu vecuma mediāna bija 62 gadi (36–84 gadi), 41 % pacientu bija ≥ 65 gadus veci, 61 % bija sievietes, 52 % bija aziāti un 37 % bija baltādaini. Jau saņemto terapijas līniju skaita mediāna bija 2 (1–7 terapijas izvēles). Pētījuma sākumā 29 % pacientu funkcionēšanas novērtējums pēc Austrumu Onkoloģiskās sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*; *ECOG*) klasifikācijas bija 0 un 70 % pacientu funkcionēšanas novērtējums bija 1; 57 % pacientu nekad nebija smēķējuši; 100 % pacientu bija vēzis 4. stadijā; 25 % pacientu jau bija ārstētas metastāzes galvas smadzenēs. 20. eksona insercijas tika novērotas astoņos dažādos fragmentos, un tās visbiežāk tika novērotas A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) un N771 (11 %) atlikumā.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 14. tabulā.

|  |
| --- |
| **14. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā CHRYSALIS** |
|  | **Pētnieka vērtējums****(N = 114)** |
| **Kopējais atbildes reakcijas rādītājsa,b** (95 % TI) | 37 % (28 %; 46 %) |
| Pilnīga atbildes reakcija | 0 % |
| Daļēja atbildes reakcija | 37 % |
| **Atbildes reakcijas ilgums** |
| Mediānac (95% TI), mēneši | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Pacienti ar DOR ≥ 6 mēneši | 64 % |
| TI = ticamības intervālsa Apstiprināta atbildes reakcijab ORR un DOR novērtējums no pētnieka viedokļa neatšķīrās no BICR paziņotā novērtējuma. ORR saskaņā ar BICR novērtējumu bija 43 % (34, 53 %), un CR un PR sastopamība bija attiecīgi 3 un 40 %. DOR mediāna saskaņā ar BICR novērtējumu bija 10,8 mēneši (95 % TI: 6,9, 15,0), un to pacientu daļa, kuriem DOR bija ≥ 6 mēneši, saskaņā ar BICR novērtējumu bija 55 %.c Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana‑Meijera metodes. |

Pētītajos mutāciju apakštipos tika novērota pretaudzēju aktivitāte.

Gados vecāki pacienti

Šo zāļu lietošanas efektivitāte ≥ 65 gadus veciem un < 65 gadus veciem pacientiem kopumā neatšķiras.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Rybrevant pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās, ārstējot nesīkšūnu plaušu vēzi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pamatojoties uz datiem par Rybrevant lietošanu monoterapijā, laukums zem amivantamaba koncentrācijas un laika attiecības līknes (AUC1. nedēļā) palielinās proporcionāli devu diapazonam no 350 līdz 1750 mg.

Pamatojoties uz simulācijām populācijai raksturīgās farmakokinētikas modelī, AUC1ned. bija aptuveni 2,8 reizes lielāks pēc 5. devas, ja zāles tika ievadītas ik pēc divām nedēļām, un 2,6 reizes lielāks pēc 4. devas, ja zāles tika ievadītas ik pēc trim nedēļām. Amivantamaba līdzsvara koncentrācija tika sasniegta līdz 13. nedēļai, šīs zāles ievadot gan ik pēc divām, gan ik pēc trim nedēļām, un sistēmiski uzkrātais amivantamaba daudzums bija palielinājies 1,9 reizes.

Izkliede

Pamatojoties uz atsevišķi ievadīta amivantamaba FK un aprēķinātajiem rādītājiem, analizējot FK populācijā, pēc ieteicamās Rybrevant devas ievadīšanas kopējā izkliedes tilpuma ģeometriski vidējais (%CV) rādītājs ir 5,12 l (27,8 %).

Eliminācija

Pamatojoties uz atsevišķi ievadīta amivantamaba FK un aprēķinātajiem rādītājiem, analizējot FK populācijā, ģeometriski vidējais (CV%) lineārais klīrenss (CL) un ar lineāro klīrensu saistītais eliminācijas terminālais pusperiods ir attiecīgi 0,266 litri dienā (30,4 %) un 13,7 dienas (31,9 %).

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki pacienti*

Klīniski nozīmīgas no vecuma atkarīgas amivantamaba farmakokinētikas atšķirības 21–88 gadus veciem pacientiem netika novērotas.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss [CrCl] no ≥ 60 līdz < 90 ml/min), vidēji smagiem (CrCl no ≥ 29 līdz < 60 ml/min) vai smagi (CrCl no ≥ 15 līdz < 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem klīniski nozīmīga ietekme uz amivantamaba farmakokinētiku nav novērota. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti (n = 1), tomēr nav datu, kas liecina par nepieciešamību šādiem pacientiem pielāgot devu. Tas, kā amivantamaba farmakokinētiku ietekmē nieru slimība terminālā stadijā (CrCl < 15 ml/min), nav zināms.

*Aknu darbības traucējumi*

Ir maz ticams, ka aknu darbības izmaiņas varētu jebkādā veidā ietekmēt amivantamaba elimināciju, jo vielas uz IgG1 bāzes, piemēram, amivantamabs, nemetabolizējas ar aknu mehānismu starpniecību.

Klīniski nozīmīga vieglu aknu darbības traucējumu (kad kopējā bilirubīna līmenis ir ≤ NAR un AsAT līmenis > NAR vai kopējā bilirubīna līmenis ir > NAR, bet ≤ 1,5 x NAR) vai vidēji smagu (kopējā bilirubīna līmenis no 1,5 līdz ≤ 3 x NAR un AsAT līmenis ir jebkāds) aknu darbības traucējumu ietekme uz amivantamaba farmakokinētiku nav novērota. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (n = 1), tomēr nav datu, kas liecina par nepieciešamību šādiem pacientiem pielāgot devu. Smagu aknu darbības traucējumu (kopējā bilirubīna līmenis > 3 x NAR) ietekme uz amivantamaba farmakokinētiku nav zināma.

*Pediatriskā populācija*

Rybrevant farmakokinētika pediatriskiem pacientiem nav pētīta.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Amivantamaba iespējamā kancerogenitāte ar dzīvniekiem nav vērtēta. Kopumā parastie genotoksicitātes un kancerogenitātes pētījumi bioloģiskajām zālēm nav piemērojami, jo lielmolekulārās olbaltumvielas nespēj difundēt šūnās un mijiedarboties ar DNS vai hromosomām.

Reproduktīvā toksikoloģija

Pētījumi ar dzīvniekiem par iedarbību uz vairošanos un augļa attīstību nav veikti; tomēr, balstoties uz darbības mehānismu, amivantamabs var kaitēt auglim vai izraisīt attīstības traucējumus. Publikācijās ziņots, ka embrija un augļa vai mātītes EGFR signālu ceļa vājināšanās, likvidācijas vai pārtraukuma gadījumā iespējams nenotiks implantēšanās, dažādos gestācijas posmos tiks zaudēts embrijs/auglis (ietekmes uz placentas attīstību dēļ), bet izdzīvojušiem augļiem radīsies vairāku orgānu attīstības traucējumi vai augļi priekšlaicīgi ies bojā. Līdzīgi MET vai tā liganda hepatocītu augšanas faktora (*hematopoietic growth factor*; *HGF*) bloķēšanas rezultāts bija bojāeja embrionālās attīstības periodā smagu placentas attīstības defektu dēļ, un augļiem bija dažādu orgānu muskuļu attīstības defekti. Zināms, ka cilvēka IgG1 šķērso placentu, tādēļ amivantamabs no mātes var tikt nodots attīstībā esošajam auglim.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Dinātrija etilēndiamīntetraacetāts (EDTA) dihidrāts

L‑histidīns

L‑histidīna hidrohlorīda monohidrāts

L‑metionīns

Polisorbāts 80 (E433)

Saharoze

Ūdens injekcijām

**6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc atšķaidīšanas

Pierādīts, ka šķīdums pēc atšķaidīšanas ir ķīmiski un fiziski stabils 10 stundas 15 °C līdz 25 °C temperatūrā, iekštelpu apgaismojumā. No mikrobioloģijas viedokļa atšķaidītais šķīdums jāizlieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas process neizslēdz mikrobioloģiska piesārņojuma risku. Ja šķīdums netiek izlietots uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C temperatūrā).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

7 ml koncentrāta 1. klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni, alumīnija plombējumu un noņemamu vāciņu. Flakonā ir 350 mg amivantamaba. Iepakojumā 1 flakons.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Šķīdums intravenozai infūzijai jāpagatavo aseptiski, kā norādīts turpmāk.

Sagatavošana

* Pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu zāļu lietošanas sākumā, nosakiet nepieciešamo devu un nepieciešamo Rybrevant flakonu skaitu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Katrā Rybrevant flakonā ir 350 mg amivantamaba.
* Ja zāles tiek ievadītas ik pēc divām nedēļām, pacienti ar ķermeņa masu < 80 kg saņem 1050 mg un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 80 kg saņem 1400 mg vienu reizi nedēļā kopā četras devas, un, sākot no 5. nedēļas, pacienti šādas devas saņem ik pēc divām nedēļām.
* Ja zāles tiek ievadītas ik pēc trim nedēļām, pacienti ar ķermeņa masu < 80 kg saņem 1400 mg vienu reizi nedēļā kopā četras devas un, sākot no 7. nedēļas, ik pēc trim nedēļām 1750 mg, bet pacienti ar ķermeņa masu ≥ 80 kg saņem 1750 mg vienu reizi nedēļā kopā četras devas un, sākot no 7. nedēļas, 2100 mg ik pēc trim nedēļām.
* Pārbaudiet, vai Rybrevant šķīdums ir bezkrāsains līdz iedzeltens. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai ja tajā ir redzamas daļiņas.
* No 250 ml infūzijas maisa atvelciet un iznīciniet 5 % glikozes vai 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpumu, kas atbilst maisa saturam pievienojamam Rybrevant šķīduma tilpumam (no infūzijas maisa jāatvelk un jāiznīcina pa 7 ml atšķaidītāja uz vienu flakonu). Infūzijas maisiem jābūt izgatavotiem no polivinilhlorīda (PVH), polipropilēna (PP), polietilēna (PE) vai poliolefīnu maisījuma (PP + PE).
* No katra nepieciešamā flakona atvelciet pa 7 ml Rybrevant un pievienojiet tos infūzijas maisa saturam. Katrā flakona ir 0,5 ml virspildījuma, lai atvelkamais tilpums būtu pietiekams. Infūzijas maisa satura galīgajam tilpumam jābūt 250 ml. Viss flakonos atlikušais šķīdums jāiznīcina.
* Uzmanīgi apgroziet maisu, lai samaisītu šķīdumu. Nekratiet.
* Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet attiecībā uz daļiņu klātbūtni vai krāsas izmaiņām. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai ja tajā ir redzamas daļiņas.

Ievadīšana

* Atšķaidītais šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot infūzijas sistēmu, kas aprīkota ar plūsmas regulatoru un integrētu sterilu, apirogēnu un proteīnus vāji piesaistošu poliētersulfona (PES) filtru ar 0,22 vai 0,2 mikrometru porām. Ievadīšanas sistēmām jābūt izgatavotām no poliuretāna (PU), polibutadiēna (PBD), PVH, PP vai PE.
* Pirms katras Rybrevant infūzijas uzsākšanas ar filtru aprīkota ievadīšanas sistēma obligāti jāsagatavo (jāizskalo) ar 5 % glikozes šķīdumu vai 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu.
* Nav atļauts Rybrevant pa vienu intravenozās infūzijas sistēmu infundēt kopā ar citām zālēm.
* Atšķaidītais šķīdums ir jāievada 10 stundu laikā (ieskaitot infūzijas laiku) istabas temperatūrā 15 °C līdz 25 °C) un iekštelpu apgaismojumā.
* Tā kā pirmās devas ievadīšanas laikā bieži ir novērojamas ISR, 1. un 2. nedēļā amivantamabs jāievada perifērā vēnā. Nākamajās nedēļās, kad ISR risks ir mazāks, infūzijām var izmantot centrālai vēnai pievienotu infūzijas sistēmu. Ieteicamo infūzijas ātrumu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Iznīcināšana

Šīs zāles ir tikai vienreizlietojamas, un neizlietotās zāles, kas nav ievadītas 10 stundu laikā, jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Beļģija

**8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(‑I)**

EU/1/21/1594/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 9. decembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 11. septembris.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rybrevant 1600 mg šķīdums injekcijām.

Rybrevant 2240 mg šķīdums injekcijām.

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Rybrevant 1600 mg šķīdums injekcijām

Viens ml šķīduma injekcijām satur 160 mg amivantamaba (*amivantamabum*).

Vienā 10 ml flakonā ar šķīdumu injekcijām ir 1600 mg amivantamaba.

Rybrevant 2240 mg šķīdums injekcijām

Viens ml šķīduma injekcijām satur 160 mg amivantamaba (*amivantamabum*).

Vienā 14 ml flakonā ar šķīdumu injekcijām ir 2240 mg amivantamaba.

Amivantamabs ir pilnībā cilvēka dubultspecifiska antiviela uz imūnglobulīna G1 (IgG1) bāzes pret epidermas augšanas faktoru (EGF; *epidermal growth factor*) un mezenhīmas-epidermas pārejas (MET; *mesenchymal‑epidermal transition*) receptoriem. Šī antiviela, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju, ir iegūta zīdītāju (Ķīnas kāmju olnīcu [CHO]) šūnu līnijā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Viens ml šķīduma satur 0,6 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Šķīdums injekcijām.

Bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Rybrevant subkutāni ievadāmā zāļu formā ir indicēts:

* kombinācijā ar lazertinibu pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir progresējošs nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV) ar epidermas augšanas faktora receptoru (*EGFR; epidermal growth factor receptor)* 19. eksona delēcijām vai 21. eksona L858R substitūcijas mutācijām;
* monoterapijā progresējoša NSŠPV ar *EGFR*aktivizējošām 20. eksona insercijas mutācijām ārstēšanai pieaugušiem pacientiem pēc nesekmīgas platīnu saturošas terapijas.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana ar Rybrevant subkutāni ievadāmo zāļu formu ir jāsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Rybrevant subkutāno zāļu formu, ar validētu testēšanas metodi jānosaka EGFRmutāciju statuss audzēja audos vai plazmas paraugos. Ja plazmas paraugā mutācija nav atklāta, jātestē audzēja audi (ja ir pieejams pietiekams kvalitatīvu audu daudzums), jo plazmas testēšanas laikā var tikt iegūti pseidonegatīvi rezultāti. Kad ir noteikts EGFR mutāciju statuss, testēšana nav jāatkārto (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rybrevant subkutāno zāļu forma ir jāievada veselības aprūpes speciālistam, kuram ir pieejamas atbilstošas medicīniska atbalsta iespējas kontrolēt ar ievadīšanu saistītās reakcijas, ja tādas rodas.

Devas

Lai mazinātu ar Rybrevant subkutānās zāļu formas ievadīšanu saistītu reakciju risku, jāievada premedikācija (skatīt tālāk apakšpunktā “Devas pielāgošana” un “Ieteicamās vienlaicīgi lietojamās zāles”).

Ieteicamās Rybrevant subkutānās zāļu formas devas kombinācijā ar lazertinibu vai monoterapijas veidā, pamatojoties uz sākotnējo ķermeņa masu, ir norādītas 1. tabulā.

|  |
| --- |
| **1. tabula. Ieteicamās Rybrevant subkutānās zāļu formas devas** |
| **Ķermeņa masa ārstēšanas sākumāa** | **Ieteicamā deva** | **Devu shēma** |
| < 80 kg | 1600 mg | * Ik pēc nedēļas (kopā 4 devas) 1.–4. nedēļā
* Ik pēc divām nedēļām, sākot no 5. nedēļas
 |
| ≥ 80 kg | 2240 mg | * Ik pēc nedēļas (kopā 4 devas) 1.–4. nedēļā
* Ik pēc divām nedēļām, sākot no 5. nedēļas
 |
| \* Ja vēlāk ķermeņa masa ir mainījusies, deva nav jāpielāgo. |

Vienas un tās pašas dienas laikā, lietojot kombinācijā ar lazertinibu, ieteicams Rybrevant subkutāno zāļu formu ievadīt jebkurā laikā pēc lazertiniba ievadīšanas. Informāciju par ieteicamajām lazertiniba devām skatīt lazertiniba zāļu apraksta 4.2 apakšpunktā.

*Terapijas ilgums*

Pacientus ieteicams ārstēt ar Rybrevant subkutāno zāļu formu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

*Izlaista deva*

Ja Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas deva ir izlaista 1.–4. nedēļā, tā jāievada 24 stundu laikā. Ja Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas deva ir izlaista, sākot no 5. nedēļas, tā jāievada 7 dienu laikā. Ja tas nav izdarīts, ievadīt izlaisto devu nedrīkst, un nākamā deva jāievada saskaņā ar parasto grafiku.

*Devas pielāgošana*

Ja rodas 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības, lietošana jāpārtrauc, līdz tās mazinās līdz ≤ 1. pakāpei vai pilnībā izzūd. Ja pārtraukums nav bijis ilgāks par septiņām dienām, jāatsāk jau nozīmētās devas lietošana. Ja pārtraukums bijis ilgāks par septiņām dienām, ieteicams atsākt lietošanu, ievadot samazinātu devu, kā norādīts 2. tabulā. Informāciju par specifisku devu pielāgošanu specifisku nevēlamu blakusparādību dēļ skatīt tālāk 2. tabulā.

Ja tiek lietots kombinācijā ar lazertinibu, informāciju par devas pielāgošanu skatīt lazertiniba zāļu apraksta 4.2 apakšpunktā.

|  |
| --- |
| **2. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā** |
| **Deva\*** | **Deva pēc ārstēšanas pirmās pārtraukšanas nevēlamo blakusparādību dēļ** | **Deva pēc ārstēšanas otrās pārtraukšanas nevēlamo blakusparādību dēļ** | **Deva pēc ārstēšanas trešās pārtraukšanas nevēlamo blakusparādību dēļ** |
| 1600 mg | 1050 mg | 700 mg | Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas lietošana jāpārtrauc |
| 2240 mg | 1600 mg | 1050 mg |
| \* Deva, kuras lietošanas laikā ir radusies nevēlama blakusparādība. |

*Ar ievadīšanu saistītas reakcijas*

Lai mazinātu risku, ka notiks ar Rybrevant subkutānās zāļu formas ievadīšanu saistītas reakcijas, jāievada premedikācija (skatīt “Ieteicamās vienlaicīgi lietojamās zāles”). Tiklīdz parādās pirmā ar ievadīšanu saistītas reakcijas pazīme, injekcijas jāpārtrauc. Atbilstoši klīniskajām indikācijām papildus jālieto atbalstošas zāles, piemēram, papildus jālieto glikokortikoīdi, prethistamīna, pretdrudža un pretvemšanas līdzekļi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

* 1.–3. pakāpes (vieglas līdz smagas) reakcijas: pēc simptomu izzušanas jāatsāk Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas injekcijas. Vienlaikus lietojamās zāles, arī deksametazons (20 mg) vai līdzvērtīga citu zāļu deva, jālieto nākamās devas ievadīšanas laikā (skatīt 3. tabulu).
* Atkārtotas 3. vai 4. pakāpes (dzīvībai bīstamas) reakcijas: Rybrevant lietošana pilnībā jāpārtrauc.

*Venozas trombembolijas (VTE) gadījumi, ja vienlaicīgi tiek lietots lazertinibs*

Uzsākot terapiju, profilaksei ir jālieto antikoagulanti, lai novērstu VTE gadījumus pacientiem, kuri saņem Rybrevant subkutāni ievadāmo zāļu formu kombinācijā ar lazertinibu.

Saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām pacientiem profilaktiski jāsaņem tiešas darbības perorālo antikoagulantu (TPAK) vai mazmolekulāra heparīna (MMH) devas. K vitamīna antagonistu lietošana nav ieteicama.

Ja VTE gadījumi ir saistīti ar klīniski nestabilu stāvokli, piemēram, elpošanas mazspēju vai sirdsdarbības traucējumiem, abu zāļu lietošana jāatliek līdz brīdim, kad pacienta stāvoklis ir klīniski stabils. Pēc tam abu zāļu lietošanu var atsākt tādā pašā devā. Ja pēc piemērotu antikoagulantu lietošanas ir bijis recidīvs, Rybrevant lietošana jāpārtrauc. Ārstēšanu ar lazertinibu var turpināt ar to pašu devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Ādas un nagu reakcijas*

Pacientiem jāiesaka Rybrevant terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas izvairīties no saules staru iedarbības. Ieteicams uz ādas sausajām vietām lietot mīkstinošu krēmu bez spirta. Sīkāku informāciju par ādas un nagu reakciju profilaksi skatīt 4.4. apakšpunktā. Ja pacientam attīstās ādas vai nagu 1.‑2. pakāpes reakcija, jāsāk atbalstoša terapija; ja uzlabojumu pēc 2 nedēļām nav, jāapsver devas samazināšana, ja ir nepārejoši 2. pakāpes izsitumi (skatīt 2. tabulu). Ja pacientam attīstās 3. pakāpes ādas vai nagu reakcija, jāsāk atbalstoša terapija, un jāapsver Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas lietošanas pārtraukšana, līdz blakusparādības stiprums mazinās. Kad stāvoklis ādas vai nagu reakcijas gadījumā uzlabojas līdz ≤ 2. pakāpei, Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas lietošana jāatsāk, izmantojot samazinātu devu. Ja pacientam attīstās 4. pakāpes ādas rekcijas, Rybrevant lietošana ir pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Intersticiāla plaušu slimība*

Ja ir aizdomas par intersticiālu plaušu slimību (IPS) vai IPS līdzīgām nevēlamām blakusparādībām, Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas devas ievadīšana ir jāatliek. Ja pacientam ir apstiprināta IPS vai IPS līdzīgas nevēlamas blakusparādības (piemēram, pneimonīts), Rybrevant lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamās vienlaicīgi lietojamās zāles

Pirms pirmās devas ievadīšanas (1. nedēļas 1. dienā) ar ievadīšanu saistīto reakciju riska mazināšanai jālieto prethistamīna un pretdrudža līdzekļi un glikokortikoīdi (skatīt 3. tabulu). Pirms nākamajām devām jālieto prethistamīna un pretdrudža līdzekļi. Glikokortikoīdu lietošana jāatsāk arī pēc ilgstošiem zāļu lietošanas pārtraukumiem. Pretvemšanas līdzekļi jālieto pēc nepieciešamības.

|  |
| --- |
| **3. tabula. Premedikācijas lietošanas shēma** |
| **Premedikācija** | **Deva** | **Ievadīšanas veids** | **Ieteicamais laika intervāls pirms Rybrevant subkutānās zāļu formas ievadīšanas** |
| **Prethistamīna līdzeklis\*** | Difenhidramīns (25‑50 mg) vai līdzvērtīga citu zāļu deva | Intravenozi | 15–30 minūtes |
| Perorāli | 30–60 minūtes |
| **Pretdrudža līdzeklis\*** | Paracetamols vai acetaminofēns (650‑1000 mg) vai līdzvērtīga citu zāļu deva | Intravenozi | 15–30 minūtes |
| Perorāli | 30–60 minūtes |
| **Glikokortikoīds**† | Deksametazons (20 mg) vai līdzvērtīga citu zāļu deva | Intravenozi | 45–60 minūtes |
| Perorāli | Vismaz 60 minūtes |
| **Glikokortikoīds**‡ | Deksametazons (10 mg) vai līdzvērtīga citu zāļu deva | Intravenozi | 45–60 minūtes |
| Perorāli | 60–90 minūtes |
| \* Obligāti jālieto neatkarīgi no devas lieluma.† Obligāti jālieto pirms pirmās devas ievadīšanas (1. nedēļas 1. dienā) vai pirms nākamās devas ievadīšanas, ja ir bijušas ar ievadīšanu saistītas reakcijas.‡ Pirms nākamajām devām pēc izvēles. |

Īpašas pacientu grupas

*Pediatriskā populācija*

Amivantamabam nav klīniski nozīmīga pielietojuma pediatriskajā populācijā NSŠPV ārstēšanai.

*Gados vecāki cilvēki*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Oficiāli amivantamaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Pamatojoties uz populācijā novērotās farmakokinētikas (FK) analīžu rezultātiem, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Ārstējot pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība, jo amivantamabs šajā pacientu populācijā nav pētīts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja tiek sākta terapija, pacienti ir jānovēro, vai viņiem nerodas blakusparādības, un jāpielāgo deva atbilstoši iepriekš minētiem ieteikumiem.

*Aknu darbības traucējumi*

Oficiāli amivantamaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Pamatojoties uz populācijā novērotās farmakokinētikas (FK) analīžu rezultātiem, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Ārstējot pacientus ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība, jo amivantamabs šajā pacientu populācijā nav pētīts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja tiek sākta terapija, pacienti ir jānovēro, vai viņiem nerodas blakusparādības, un jāpielāgo deva atbilstoši iepriekš minētiem ieteikumiem.

Lietošanas veids

Rybrevant šķīdums infekcijām ir paredzēts tikai subkutānai lietošanai.

Rybrevant subkutāni ievadāmā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai un ir injicējama tikai subkutāni, lietojot norādītās devas. Ieteikumus par rīcību ar šīm zālēm pirms to ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Nepieciešamais Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas tilpums aptuveni 5 minūšu laikā jāinjicē vēdera sienas audos. Nedrīkst ievadīt citās ķermeņa daļās, jo nav pieejami attiecīgi dati.

Ja pacientam ir sāpes, ievadīšana uz laiku jāpārtrauc vai jāpalēnina. Ja ievadīšanas īslaicīga pārtraukšana vai palēnināšana neatvieglo sāpes, devas atlikuma ievadīšanai drīkst izvēlēties citu injekcijas vietu vēdera pretējās puses sienā.

Ja ievadīšanai tiek izmantota subkutānas infūzijas sistēma, jānodrošina, lai pa to tiktu ievadīta pilna deva. Atlikušo zāļu izskalošanai no caurulītes var izmantot 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu.

Nedrīkst injicēt ādas vietās, kur ir tetovējumi vai rētas, vai āda ir apsārtusi, ar zilumu, jutīga, sacietējusi vai bojāta, kā arī 5 cm ap nabu.

Katra nākamā injekcija jāizdara citā vietā.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar ievadīšanu saistītas reakcijas

Ar Rybrevant subkutāni ievadāmo zāļu formu ārstētajiem pacientiem ir bijušas ar tās ievadīšanu saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms pirmās infūzijas (1. nedēļas 1. dienā) ar ievadīšanu saistīto reakciju riska mazināšanai jālieto prethistamīna, pretdrudža līdzekļi un glikokortikoīdi. Pirms nākamajām devām jālieto prethistamīna un pretdrudža līdzekļi.

Pacienti jāārstē atbilstoša medicīniska atbalsta apstākļos, lai būtu iespējams novērst ar ievadīšanu saistītās reakcijas. Tiklīdz parādās pirmā ar ievadīšanu saistīta jebkura smaguma reakcijas pazīme, injekcija, ja tā notiek, ir jāpārtrauc un atkarībā no klīniskajām indikācijām jāievada pēc injekcijas lietojamās zāles. Pēc simptomu izzušanas injekcija jāatsāk. Ja ir ar ievadīšanu saistītas 4. pakāpes vai recidivējošas 3. pakāpes reakcijas, Rybrevant lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Ir ziņots par intersticiālo plaušu slimību (IPS) vai IPS simptomiem līdzīgas nevēlamās blakusparādības (piemēram, pneimonīts) pacientiem, kuri ārstēti ar amivantamabu (ir bijuši arī letāli gadījumi; skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro attiecībā uz IPS/pneimonīta simptomiem, piemēram, aizdusu, klepu vai drudzi. Ja ir radušies simptomi, ārstēšana ar Rybrevant jāpārtrauc, kamēr nav noskaidrots to iemesls. Ja ir aizdomas par IPS vai IPS līdzīgām nevēlamām blakusparādībām, tās jāizvērtē, un pēc nepieciešamības jāuzsāk piemērota ārstēšana. Pacientiem ar apstiprinātu IPS vai IPS līdzīgām nevēlamām blakusparādībām Rybrevant lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Venozas trombembolijas (VTE) gadījumi, ja vienlaicīgi tiek lietots lazertinibs

Ziņots, ka amivantamaba un lazertiniba kombināciju saņēmušiem pacientiem bijuši VTE, tai skaitā dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE), gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lietojot amivantamaba intravenozo zāļu formu ir novēroti letāli gadījumi.

Saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām pacientiem profilaktiski jāsaņem tiešas darbības perorālo antikoagulantu (TPAK) vai mazmolekulāra heparīna (MMH) devas. K vitamīna antagonistu lietošana nav ieteicama.

Nepieciešama kontrole attiecībā uz VTE klīniskajām pazīmēm un simptomiem. Pacienti, kuriem ir VTE, atbilstoši klīniskajām indikācijām jāārstē ar antikoagulantiem. Ja VTE gadījumi saistīti ar klīniski nestabilu stāvokli, ārstēšana ar šīm zālēm jāatliek līdz brīdim, kad pacienta stāvoklis ir klīniski stabils. Pēc tam abu zāļu lietošanu var atsākt tādā pašā devā.

Ja, neraugoties uz piemērotu antikoagulantu lietošanu, ir bijis recidīvs, Rybrevant lietošana jāpārtrauc. Ārstēšanu ar lazertinibu var turpināt tādā pašā devā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ādas un nagu reakcijas

Ar amivantamabu ārstētajiem pacientiem ir novēroti izsitumi (tajā skaitā aknei līdzīgs dermatīts), nieze un ādas sausums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka izvairīties no saules staru iedarbības Rybrevant terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas. Ieteicams valkāt aizsargājošu apģērbu un izmantot plaša spektra UVA/UVB saules aizsarglīdzekļus. Ieteicams uz ādas sausajām vietām uzklāt spirtu nesaturošu mīkstinošu krēmu. Jāapsver izsitumu profilakses nepieciešamība. Tas ietver profilaktisku ārstēšanu ar perorāliem antibiotiskiem līdzekļiem (piemēram, doksiciklīnu vai minociklīnu, 100 mg divreiz dienā), kas jāsāk 1. dienā un jāturpina pirmās 12 ārstēšanas nedēļas. Kad ir pabeigta ārstēšana ar perorāliem antibiotiskiem līdzekļiem, nākamajos deviņos terapijas mēnešos lokāli galvas ādai jālieto antibiotisks losjons (piemēram, 1 % klindamicīns). Jāapsver nekomedogēns ādu mitrinošs līdzeklis sejai un visam ķermenim (izņemot galvas ādu) un hlorheksidīna šķīdums plaukstu un pēdu mazgāšanai, sākot no ārstēšanas 1. dienas un turpinot pirmos 12 ārstēšanas mēnešos.

Ieteicams, lai šo zāļu lietošanas sākumā būtu pieejamas izrakstītas receptes lokāli un/vai perorāli lietojamiem antibiotiskiem līdzekļiem un lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem, lai līdz minimumam samazinātu jebkādu kavēšanos, novēršot reakciju, kad, neraugoties uz profilaksi, ir radušies izsitumi. Ja rodas ādas reakcijas, jāizmanto lokāli lietojami kortikosteroīdi un lokāli un/vai perorāli lietojami antibiotiskie līdzekļi. Ja ir 3. smaguma pakāpes vai grūti panesami 2. smaguma pakāpes gadījumi, jālieto arī sistēmiski antibiotiski līdzekļi un perorāli steroīdi. Pacienti ar smagiem, netipiska izskata vai izplatības izsitumiem, kā arī izsitumiem, kas nav mazinājušies divu nedēļu laikā, nekavējoties jānosūta pie dermatologa. Pamatojoties uz ādas un nagu reakciju smaguma pakāpi, jāsamazina Rybrevant deva vai uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc tā lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņots par toksisku epidermas nekrolīzi (TEN). Ja apstiprināta TEN diagnoze, ārstēšana ar šīm zālēm ir pilnīgi jāpārtrauc.

Acu bojājumi

Ar amivantamabu ārstētajiem pacientiem radās acu bojājumi, ieskaitot keratītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem pastiprinās ar acīm saistītie simptomi, nekavējoties jānosūta pie oftalmologa, un viņiem, kamēr nav izvērtēti simptomi, jāpārtrauc kontaktlēcu izmantošana. Informāciju par devas pielāgošanu 3. vai 4. pakāpes acu bojājumu gadījumā skatīt 4.2. apakšpunktā.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas” (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Polisorbāta saturs

Šīs zāles satur 0,6 mg polisorbāta 80 katrā ml, kas ir līdzvērtīgi 6 mg/10 ml flakonā vai 8,4 mg/14 ml flakonā. Polisorbāti var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbība ar citām zālēm nav pētīta. Tā kā amivantamabs ir IgG1 monoklonāla antiviela, maz ticams, ka izvadīšana caur nierēm un aknu enzīmu mediēts nepārveidota amivantamaba metabolisms būs nozīmīgi izvadīšanas ceļi. Tādējādi nav sagaidāms, ka zāles metabolizējošo enzīmu izmaiņas ietekmēs amivantamaba metabolismu. Tā kā amivantamabam ir augsta afinitāte pret unikālu epitopu uz EGFR un MET, nav sagaidāms, ka tas mainīs zāles metabolizējošos enzīmus.

Vakcīnas

Klīniskie dati par vakcinācijas efektivitāti un drošumu amivantamabu saņēmušiem pacientiem nav pieejami. Kamēr pacienti saņem amivantamabu, jāizvairās izmantot dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu amivantamaba terapijas laikā un trīs mēnešus pēc tās pabeigšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Nav iegūti dati, kas ļautu novērtēt amivantamaba lietošanas radīto risku grūtniecības laikā cilvēkiem. Pētījumi par dzīvnieku reprodukciju, kuru rezultāti sniegtu informāciju par risku, ko rada šo zāļu lietošana, nav veikti. EGFR un MET inhibitora lietošanu grūsniem dzīvniekiem palielināja embrija un augļa attīstības traucējumu, embriju bojāejas un spontānu abortu biežumu. Tas nozīmē, ka, pamatojoties uz amivantamaba darbības mehānismu un atradēm dzīvnieku modeļos, amivantamaba ievadīšana grūtniecei var būt kaitīga auglim. Grūtniecības laikā amivantamaba lietošana nav atļauta, ja vien netiek uzskatīts, ka ārstēšanas radītais ieguvums sievietei atsver iespējamo risku auglim. Ja pacientei šo zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par iespējamo risku auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai amivantamabs izdalās cilvēka pienā. Ir zināms, ka pirmajās dienās pēc dzemdībām IgG izdalās mātes pienā, bet drīz pēc tam tā koncentrācija pazeminās līdz zemai. Šajā īsajā periodā pēc dzemdībām nav izslēdzams risks ar krūti barotam zīdainim, tomēr ir iespējams, ka IgG noārdīsies zīdaiņa kuņģa-zarnu traktā un tādēļ neuzsūksies. Ir jāpieņem lēmums, vai pārtraukt barošanu ar krūti, vai pārtraukt/atturēties no amivantamaba terapijas, ņemot vērā ieguvumu bērnam no barošanas ar krūti un terapijas radīto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Nav datu par amivantamaba iedarbību uz cilvēka fertilitāti. Pētījumos ar dzīvniekiem amivantamaba ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti nav vērtēta.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Rybrevant lietošana var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lūdzam skatīt 4.8. apakšpunktu (piemēram, reibonis, nogurums un redzes traucējumi). Ja pacientiem rodas ar ārstēšanu saistīti simptomi, ieskaitot ar redzi saistītas nevēlamas reakcijas, kas ietekmē viņu koncentrēšanās un reaģēšanas spēju, viņiem nav ieteicams vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, līdz ietekme izzūd.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

*Rybrevant monoterapijā*

Saskaņā ar apkopotajiem datiem par Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu formas monoterapijas izmantošanu (n = 380) visbiežākās jebkuras smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija izsitumi (76 %), ar infūziju saistītas reakcijas (67 %), toksiska ietekme uz nagiem (47 %), hipoalbuminēmija (31 %), tūska (26 %), nogurums (26 %), stomatīts (24 %), slikta dūša (23 %) un aizcietējumi (23 %). Nopietnās nevēlamās blakusparādības bija IPS (1,3 %), ISR (1,1 %) un izsitumi (1,1 %). Nevēlamo blakusparādību dēļ Rybrevant lietošanu pārtrauca 3 % pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, bija ISR (1,1 %), IPS (0,5 %) un toksiska ietekme uz nagiem (0,5 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Rybrevant monoterapijā saņēmušajiem pacientiem novērotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības ir apkopotas 4. tabulā.

Dati atspoguļo Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu formas iedarbību uz 380 pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi pēc nesekmīgas ķīmijterapijas ar platīnu saturošām zālēm. Pacienti ar ķermeņa masu < 80 kg saņēma 1050 mg, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 80 kg saņēma 1400 mg amivantamaba devas. Amivantamaba lietošanas ilguma mediāna bija 4,1 mēnesis (no 0,0 līdz 39,7 mēnešiem).

Klīnisko pētījumu laikā novērotas nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc šādām biežuma kategorijām. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

|  |
| --- |
| **4. tabula. Rybrevant monoterapiju saņēmušajiem pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības (N=380)** |
| **Orgānu sistēmas klase**Blakusparādība | **Biežuma kategorija** | **Jebkura pakāpe (%)** | **3.‑4. pakāpe (%)** |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** |
| Hipoalbuminēmija\* (skatīt 5.1. apakšpunktu) | Ļoti bieži | 31 | 2† |
| Pavājināta ēstgriba | 16 | 0,5† |
| Hipokalcēmija | 10 | 0,3† |
| Hipokaliēmija | Bieži | 9 | 2 |
| Hipomagnēmija | 8 | 0 |
| **Nervu sistēmas traucējumi** |
| Reibonis\* | Ļoti bieži | 13 | 0,3† |
| **Acu bojājumi** |
| Redzes traucējumi\* | Bieži | 3 | 0 |
| Skropstu augšana\* | 1 | 0 |
| Citi acu bojājumi\* | 6 | 0 |
| Keratīts | Retāk | 0.5 | 0 |
| Uveīts | 0.3 | 0 |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** |
| Intersticiāla plaušu slimība\* | Bieži | 3 | 0,5† |
| **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi** |
| Caureja | Ļoti bieži | 11 | 2† |
| Stomatīts\* | 24 | 0,5† |
| Slikta dūša | 23 | 0,5† |
| Aizcietējumi | 23 | 0 |
| Vemšana | 12 | 0,5† |
| Sāpes vēderā\* | Bieži | 9 | 0,8† |
| Hemoroīdi | 3,7 | 0 |
| **Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi** |
| Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis | Ļoti bieži | 15 | 2 |
| Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis | 13 | 1 |
| Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs | 12 | 0,5† |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** |
| Izsitumi\* | Ļoti bieži | 76 | 3† |
| Toksiska ietekme uz nagiem\* | 47 | 2† |
| Sausa āda\* | 19 | 0 |
| Nieze | 18 | 0 |
| Toksiska epidermas nekrolīze | Retāk | 0,3 | 0,3† |
| **Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** |
| Mialģija | Ļoti bieži | 11 | 0,3† |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** |
| Tūska\* | Ļoti bieži | 26 | 0,8† |
| Nogurums\* | 26 | 0,8† |
| Drudzis | 11 | 0 |
| **Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas** **komplikācijas** |
| Ar infūziju saistīta reakcija | Ļoti bieži | 67 | 2 |
| \* Termini attiecas uz simptomu grupu.† Tikai 3. pakāpes notikumi |

*Rybrevant kombinācijā ar lazertinibu*

Kopumā Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas drošuma īpašības ir bijušas līdzīgas pazīstamajām Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu formas drošuma īpašībām, tomēr salīdzinājumā ar intravenozi ievadāmās zāļu formas lietošanu pēc subkutāni ievadāmās zāļu formas lietošanas retāk ir bijušas ar ievadīšanu saistītas reakcijas un VTE gadījumi.

Saskaņā ar apkopotajiem datiem par Rybrevant (intravenozi vai subkutāni ievadāmās zāļu formas) un lazertiniba kombinācijas lietošanu (n = 752) visbiežākās nevēlamās blakusparādības (novērotas ≥ 20 % pacientu) ir izsitumi (87 %), toksiska ietekme uz nagiem (67 %), hipoalbuminēmija (48 %), hepatotoksicitāte (43 %), stomatīts (43 %), tūska (42 %), nespēks (35 %), parestēzija (29 %), caureja (26 %), ādas sausums (25 %), samazināta ēstgriba (24 %), slikta dūša (24 %) un nieze (23 %).

Klīniski nozīmīgas atšķirības starp intravenozi un subkutāni ievadāmo zāļu formu pēc to lietošanas kombinācijā ar lazertinibu novērotas, analizējot ar ievadīšanu saistīto reakciju un VTE gadījumu sastopamību (attiecīgi 63 % pret 14 % un 37 % pret 11 % gadījumu).

Ziņots, ka nopietnas nevēlamas blakusparādības, tajā skaitā IPS (4,2 %), VTE (2,7 %), hepatotoksicitāte (2,1 %) un nespēks (1,5 %), ir bijušas 14 % Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombināciju saņēmušo pacientu. Nevēlamo blakusparādību dēļ Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas lietošana tika pārtraukta 7 % pacientu. Ar Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombināciju ārstētajiem pacientiem visbiežākās (≥ 1 % pacientu) jebkura smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana ar šīm zālēm, bija IPS (3,6 %) un izsitumi (1,5 %).

*Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā*

Pēc Rybrevant (intravenozi vai subkutāni ievadāmās zāļu formas) un lazertiniba kombinācijas saņemšanas novērotās nevēlamās blakusparādības ir apkopotas 5. tabulā.

Tālāk aprakstītie dati par drošumu ir saistīti ar Rybrevant (intravenozi vai subkutāni ievadāmās zāļu formas) un lazertiniba kombinācijas iedarbību uz 752 pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV, tajā skaitā 421 pacientu, kas piedalījās pētījumā MARIPOSA, 125 pētījuma PALOMA‑2 1. un 6. grupas pacientiem un 206 pētījuma PALOMA‑3 grupas pacientiem, kuri zāles bija saņēmuši subkutāni. Pacienti Rybrevant intravenozi vai subkutāni ievadāmo zāļu formu bija saņēmuši līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Amivantamaba terapijas ilguma mediāna, lietojot gan intravenozi, gan subkutāni ievadāmo zāļu formu, kopumā bija 9,9 mēneši (diapazons: 0,1–31,4 mēneši). Lietojot subkutāni ievadāmo zāļu formu, ārstēšanas ilguma mediāna bija 5,7 mēneši (diapazons: 0,1–13,2 mēneši), bet, lietojot intravenozi ievadāmo zāļu formu, ārstēšanas ilguma mediāna bija 18,5 mēneši (diapazons: 0,2–31,4 mēneši).

Klīniskajos pētījumos novērotas nevēlamās blakusparādības sarakstā ir norādītas atbilstoši šādām biežuma kategorijām. Biežums definēts kā ļoti bieži (≥ 1/10) bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

|  |
| --- |
| **5. tabula. Pēc Rybrevant (intravenozi vai subkutāni ievadāmās zāļu** **formas) un lazertiniba kombinācijas saņemšanas novērotās nevēlamās blakusparādības (n = 752)** |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija**Nevēlamās blakusparādības | **Biežuma****kategorija** | **Jebkura pakāpe (%)** | **3.–4. pakāpe (%)** |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** |
| Hipoalbuminēmija\* | Ļoti bieži | 48 | 4,5 |
| Samazināta ēstgriba | 24 | 0,8 |
| Hipokalcēmija | 19 | 1,2 |
| Hipokaliēmija | 13 | 2,7 |
| Hipomagnēmija | Bieži | 6 | 0 |
| **Nervu sistēmas traucējumi** |
| Parestēzija\*, a | Ļoti bieži | 29 | 1,3 |
| Reibonis\* | 12 | 0 |
| **Acu bojājumi** |
| Citi acu bojājumi\* | Ļoti bieži | 19 | 0,5 |
| Redzes traucējumi\* | Bieži | 3,6 | 0 |
| Keratīts | 1,7 | 0,3 |
| Skropstu augšana\* | 1,7 | 0 |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** |  |  |  |
| Venoza trombembolija |  |  |  |
| Amivantamabs intravenozi\*, b | Ļoti bieži | 37 | 11 |
| Amivantamabs subkutāni\*, c | Ļoti bieži | 11 | 0,9 |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** |
| Intersticiāla plaušu slimība\* | Bieži | 3,6 | 1,7 |
| **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi** |
| Stomatīts\* | Ļoti bieži | 43 | 2,0 |
| Aizcietējums | 26 | 0 |
| Caureja | 26 | 1,7 |
| Slikta dūša | 24 | 0,8 |
| Vemšana | 15 | 0,5 |
| Sāpes vēderā\* | 10 | 0,1 |
| Hemoroīdi | 8 | 0,1 |
| **Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi** |
| Hepatotoksicitāte\* | Ļoti bieži | 43 | 7 |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** |
| Izsitumi\* | Ļoti bieži | 87 | 23 |
| Toksiska ietekme uz nagiem\* | 67 | 8 |
| Ādas sausums\* | 25 | 0,7 |
| Nieze | 23 | 0,3 |
| Plaukstu‑pēdu eritrodisestēzijas sindroms | Bieži | 3,9 | 0,1 |
| Nātrene | 1,6 | 0 |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** |
| Muskuļu sāpes | Ļoti bieži | 15 | 0,5 |
| Muskuļu spazmas | 13 | 0,4 |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** |
| Tūska\* | Ļoti bieži | 47 | 2,9 |
| Nespēks\* | 32 | 3,8 |
| Paaugstināta ķermeņa temperatūra | 12 | 0 |
| Reakcijas injekcijas vietā\*, c, d | Bieži | 8 | 0 |
| **Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas** |
| Ar infūziju/ievadīšanu saistītas reakcijas |  |
| Amivantamabs intravenozib, e | Ļoti bieži | 63 | 6 |
| Amivantamabs subkutānic, f | Ļoti bieži | 14 | 0.3 |
| \* Termins attiecas uz simptomu grupu.a Attiecas tikai uz lazertinibu.b Sastopamību pamato tikai pētījuma MARIPOSA (n = 421) rezultāti par intravenozu amivantamaba lietošanu.c Sastopamību pamato tikai pētījumu rezultāti par subkutānu amivantamaba lietošanu 125 pētījuma PALOMA‑2 1. un 6. grupas pacientiem un 206 pētījuma PALOMA‑3 grupas pacientiem, kuri zāles bija saņēmuši subkutāni.d Reakcijas injekcijas vietā ir ar subkutānu ievadīšanas veidu saistītas lokālas pazīmes un simptomi.e Ar infūziju saistītās reakcijas ir ar intravenozām amivantamaba infūzijām saistītas sistēmiskas pazīmes un simptomi.f Ar ievadīšanu saistītās reakcijas ir ar subkutānu amivantamaba ievadīšanu saistītas sistēmiskas pazīmes un simptomi. |

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Ar ievadīšanu saistītas reakcijas*

Kopumā ar ievadīšanu saistītas reakcijas radās 14 % ar Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombināciju ārstēto pacientu. Ziņots, ka pētījumā PALOMA‑3 ar ievadīšanu saistītas reakcijas ir novērotas 13 % ar Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 66 % pacientu, kuri tika ārstēti ar Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombināciju. Visbiežākās ar ievadīšanu saistīto reakciju pazīmes un simptomi ir dispnoja, pietvīkums, drudzis, drebuļi, slikta dūša un diskomforta sajūta krūtīs. Laika mediāna līdz ar ievadīšanu saistīto reakciju sākuma brīdim, bija 2,1 stunda (diapazons: 0,0–176,5 stundas). Visbiežāk (98 % gadījumu) ar ievadīšanu saistītas reakcijas ir bijušas 1. vai 2. smaguma pakāpes.

*Reakcijas injekcijas vietā*

Kopumā reakcijas injekcijas vietā radās 8 % ar Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombināciju ārstēto pacientu. Visas reakcijas injekcijas vietā bija 1. vai 2. smaguma pakāpes. Visbiežākā reakcija injekcijas vietā bija eritēma.

*Intersticiāla plaušu slimība*

Pēc amivantamaba un citu EGFR inhibitoru lietošanas ir ziņots par intersticiālu plaušu slimību (IPS) vai IPS simptomiem līdzīgām nevēlamām blakusparādībām. Ziņots, ka IPS ir bijusi 3,6 % ar Rybrevant (intravenozi vai subkutāni ievadāmās zāļu formas) un lazertiniba kombināciju ārstēto pacientu, tajā skaitā diviem pacientiem (0,3 %), kuriem šī reakcija bija letāla. No pētījumiem PALOMA‑2 un PALOMA‑3 tika izslēgti pacienti, kuriem anamnēzē bija IPS, tajā skaitā zāļu lietošanas izraisīta IPS vai radiācijas izraisīts pneimonīts.

*Venozas trombembolijas (VTE) gadījumi, ja vienlaicīgi tiek lietots lazertinibs*

Ziņots, ka pētījumos PALOMA‑2 un PALOMA‑3 starp Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombināciju saņēmušajiem pacientiem VTE, tajā skaitā dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE), gadījumi ir bijuši 11 % pacientu. Vairums gadījumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes, tomēr trim pacientiem (0,9 %) tie bija 3. smaguma pakāpes, turklāt 269 (81 %) no visiem šiem Rybrevant subkutāni ievadāmo zāļu formu saņēmušajiem pacientiem (n = 331) pirmajos četros pētāmo zāļu lietošanas mēnešos bija profilaktiski lietojuši antikoagulantus – perorālos tiešas darbības antikoagulantus vai mazmolekulāru heparīnu. Pētījumā PALOMA‑3 ar VTE saistītu reakciju sastopamība bija 9 % ar Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 13 % ar Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombināciju ārstēto pacientu, un profilaktiskas antikoagulantu lietošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (80 % subkutāni ievadāmās zāļu formas grupā pret 81 % intravenozi ievadāmās zāļu formas grupā). Starp pacientiem, kuri nebija profilaktiski saņēmuši antikoagulantus, VTE kopējā sastopamība bija 17 % ar Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombināciju ārstēto pacientu, visas ziņotās ar VTE saistītās reakcijas bija 1.–2. smaguma pakāpes, un ir ziņots, ka nopietnas ar VTE saistītas reakcijas ir bijušas 4,8 % šo pacientu salīdzinājumā ar kopējo sastopamību 23 % ar Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombināciju ārstēto pacientu. 10 % šo pacientu ir bijušas ar VTE saistītas 3. smaguma pakāpes reakcijas, un nopietnas ar VTE saistītas reakcijas ir bijušas 8 % šo pacientu.

*Ādas un nagu reakcijas*

Ar Rybrevant (intravenozi vai subkutāni ievadāmās zāļu formas) un lazertiniba kombināciju ārstētajiem pacientiem ir bijuši izsitumi (tajā skaitā aknei līdzīgs dermatīts), nieze un ādas sausums. 87 % pacientu bija izsitumi, un to dēļ Rybrevant lietošana bija jāpārtrauc 0,7 % pacientu. Vairums gadījumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes, bet 3. un 4. smaguma pakāpes reakcijas bija attiecīgi 23 % un 0,1 % pacientu.

*Acu bojājumi*

Ar Rybrevant intravenozi vai subkutāni ievadāmo zāļu formu ārstētajiem pacientiem radās acu bojājumi, tajā skaitā keratīts (1,7 % pacientu). Ir ziņots arī par citām blakusparādībām – pārmērīgu skropstu augšanu, redzes traucējumiem un citām acu patoloģijām.

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki pacienti*

Klīniskie dati par amivantamaba lietošanu vismaz 75 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šo zāļu lietošanas drošums ≥ 65 gadus veciem un < 65 gadus veciem pacientiem kopumā neatšķiras.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Informācijas par Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas pārdozēšanu nav, un specifisks pārdozēšanas gadījumos izmantojams antidots nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ar Rybrevant jāpārtrauc, pacients jānovēro, vai nerodas jebkādas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi un nekavējoties jāsāk piemēroti vispārēji atbalstoši pasākumi, līdz ir mazinājušās vai izzudušas klīniskās toksicitātes pazīmes.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: monoklonālās antivielas un antivielu konjugāti, ATĶ kods: L01FX18.

Rybrevant subkutāni ievadāmā zāļu forma satur rekombinantu cilvēka hialuronidāzi (rHuPH20). Tās lokālā un pārejošā iedarbība zemādas audu ekstracelulārajā matricā noārda hialuronānu (HA) – dabisku glikoaminoglikānu, kas ir sastopams visā organismā. Noārdīšanās notiek, šķeļoties saitei starp divām HA veidojošajām cukuru molekulām – N‑acetilglikozamīnu un glikuronskābi.

Darbības mehānisms

Amivantamabs ir maz fukozes saturoša pilnībā cilvēka EGFR un MET dubultspecifiska antiviela uz IgG1 bāzes, kura regulē imūno šūnu darbību, kas mērķtiecīgi ietekmē audzējus ar aktivizējošām EGFR mutācijām, piemēram, 19. eksona delēcijām, 21. eksona L858R substitūciju un 20. eksona insercijas mutācijām. Amivantamabs saistās ar EGFR un MET ekstracelulārajām daļām.

Amivantamabs bloķē ligandu piesaistīšanos un pastiprina EGFR un MET noārdīšanos, tā izjaucot EGFR un MET signālfunkciju un kavējot audzēja augšanu un progresēšanu. EGFR un MET klātbūtne uz audzēja šūnu virsmas arī ļauj imūnsistēmas efektoršūnām, piemēram, dabiskajām galētājšūnām un makrofāgiem mērķtiecīgas iedarbības rezultātā ar attiecīgi no antivielām atkarīgas citotoksicitātes (ADCC) un trogocitozes mehānismu starpniecību sagraut audzēja šūnas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc pirmās pilnās Rybrevant subkutāni lietojamās zāļu formas ievadīšanas būtiski samazinājās EGFR un MET koncentrācija serumā, un šāda samazināta koncentrācija visa pētījuma garumā saglabājās pēc visu pētīto devu lietošanas.

*Albumīns*

Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas MET inhibējošā farmakodinamiskā iedarbība, parasti pirmo astoņu nedēļu laikā serumā pazemināja albumīna koncentrāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu), bet pēc tam atlikušajā amivantamaba terapijas laikā albumīnu koncentrācija stabilizējās.

Klīniskā pieredze par Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas lietošanu

Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas efektivitāti pacientiem, kam bija lokāli progresējošs vai metastātisks NSŠPV ar EGFR mutācijām, pamato vismaz līdzvērtīga FK iedarbība salīdzinājumā ar intravenozi ievadāmo amivantamabu, kura novērota vismaz līdzvērtības pētījumā PALOMA‑3 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pētījumā ir novērota vismaz līdzvērtīga subkutāni ievadāmās un intravenozi ievadāmās zāļu formas efektivitāte pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV ar EGFR mutācijām, kuru slimība bija progresējusi pēc ārstēšanas, izmantojot osimertinibu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, vai šādas ārstēšanas laikā.

Klīniskā pieredze par Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu formas lietošanu

*Iepriekš neārstēts NSŠPV ar EGFR 19. eksona delēcijām vai ar 21. eksona L858R substitūcijas mutācijām (pētījuma MARIPOSA rezultāti)*

Pētījums NSC3003 (MARIPOSA) bija randomizēts, nemaskēts, ar aktīvām zālēm kontrolēts 3. fāzes daudzcentru pētījums, lai vērtētu Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombinācijas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar osimertiniba monoterapiju pirmās izvēles terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV ar EGFR mutācijām, pret kuru nepalīdz izārstējoša terapija. Pacientu izlasēs bija jābūt vietējā laboratorijā notikušas testēšanas laikā atklātai vienai no divām parastajām EGFR mutācijām (19. eksona delēcijai vai 21. eksona L858R substitūcijas mutācijai). Visu pacientu audzēju audu (94 %) un/vai plazmas (6 %) paraugi vietējā laboratorijā tika testēti, lai noteiktu EGFR 19. eksona delēcijas un/vai 21. eksona L858R substitūciju mutācijas statusu, 65 % pacientu testēšanai izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju un 35 % pacientu testēšanai izmantojot nākamās paaudzes sekvencēšanas (NGS) metodi.

Pavisam 1074 pacienti attiecībā 2:1:1 tika randomizēti kombinētas Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu formas un lazertiniba terapijas, osimertiniba monoterapijas vai lazertiniba monoterapijas saņemšanai līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Rybrevant intravenozi ievadāmās forma četras nedēļas pēc kārtas vienreiz nedēļā un pēc tam, sākot no 5. nedēļas, ik pēc divām nedēļām intravenozi tika ievadīts 1050 mg (pacientiem ar ķermeņa masu < 80 kg) vai 1400 mg (pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 80 kg). Lazertinibs tika lietots perorāli 240 mg vienreiz dienā. Osimertinibs tika lietots iekšķīgi 80 mg vienreiz dienā. Randomizēšana tika stratificēta pēc EGFR mutācijas tipa (19. eksona delēcijas vai 21 eksona L858R), rases (aziāti vai neaziāti) un metastāzēm galvas smadzenēs anamnēzē (ir vai nav).

Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības īpašības dažādās terapijas grupās bija līdzsvarotas. Pacientu vecuma mediāna bija 63 gadi (diapazons 25–88 gadi), 45 % pacientu bija ≥ 65 gadus veci, 62 % pacientu bija sievietes, 59 % pacientu bija aziāti, un 38 % pacientu bija baltādaini. Dalībnieku funkcionālo spēju sākotnējais novērtējums pēc Austrumu Onkoloģiskās sadarbības grupas (ECOG) klasifikācijas bija 0 (34 % pacientu) vai 1 (66 % pacientu), 69 % pacientu nekad nebija smēķējuši, 41 % pacientu anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs, un 90 % pacientu pirmreizējās diagnozes noteikšanas laikā vēzis bija 4. stadijā. Vērtējot pēc EGFR mutācijas statusa, 60 % pacientu bija 19. eksona delēcijas, un 40 % pacientu bija 21. eksona L858R substitūcijas mutācijas.

Saskaņā ar BICR novērtējumu tika novērots, ka Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombinācijas lietošana statistiski nozīmīgi uzlaboja dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS).

Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija aptuveni 31 mēnesis, atjauninātā OS RA bija 0,77 (95 % TI 0,61–0,96; p = 0,0185). Salīdzinājumā ar divpusējo statistiskās nozīmības līmeni 0,00001 tā nebija statistiski nozīmīga.

|  |
| --- |
| **6. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu** **formas un lazertiniba kombinācija****(N = 429)** | **Osimertinibs****(N = 429)** |
| **Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)a** |
| Gadījumu skaits | 192 (45 %)  | 252 (59%) |
| Mediāna, mēneši (95 % TI) | 23,7 (19,1, 27,7) | 16,6 (14,8, 18,5) |
| Riska attiecība (95 % TI); p vērtība | 0,70 (0,58–0,85); p = 0,0002 |
| **Kopējā dzīvildze (OS)** |
| Gadījumu skaits | 142 (33 %) | 177 (41 %) |
| Mediāna, mēneši (95% TI) | NA (NA–NA) | 37,3 (32,5–NA) |
| Riska attiecība (95 % TI); p vērtībab  | 0,77 (0,61–0,96); p = 0,0185 |
| **Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR)a, c**  |
| ORR % (95 % TI) | 80 % (76–84 %) | 77 % (72–81 %) |
| **Atbildes reakcijas ilgums (DOR)a, c** |
| Mediāna (95 % TI), mēneši | 25,8 (20,3–33,9) | 18,1 (14,8–20,1) |
| BICR – maskēti neatkarīgi centrālā novērtējuma rezultāti (*blinded independent central review*); TI – ticamības intervāls; NA – nav aprēķināms.PFS raksturojušie rezultāti saskaņā ar 2023. gada 11. augustā apkopotajiem datiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 22,0 mēneši. OS, ORR un DOR raksturojušie rezultāti saskaņā ar 2024. gada 13. maijā apkopotajiem datiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 31,3 mēneši.a BICR saskaņā ar RECIST 1.1. versiju.b p vērtība ir salīdzināta ar divpusēju nozīmības līmeni 0,00001. Tas nozīmē, ka saskaņā ar pēdējās starpposma analīzes rezultātiem OS raksturojošie rezultāti nav bijuši statistiski nozīmīgi.c Pamatojoties uz rezultātiem par apstiprinātajiem reaģējušajiem pacientiem. |

**1. attēls. PFS Kaplana‑Meijera līkne iepriekš neārstētiem NSŠPV pacientiem atkarībā no BICR novērtējuma**



**2. attēls. OS Kaplana‑Meijera līkne iepriekš neārstētiem NSŠPV pacientiem**



Pētījumā MARIPOSA definētie mērķa kritēriji bija analīzes rezultāti par intrakraniālo bojājumu ORR un DOR saskaņā ar BICR novērtējumu. Pacientu apakšgrupā, kuriem pētījuma sākumā bija intrakraniāli bojājumi, pēc Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu formas un lazertiniba kombinācijas lietošanas intrakraniālo bojājumu ORR bija līdzīga tai, ko izraisīja kontroles zāles. Saskaņā ar protokolu pētījumā MARIPOSA visi pacienti tika pakļauti galvas smadzeņu sērijveida MRA intrakraniālo bojājumu atbildes reakcijas un tās ilguma vērtēšanai. Rezultāti ir apkopoti 7. tabulā.

|  |
| --- |
| **7. tabula. Intrakraniālo bojājumu ORR un DOR saskaņā ar BICR novērtējumu pētāmajām personām ar intrakraniāliem bojājumiem pētījuma MARIPOSA sākumā** |
|  | **Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu** **formas un lazertiniba kombinācija****(N = 180)** | **Osimertinibs****(N = 186)** |
| **Intrakraniālo audzēju atbildes reakcijas novērtējums** |
| Intrakraniālo bojājumu ORR (CR + PR), % (95 % TI) | 77 %(70–83 %) | 77 %(70–82 %) |
| Pilnīga atbildes reakcija  | 63 % | 59 % |
| **Intrakraniālo bojājumu DOR** |
| Reaģējošo pacientu skaits | 139 | 144 |
| Mediāna, mēneši (95% TI) | NA (21,4–NA) | 24,4 (22,1–31,2) |
| TI – ticamības intervālsNA – nav aprēķināmsIntrakraniālo bojājumu ORR un DOR raksturojošie rezultāti saskaņā ar 2024. gada 13. maijā apkopotajiem datiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 31,3 mēneši. |

*Iepriekš ārstēts nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV) ar 20. eksona insercijas mutācijām (pētījuma CHRYSALIS rezultāti)*

CHRYSALIS ir daudzcentru, atklāts, vairāku kohortu pētījums, kas veikts, lai novērtētu Rybrevant intravenozi ievadāmās zāļu formas drošumu un efektivitāti pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV. Tika vērtēta efektivitāte 114 pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV ar EGFR 20. eksona insercijas mutācijām, kuru slimība bija progresējusi laikā, kad tika izmantota ķīmijterapija ar platīnu saturošām zālēm vai pēc tās pabeigšanas, un šo pacientu novērošanas mediāna bija 12,5 mēneši. EGFR 20. eksona insercijas mutācijas audzēja audu (93%) un/vai plazmas (10%) paraugos visiem pacientiem noteica vietēji, izmantojot nākamās paaudzes sekvencēšanu 46 % pacientu, un/vai polimerāzes ķēdes reakciju 41 % pacientu; un 4 % pacientu informācija par testa metodēm nav norādīta. Pētījumā netika uzņemti pacienti ar neārstētām metastāzēm galvas smadzenēs un pacienti, kuru anamnēzē bija IPS, kuras ārstēšanai bija nepieciešama ilgstoša steroīdu vai arī citu imūnsupresīvu līdzekļu terapija pēdējo divu gadu laikā. Rybrevant intravenozi ievadāmā zāļu forma tika ievadīta intravenozi pa 1050 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 80 kg vai pa 1400 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 80 kg. Tas notika reizi nedēļā pirmās 4 nedēļas, bet, sākot ar 5. nedēļu, ik pēc divām nedēļām – vai nu līdz klīniskā ieguvuma zudumam, vai nepieņemamai toksicitātei. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate*; *ORR*), definēts kā pilnīga atbildes reakcija (*complete response*; *CR*) un daļēja atbildes reakcija (*partial response*; PR) pētnieka vērtējumā, balstoties uz RECIST v1.1. Papildus tam primāro mērķa kritēriju vērtēja arī maskēšanai pakļautā neatkarīgā centrālajā vērtēšanā (*blinded independent central review*; *BICR*). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*; *DOR*).

Pacientu vecuma mediāna bija 62 gadi (36–84 gadi), 41 % pacientu bija ≥ 65 gadus veci, 61 % bija sievietes, 52 % bija aziāti un 37 % bija baltādaini. Jau saņemto terapijas līniju skaita mediāna bija 2 (1–7 terapijas izvēles). Pētījuma sākumā 29 % pacientu funkcionēšanas novērtējums pēc Austrumu Onkoloģiskās sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*; *ECOG*) klasifikācijas bija 0 un 70 % pacientu funkcionēšanas novērtējums bija 1; 57 % pacientu nekad nebija smēķējuši; 100 % pacientu bija vēzis 4. stadijā; 25 % pacientu jau bija ārstētas metastāzes galvas smadzenēs. 20. eksona insercijas tika novērotas astoņos dažādos fragmentos, un tās visbiežāk tika novērotas A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) un N771 (11 %) atlikumā.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 8. tabulā.

|  |
| --- |
| **8. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā CHRYSALIS**  |
|  | **Pētnieka vērtējums****(N = 114)** |
| **Kopējais atbildes reakcijas rādītājsa,b** (95 % TI) | 37 % (28 %; 46 %) |
| Pilnīga atbildes reakcija | 0 % |
| Daļēja atbildes reakcija | 37 % |
| **Atbildes reakcijas ilgums** |
| Mediānac (95% TI), mēneši | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Pacienti ar DOR ≥ 6 mēneši | 64 % |
| TI = ticamības intervālsa Apstiprināta atbildes reakcijab ORR un DOR novērtējums no pētnieka viedokļa neatšķīrās no BICR paziņotā novērtējuma. ORR saskaņā ar BICR novērtējumu bija 43 % (34, 53 %), un CR un PR sastopamība bija attiecīgi 3 un 40 %. DOR mediāna saskaņā ar BICR novērtējumu bija 10,8 mēneši (95 % TI: 6,9, 15,0), un to pacientu daļa, kuriem DOR bija ≥ 6 mēneši, saskaņā ar BICR novērtējumu bija 55 %.c Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana‑Meijera metodes. |

Pētītajos mutāciju apakštipos tika novērota pretaudzēju aktivitāte.

Imūngenitāte

Pēc ārstēšanas ar Rybrevant subkutāno zāļu formu antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies; ADA*) tika atklātas retāk. ADA ietekme uz farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu netika novērota. No 389 dalībniekiem, kuri Rybrevant subkutāni ievadāmo zāļu formu bija saņēmuši monoterapijas veidā vai kā kombinētas terapijas daļu, 37 dalībnieki (10 %) izrādījās pozitīvi attiecībā uz zāļu lietošanas izraisītu rHuPH20 antivielu klātbūtni. Šiem pētījuma dalībniekiem novērotā imūngenitāte pret rHuPH20 nebija ietekmējusi amivantamaba farmakokinētiku viņu organismā.

Gados vecāki pacienti

Šo zāļu lietošanas efektivitāte ≥ 65 gadus veciem un < 65 gadus veciem pacientiem kopumā neatšķiras.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Rybrevant pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās, ārstējot NSŠPV (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Populācijā vērtējot FK, pamatojoties uz aprēķinātajiem individuālajiem amivantamaba FK rādītājiem pētījuma dalībniekiem, kuriem zāles tika ievadītas subkutāni, pēc šādas ievadīšanas amivantamaba biopieejamības ģeometriski vidējais (%CV) ir 66,6 % (14,9 %), un laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai ir trīs dienas.

Ja grafiks paredz zāļu subkutānu ievadīšanu ik pēc divām nedēļām, amivantamaba ģeometriski vidējā (%CV) visaugstākā minimālā līdzsvara koncentrācija (*Ctrough)* pēc ceturtās iknedēļas devas bija 335 µg/ml (32,7 %). No pirmās devas ievadīšanas līdz 2. cikla 1. dienai vidējais AUC1 ned. bija palielinājies 3,5 reizes. Visaugstākā minimālā līdzsvara koncentrācija pēc amivantamaba subkutānas ievadīšanas monoterapijas veidā un kombinācijā ar lazertinibu parasti tiek novērota vienu nedēļu pēc iknedēļas devas ievadīšanas (2. cikla 1. dienā). Amivantamaba līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta aptuveni 13. nedēļā. Amivantamaba ģeometriski vidējā (%CV) minimālā līdzsvara koncentrācija 4. cikla 1. dienā bija 206 µg/ml (39,1 %).

9. tabulā ir parādīta novērotā ģeometriski vidējā (%CV) visaugstākā minimālā līdzsvara koncentrācija (2. cikla 1. dienā, Ctrough), un 2. cikla laukums zem koncentrācijas un laika attiecības līknes (AUC1–15 dienā) pēc ieteicamās amivantamaba devas subkutānas vai intravenozas ievadīšanas pacientiem ar NSŠPV. Šie FK mērķa kritēriji tika izmantoti, pierādot līdzvērtību (*non-inferiority)*, kas pamato intravenozas un subkutānas ievadīšanas savstarpējo aizvietojamību.

|  |
| --- |
| **9. tabula. Amivantamaba farmakokinētikas rādītāju kopsavilkums NSŠPV pacientu serumā pētījumā PALOMA-3** |
| **Rādītājs** | **Rybrevant subkutāni ievadāmā zāļu forma****1600 mg****(2240 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 80 kg)** | **Rybrevant intravenozi ievadāmā zāļu forma****1050 mg****(1400 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 80 kg)** |
| **Ģeometriski vidējais (%CV)** |
| Ctrough 2. cikla 1. dienā (µg/ml) | 335 (32,7 %) | 293 (31,7 %) |
| AUC(1–15 dienā) (µg/ml) | 135861 (30,7 %) | 131704 (24,0 %) |

Izkliede

Vērtējot FK populācijā un pamatojoties uz aprēķinātajiem individuālajiem amivantamaba FK rādītājiem pētījuma dalībniekiem, kuriem zāles tika ievadītas subkutāni, šādi ievadīta amivantamaba ģeometriski vidējais (%CV) izkliedes tilpums ir 5,69 l (23,8 %).

Eliminācija

Vērtējot FK populācijā un pamatojoties uz aprēķinātajiem individuālajiem amivantamaba FK rādītājiem pētījuma dalībniekiem, kuriem zāles tika ievadītas subkutāni, aprēķinātais ģeometriski vidējais (%CV) lineārais klīrenss (CL) un ar to saistītais eliminācijas terminālais pusperiods ir attiecīgi 0,224 l dienā un 18,8 dienas (34,3 %).

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki pacienti*

Klīniski nozīmīgas no vecuma atkarīgas amivantamaba farmakokinētikas atšķirības 21–88 gadus veciem pacientiem netika novērotas.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss [CrCl] no ≥ 60 līdz < 90 ml/min), vidēji smagiem (CrCl no ≥ 29 līdz < 60 ml/min) vai smagiem (CrCl no ≥ 15 līdz < 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem klīniski nozīmīga ietekme uz amivantamaba farmakokinētiku nav novērota. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti (n = 1), tomēr nav datu, kas liecina par nepieciešamību šādiem pacientiem pielāgot devu. Tas, kā amivantamaba farmakokinētiku ietekmē nieru slimība terminālā stadijā (CrCl < 15 ml/min), nav zināms.

*Aknu darbības traucējumi*

Ir maz ticams, ka aknu darbības izmaiņas varētu jebkādā veidā ietekmēt amivantamaba elimināciju, jo vielas uz IgG1 bāzes, piemēram, amivantamabs, nemetabolizējas ar aknu mehānismu starpniecību.

Klīniski nozīmīga vieglu aknu darbības traucējumu (kad kopējā bilirubīna līmenis ir ≤ NAR un AsAT līmenis > NAR vai kopējā bilirubīna līmenis ir > NAR, bet ≤ 1,5 x NAR) vai vidēji smagu (kopējā bilirubīna līmenis no ≥ 1,5 līdz ≤ 3 x NAR un AsAT līmenis ir jebkāds) aknu darbības traucējumu ietekme uz amivantamaba farmakokinētiku nav novērota. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (n = 1), tomēr nav datu, kas liecina par nepieciešamību šādiem pacientiem pielāgot devu. Smagu aknu darbības traucējumu (kopējā bilirubīna līmenis > 3 x NAR) ietekme uz amivantamaba farmakokinētiku nav zināma.

*Pediatriskā populācija*

Amivantamaba FK pediatrisku pacientu organismā nav pētīta.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Amivantamaba iespējamā kancerogenitāte ar dzīvniekiem nav vērtēta. Kopumā parastie genotoksicitātes un kancerogenitātes pētījumi bioloģiskajām zālēm nav piemērojami, jo lielmolekulārās olbaltumvielas nespēj difundēt šūnās un mijiedarboties ar DNS vai hromosomām.

Reproduktīvā toksikoloģija

Pētījumi ar dzīvniekiem par iedarbību uz vairošanos un augļa attīstību nav veikti; tomēr, balstoties uz darbības mehānismu, amivantamabs var kaitēt auglim vai izraisīt attīstības traucējumus. Publikācijās ziņots, ka embrija/augļa vai mātītes EGFR signālu ceļa vājināšanās, likvidācijas vai pārtraukuma gadījumā iespējams nenotiks implantēšanās, dažādos gestācijas posmos tiks zaudēts embrijs/auglis (ietekmes uz placentas attīstību dēļ), bet izdzīvojušiem augļiem radīsies vairāku orgānu attīstības traucējumi vai augļi priekšlaicīgi ies bojā. Līdzīgi MET vai tā liganda hepatocītu augšanas faktora (*hematopoietic growth factor*; *HGF*) bloķēšanas rezultāts bija bojāeja embrionālās attīstības periodā smagu placentas attīstības defektu dēļ, un augļiem bija dažādu orgānu muskuļu attīstības defekti. Zināms, ka cilvēka IgG1 šķērso placentu, tādēļ amivantamabs no mātes var tikt nodots attīstībā esošajam auglim.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20)

Dinātrija etilēndiamīntetraacetāta (EDTA) dihidrāts

Ledus etiķskābe

L‑metionīns

Polisorbāts 80 (E433)

Nātrija acetāta trihidrāts

Saharoze

Ūdens injekcijām

**6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

2 gadi.

Sagatavota šļirce

Pierādīts, ka šķīdums pēc atšķaidīšanas ir ķīmiski un fiziski stabils ne ilgāk kā 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā un pēc tam ne ilgāk kā 24 stundas 15 °C–30 °C temperatūrā. No mikrobioloģijas viedokļa atšķaidītais šķīdums jāizlieto nekavējoties, ja vien devas sagatavošanas metode neizslēdz mikrobioloģiska piesārņojuma risku. Ja šķīdums netiek izlietots uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C temperatūrā).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc šļirces sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

10 ml šķīduma 1. tipa stikla flakonos ar elastomēra aizbāzni un alumīnija plombējumu, kam ir noņemams vāciņš. Flakonā ir 1600 mg amivantamaba. Iepakojumā 1 flakons.

14 ml šķīduma 1. tipa stikla flakonos ar elastomēra aizbāzni un alumīnija plombējumu, kam ir noņemams vāciņš. Flakonā ir 2240 mg amivantamaba. Iepakojumā 1 flakons.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas šķīdums ir tikai vienreizlietojams un gatavs lietošanai.

Šķīdums injekcijām aseptiski jāsagatavo tālāk aprakstītajā veidā.

Sagatavošana

* Pamatojoties uz pacienta ķermeņa sākotnējo masu, nosakiet nepieciešamo devu un Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas flakonu skaitu (skatīt 4.2. apakšpunktu).
* Pacienti ar ķermeņa masu < 80 kg saņem 1600 mg un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 80 kg saņem 2240 mg vienreiz nedēļā 1.–4. nedēļā un pēc tam, sākot no 5. nedēļas, ik pēc divām nedēļām.
* Izņemiet no ledusskapja nepieciešamo skaitu 2 °C–8 °C temperatūrā uzglabāto Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas flakonu.
* Pārbaudiet, vai Rybrevant šķīdums ir bezkrāsains vai iedzeltens. Nelietot šķīdumu, ja tajā ir necaurspīdīgas daļiņas, ja tas ir mainījis krāsu vai ja tajā ir svešķermeņi.
* Rybrevant subkutāni ievadāmajai zāļu formai jāļauj vismaz 15 minūšu laikā sasniegt istabas temperatūru (15 °C–30 °C). Nesildiet Rybrevant subkutāni ievadāmo zāļu formu nekā citādi. Nekratiet.
* Izmantojot pārneses adatu, atbilstoša lieluma šļircē ievelciet no flakoniem injekcijai nepieciešamo Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas tilpumu. Sagatavošanas un ievadīšanas laikā mazāku šļirču izmantošanai ir vajadzīgs mazāks spēks.
* Rybrevant subkutāni ievadāmā zāļu forma ir saderīga ar nerūsējošā tērauda injekciju adatām, polipropilēna un polikarbonāta šļircēm un polietilēna, poliuretāna un polivinilhlorīda subkutāno infūziju sistēmām. Infūzijas sistēmas izskalošanai pēc nepieciešamības var izmantot arī 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu.
* Nomainiet pārneses adatu pret transportēšanai un ievadīšanai nepieciešamajiem piederumiem. Lai ievadīšana būtu vienkāršāka, izmantojiet 21–23 G lieluma adatu.

Sagatavotās šļirces uzglabāšana

Sagatavotās šļirces saturs jāizlieto tūlīt pēc tās sagatavošanas. Ja tūlītēja ievadīšana nav iespējama, sagatavoto šļirci ne ilgāk kā 24 stundas uzglabājiet ledusskapī 2 °C–8 °C temperatūrā un pēc tam ne ilgāk kā 24 stundas 15 °C–30 °C istabas temperatūrā. Ja sagatavotā šļirce ir ilgāk nekā 24 stundas uzglabāta ledusskapī vai ilgāk nekā 24 stundas uzglabāta istabas temperatūrā, tā jāizmet. Ja šķīdums ir uzglabāts ledusskapī, tam pirms ievadīšanas jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Iznīcināšana

Šīs zāles ir tikai vienreizlietojamas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Beļģija

**8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(‑I)**

EU/1/21/1594/002

EU/1/21/1594/003

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 9. decembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 11. septembris.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

**II PIELIKUMS**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU UN ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Janssen Sciences Ireland UC

Barnahely

Ringaskiddy, Co. Cork

Īrija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden,

Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

* **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU UN ZĀĻU LIETOŠANU

* **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

* pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
* ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

RYBREVANT 350 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
*amivantamabum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens 7 ml flakons satur 350 mg amivantamaba (50 mg/ml).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: etilēndiamīntetraetiķskābe (EDTA), L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80, saharoze un ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nekratīt.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Beļģija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1594/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Rybrevant 350 mg sterils koncentrāts

*amivantamabum*

i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

7 ml

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

RYBREVANT 1600 mg šķīdums injekcijām
*amivantamabum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens 10 ml flakons satur 1600 mg amivantamaba (160 mg/ml).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20), EDTA dinātrija sāls dihidrāts, ledus etiķskābe, L-metionīns, polisorbāts 80, nātrija acetāta trihidrāts, saharoze un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

1600 mg/10 ml

1 flakons

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Lietošanai tikai subkutāni.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nekratīt.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Beļģija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1594/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Rybrevant 1600 mg šķīdums injekcijām

*amivantamabum*

Subkutānai lietošanai

s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Lietošanai tikai subkutāni.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1600 mg/10 ml

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rybrevant 2240 mg šķīdums injekcijām

*amivantanabum*

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Vienā 14 ml flakonā ir 2240 mg amivantamaba (160 mg/ml).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20), EDTA dinātrija sāls dihidrāts, ledus etiķskābe, L‑metionīns, polisorbāts 80, nātrija acetāta trihidrāts, saharoze un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

2240 mg/14 ml

1 flakons

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Tikai subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nekratiet.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Beļģija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/21/1594/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Rybrevant 2240 mg šķīdums injekcijām

*amivantanabum*

Subkutānai lietošanai

s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Lietošanai tikai subkutāni.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

2240 mg/14 ml

**6. CITA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Rybrevant 350 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai**

*amivantamabum*

Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

* Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
* Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
* Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Rybrevant un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina, pirms tiks ievadīts Rybrevant

3. Kā tiek ievadīts Rybrevant

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Rybrevant

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Rybrevant un kādam nolūkam to lieto**

**Kas ir Rybrevant**

Rybrevant ir pretvēža zāles. Tas satur aktīvo vielu amivantamabu – antivielu (noteikta veida olbaltumvielu), kas izstrādāta, lai organismā atklātu un iznīcinātu specifiskas mērķstruktūras.

**Kādam nolūkam lieto Rybrevant**

Rybrevant lieto pieaugušajiem, kuriem ir plaušu vēža forma, kas tiek saukta par nesīkšūnu plaušu vēzi. Tas tiek lietots, kad vēzis ir izplatījies citās Jūsu ķermeņa daļās, un tā gēnā ar nosaukumu “EGFR” ir notikušas zināmas izmaiņas.

Rybrevant Jums var tikt parakstīts:

* kā pirmās zāles, ko kombinācijā ar lazertinibu saņemsiet vēža ārstēšanai,
* kombinācijā ar ķīmijterapiju pēc nesekmīgas iepriekšējas ārstēšanas, tai skaitā ar EGFR tirozīnkināzes inhibitoru (TKI),
* kā pirmās zāles, ko kombinācijā ar ķīmijterapiju saņemsit vēža ārstēšanai, vai
* ja ķīmijterapija uz vēzi vairs neiedarbojas.

**Rybrevant iedarbība**

Rybrevant aktīvā viela amivantamabs iedarbojas uz divām olbaltumvielām uz vēža šūnu virsmām:

* epidermas augšanas faktora receptoriem (EGFR) un
* mezenhīmas-epitēlija pārejas faktoru (MET).

Šīs zāles iedarbojas, saistoties ar šīm olbaltumvielām. Tas var palīdzēt palēnināt vai apturēt plaušu vēža augšanu, kā arī palīdzēt samazināt audzēja izmēru.

Rybrevant var lietot kopā ar citām pretvēža zālēm. Ir svarīgi izlasīt arī šo citu zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, uzdodiet tos ārstam.

**2. Kas Jums jāzina, pirms tiks ievadīts Rybrevant**

**Nelietojiet Rybrevant šādos gadījumos:**

* ja Jums ir alerģija pret amivantamabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Nelietojiet šīs zāles, ja iepriekšminētais attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rybrevant ievadīšanas informējiet savu ārstu vai medmāsu, ja:

* Jums ir bijis plaušu iekaisums (stāvoklis, ko sauc par intersticiālu plaušu slimību vai pneimonītu).

**Nekavējoties informējiet savu ārstu vai medmāsu, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums rodas kāda no turpmāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām (sīkāku informāciju skatīt 4. punktā).**

* Jebkāda blakusparādība laikā, kad šīs zāles tiek ievadītas vēnā.
* Pēkšņi elpošanas traucējumi, klepus vai drudzis, kas var liecināt par plaušu iekaisumu. Šāds stāvoklis var apdraudēt dzīvību, tādēļ veselības aprūpes speciālisti Jūs kontrolēs attiecībā uz iespējamiem simptomiem.
* Kad šīs zāles tiek lietotas kopā ar citām zālēm, ko sauc par lazertinibu, ir iespējamas dzīvībai bīstamas blakusparādības, ko izraisa trombu rašanās vēnās. Ārsts Jums parakstīs arī citas zāles, lai ārstēšanas laikā palīdzētu nepieļaut trombu rašanos, un viņš Jūs kontrolēs attiecībā uz iespējamiem simptomiem.
* Ādas bojājumi. Lai šo zāļu lietošanas laikā mazinātu ādas bojājumu risku, sargieties no saules stariem, valkājiet aizsargājošu apģērbu, izmantojiet saules aizsarglīdzekļus un regulāri lietojiet ādu un nagus mitrinošus līdzekļus. Tas būs jāturpina arī divus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ja ārstējoties Jums radīsies ādas reakcijas, ārsts Jums var ieteikt sākt lietot zāles ādas problēmu profilaksei, Jūs ārstēt ar zālēm vai nosūtīt pie ādas slimību speciālista (dermatologa).
* Acu bojājumi. Ja Jums ir redzes traucējumi vai sāpes acīs, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai medmāsu. Ja lietojat kontaktlēcas un Jums rodas kādi jauni ar acīm saistīti simptomi, nekavējoties pārtrauciet lietot kontaktlēcas un sazinieties ar savu ārstu.

**Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam ievadīt Rybrevant nav atļauts, jo nav zināms, vai šīs vecuma grupas pacientiem šo zāļu lietošana ir droša un efektīva.

**Citas zāles un Rybrevant**

Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm un augu izcelsmes ārstniecības līdzekļiem.

**Kontracepcija**

* Ja Jums var iestāties grūtniecība, Rybrevant terapijas laikā un trīs mēnešus pēc tās pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

**Grūtniecība**

* Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas informējiet par to savu ārstu vai medmāsu.
* Iespējams, ka šīs zāles var kaitēt Jūsu vēl nepiedzimušajam bērnam. Ja ārstēšanas laikā ar šīm zālēm Jums iestājas grūtniecība, par to nekavējoties jāinformē ārsts vai medmāsa. Jums kopā ar ārstu jālemj, vai šo zāļu radītais ieguvums atsver risku Jūsu vēl nepiedzimušajam bērnam.

**Barošana ar krūti**

Nav zināms, vai Rybrevant aktīvā viela izdalās mātes pienā. Pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar savu ārstu. Jums kopā ar ārstu jālemj, vai šo zāļu radītais ieguvums atsver risku Jūsu bērnam.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja pēc Rybrevant ievadīšanas Jums ir noguruma vai reiboņa sajūta, vai arī Jūsu acis ir iekaisušas, vai Jums ir traucēta redze, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

**Rybrevant satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Tomēr pirms tam, kad Jums tiks ievadīts Rybrevant, tas var tikt atšķaidīts ar nātriju saturošu šķīdumu. Ja Jums ir noteikta diēta ar mazu sāls saturu, konsultējieties ar savu ārstu.

**Rybrevant satur polisorbātu**

Šīs zāles satur 0,6 mg polisorbāta 80 katrā ml, kas ir līdzvērtīgi 4,2 mg/7 ml flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

**3. Kā tiek ievadīts RYBREVANT**

**Cik daudz zāļu tiks ievadīts**

Ārsts noteiks Jums piemērotu Rybrevant devu. Šo zāļu deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas ārstēšanas sākumā. Atkarībā no ārsta nozīmētās ārstēšanas, Jūs Rybrevant saņemsiet ik pēc divām vai trim nedēļām.

Ieteicamā Rybrevant deva ik pēc divām nedēļām ir

* 1050 mg, ja sverat mazāk par 80 kg,
* 1400 mg, ja sverat vismaz 80 kg.

Ieteicamā Rybrevant deva ik pēc trim nedēļām

* ja sverat mazāk par 80 kg, pirmās četras devas ir 1400 mg un nākamās devas ir 1750 mg,
* ja sverat vismaz 80 kg, pirmās četras devas ir 1750 mg un nākamās devas ir 2100 mg.

**Kā šīs zāles tiek ievadītas**

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Tas tiks ievadīts pilienveidā vēnā (intravenozā infūzijā) vairāku stundu laikā.

Rybrevant tiek ievadīts:

* vienu reizi nedēļā pirmajās 4 nedēļās
* pēc tam, sākot ar 5. nedēļu, reizi divās nedēļās vai reizi trijās nedēļās, sākot no 7. nedēļas, tik ilgi, kamēr ārstēšana Jums rada ieguvumu.

Pirmajā nedēļā ārsts Rybrevant devu Jums ievadīs, to sadalot divām dienām.

**Zāles, kas tiek lietotas Rybrevant terapijas laikā**

Pirms katras Rybrevant infūzijas Jūs saņemsit zāles, kas palīdzēs mazināt ar infūziju saistīto reakciju iespējamību. Tās var būt:

* zāles pret alerģiskām reakcijām (prethistamīna līdzekļi),
* pretiekaisuma līdzekļi (kortikosteroīdi),
* pretdrudža līdzekļi (piemēram, paracetamols).

Atkarībā no iespējamiem simptomiem Jūs varat saņemt arī papildu zāles.

**Ja Jums ir ievadīts vairāk Rybrevant nekā noteikts**

Šīs zāles ievadīs Jūsu ārsts vai medmāsa. Maz ticamā gadījumā, kad Jums būs ievadīts pārāk daudz zāļu (ir notikusi pārdozēšana), ārsts Jūs pārbaudīs attiecībā uz blakusparādībām.

**Ja esat aizmirsis par vizīti pie ārsta Rybrevant saņemšanai**

Ir ļoti būtiski ierasties uz visām vizītēm. Ja esat izlaidis vizīti, pēc iespējas drīzāk vienojieties par nākamo vizīti.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nopietnās blakusparādības**

Nekavējoties informējiet savu ārstu vai medmāsu, ja novērojat kādu no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

* pazīmes, kas liecina par reakciju pret Rybrevant infūziju – piemēram, drebuļi, elpas trūkuma sajūta, slikta dūša, pietvīkums, diskomforta sajūta krūškurvī un vemšana zāļu ievadīšanas laikā. Šīs parādības ir īpaši iespējamas, ievadot pirmo devu. Ārsts Jums var nozīmēt citas zāles, vai arī infūzija var būt jāpalēnina vai jāpārtrauc;
* kad šīs zāles tiek lietotas kopā ar citām zālēm, kas tiek sauktas par lazertinibu, var rasties asiņu recekļi vēnās, īpaši plaušu vai kāju vēnās. Iespējamie simptomi ir asas sāpes krūtīs, elpas trūkums, ātra elpošana, sāpes kājā un roku vai kāju tūska;
* ādas bojājumi – piemēram, izsitumi (tajā skaitā akne), ādas infekcija ap nagiem, sausa āda, nieze, sāpes un apsārtums. Ja ādas vai nagu bojājumi pastiprinās, informējiet par to savu ārstu.

**Bieži** (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

* acu bojājumi – piemēram, acu sausums, plakstiņu pietūkums, acu nieze, redzes traucējumi, skropstu augšana;
* plaušu iekaisuma pazīmes – piemēram, pēkšņa apgrūtināta elpošana, klepus vai drudzis. Šīs parādības var izraisīt neatgriezenisku bojājumu (intersticiālu plaušu slimību). Ja Jums radīsies šāda blakusparādība, ārsts, iespējams, vēlēsies pārtraukt Rybrevant lietošanu.

**Retāk** (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

* radzenes (acs priekšējās daļas) iekaisums;
* acs iekšējās daļas iekaisums, kas var ietekmēt redzi;
* dzīvībai bīstami lielas ķermeņa daļas ādas izsitumi ar pūslīšiem un ādas lobīšanās (toksiska epidermas nekrolīze).

Klīnisko pētījumu laikā pēc Rybrevant un lazertiniba kombinācijas lietošanas ir ziņots par tālāk minētajām blakusparādībām.

**Citas blakusparādības**

Ja Jums ir kāda no tālāk minētajām blakusparādībām, informējiet par to savu ārstu.

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

* nagu bojājumi;
* zems olbaltumvielas “albumīna” līmenis asinīs;
* organisma uzkrātā šķidruma izraisīta tūska;
* čūlas mutē;
* paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs;
* nervu bojājumi, kas var izraisīt tirpšanu, nejutīgumu, sāpes un/vai sāpju sajūtas zudumu;
* ļoti izteikta noguruma sajūta;
* aizcietējums;
* caureja;
* samazināta ēstgriba;
* zems kalcija līmenis asinīs;
* slikta dūša;
* muskuļu spazmas;
* zems kālija līmenis asinīs;
* reibonis;
* muskuļu sāpes;
* vemšana;
* drudzis;
* sāpes vēderā.

**Bieži** (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

* hemoroīdi;
* apsārtums, pietūkums, ādas lobīšanās vai jutīgums, galvenokārt uz plaukstām un pēdām (palmāri plantārs eritrodizestēzijas sindroms);
* zems magnija līmenis asinīs;
* niezoši izsitumi (nātrene).

Klīniskajos pētījumos, lietojot Rybrevant vienu pašu, ir ziņots par tālāk minētajām blakusparādībām:

**Citas blakusparādības**

Pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām:

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

* zems olbaltumvielas albumīna līmenis asinīs;
* tūska, ko izraisa šķidruma uzkrāšanās organismā;
* ļoti izteikta noguruma sajūta;
* čūlas mutē;
* aizcietējumi vai caureja;
* samazināta ēstgriba;
* paaugstināts aknu enzīma alanīnaminotransferāzes līmenis asinīs, kas var norādīt uz aknu darbības traucējumiem;
* paaugstināts aknu enzīma aspartātaminotransferāzes līmenis asinīs, kas var norādīt uz aknu darbības traucējumiem;
* reiboņa sajūta;
* paaugstināts enzīma sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs;
* muskuļu sāpes;
* drudzis;
* zems kalcija līmenis asinīs.

**Bieži** (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

* sāpes vēderā;
* zems kālija līmenis asinīs;
* zems magnija līmenis asinīs;
* hemoroīdi.

Klīniskajos pētījumos pēc Rybrevant un ķīmijterapijas kombinācijas izmantošanas ir ziņots par tālākminētajām blakusparādībām:

**Citas blakusparādības**

Ja Jums ir kāda no tālākminētajām blakusparādībām, informējiet par to ārstu:

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

* mazs balto asins šūnu viena veida skaits (neitropēnija);
* mazs trombocītu (šūnu, kas palīdz asinīm recēt) skaits;
* asins recekļi vēnās;
* ļoti izteikta noguruma sajūta;
* slikta dūša;
* čūlas mutē;
* aizcietējums;
* organisma uzkrātā šķidruma izraisīta tūska;
* samazināta ēstgriba;
* zems olbaltumvielas “albumīna” līmenis asinīs;
* asinīs paaugstināts aknu enzīma alanīnaminotransferāzes līmenis, kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem;
* asinīs paaugstināts aknu enzīma aspartātaminotransferāzes līmenis, kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem;
* vemšana;
* zems kālija līmenis asinīs;
* caureja;
* drudzis;
* zems magnija līmenis asinīs;
* zems kalcija līmenis asinīs.

**Bieži** (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

* paaugstināts enzīma sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs;
* sāpes vēderā;
* reiboņa sajūta;
* hemoroīdi;
* muskuļu sāpes.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Rybrevant**

Rybrevant tiks uzglabāts slimnīcā vai klīnikā.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Ir pierādīts, ka ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 10 stundas 15 °C līdz 25 °C temperatūrā, iekštelpu apgaismojumā. No mikrobioloģijas viedokļa atšķaidītais šķīdums jāizlieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas process neizslēdz mikrobioloģiska piesārņojuma risku. Ja šķīdums netiek izlietots uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Jūsu veselības aprūpes speciālists iznīcinās visas zāles, kas vairs netiek izmantotas. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Rybrevant satur**

* Aktīvā viela ir amivantamabs. Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 50 mg amivantamaba. Vienā 7 ml koncentrāta flakonā ir 350 mg amivantamaba.
* Citas sastāvdaļas ir etilēndiamīntetraetiķskābe (EDTA), L‑histidīns, L‑histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L‑metionīns, polisorbāts 80, saharoze un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu).

**Rybrevant ārējais izskats un iepakojums**

Rybrevant koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir bezkrāsains līdz iedzeltens šķidrums. Rybrevant ir pieejams kartona kastītēs pa vienam stikla flakonam ar 7 ml koncentrāta.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Beļģija

**Ražotājs**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden,

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu.>

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:**

Šīs zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm, izņemot tālākminētās.

Šķīdums intravenozai infūzijai jāpagatavo aseptiski, kā norādīts turpmāk.

Sagatavošana

* Pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu zāļu lietošanas sākumā, nosakiet nepieciešamo devu un nepieciešamo Rybrevant flakonu skaitu. Katrs Rybrevant flakons satur 350 mg amivantamaba.
* Ja zāles tiek ievadītas ik pēc divām nedēļām, pacienti ar ķermeņa masu < 80 kg saņem 1050 mg un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 80 kg saņem 1400 mg vienu reizi nedēļā kopā četras devas, un, sākot no 5. nedēļas, pacienti šādas devas saņem ik pēc divām nedēļām.
* Ja zāles tiek ievadītas ik pēc trim nedēļām, pacienti ar ķermeņa masu < 80 kg saņem 1400 mg vienu reizi nedēļā kopā četras devas un, sākot no 7. nedēļas, ik pēc trim nedēļām 1750 mg, bet pacienti ar ķermeņa masu ≥ 80 kg saņem 1750 mg vienu reizi nedēļā kopā četras devas un, sākot no 7. nedēļas, 2100 mg ik pēc trim nedēļām.
* Pārbaudiet, vai Rybrevant šķīdums ir bezkrāsains līdz iedzeltens. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai ja tajā ir redzamas daļiņas.
* No 250 ml infūzijas maisa atvelciet un iznīciniet 5 % glikozes vai 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpumu, kas atbilst maisa saturam pievienojamam Rybrevant šķīduma tilpumam (no infūzijas maisa jāatvelk un jāiznīcina pa 7 ml atšķaidītāja uz vienu flakonu). Infūzijas maisiem jābūt izgatavotiem no polivinilhlorīda (PVH), polipropilēna (PP), polietilēna (PE) vai poliolefīnu maisījuma (PP + PE).
* No katra nepieciešamā flakona atvelciet pa 7 ml Rybrevant un pievienojiet tos infūzijas maisa saturam. Katrā flakona ir 0,5 ml virspildījuma, lai nodrošinātu pietiekamu ekstrahējamo tilpumu. Infūzijas maisa satura galīgajam tilpumam jābūt 250 ml. Viss flakonos atlikušais šķīdums jāiznīcina.
* Uzmanīgi apgrieziet maisu otrādi, lai sajauktu šķīdumu. Nekratiet.
* Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai tajā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Nelietojiet šķīdumu, ja konstatējāt krāsas izmaiņas vai daļiņas.

Ievadīšana

* Atšķaidītais šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot infūzijas sistēmu, kas aprīkota ar plūsmas regulatoru un integrētu sterilu, apirogēnu un proteīnus vāji piesaistošu poliētersulfona (PES) filtru ar 0,22 vai 0,2 mikrometru porām. Ievadīšanas sistēmām jābūt izgatavotām no poliuretāna (PU), polibutadiēna (PBD), PVH, PP vai PE.
* Pirms katras Rybrevant infūzijas uzsākšanas ar filtru aprīkota ievadīšanas sistēma **obligāti** jāsagatavo (jāizskalo) ar 5 % glikozes šķīdumu vai 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu.
* Nav atļauts Rybrevant pa vienu intravenozās infūzijas sistēmu ievadīt kopā ar citām zālēm.
* Atšķaidītais šķīdums ir jāievada 10 stundu laikā (ieskaitot infūzijas laiku) istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 25 °C) un iekštelpu apgaismojumā.
* Tā kā pirmās devas ievadīšanas laikā bieži ir novērojamas ISR, 1. un 2. nedēļā amivantamabs jāievada perifērā vēnā. Nākamajās nedēļās, kad ISR risks ir mazāks, infūzijām var izmantot centrālai vēnai pievienotu infūzijas sistēmu.

Iznīcināšana

Šīs zāles ir tikai vienreizlietojamas, un neizlietotās zāles, kas nav ievadītas 10 stundu laikā, jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Rybrevant 1600 mg šķīdums injekcijām**

**Rybrevant 2240 mg šķīdums injekcijām**

*amivantamabum*

Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

* Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
* Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
* Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Rybrevant un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina, pirms tiks ievadīts Rybrevant

3. Kā tiek ievadīts Rybrevant

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Rybrevant

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Rybrevant un kādam nolūkam to lieto**

**Kas ir Rybrevant**

Rybrevant ir pretvēža zāles. Tas satur aktīvo vielu amivantamabu – antivielu (noteikta veida olbaltumvielu), kas izstrādāta, lai organismā atklātu un iznīcinātu specifiskas mērķstruktūras.

**Kādam nolūkam lieto Rybrevant**

Rybrevant lieto pieaugušajiem, kuriem ir plaušu vēža forma, kas tiek saukta par nesīkšūnu plaušu vēzi. Tas tiek lietots, kad vēzis ir izplatījies citās Jūsu ķermeņa daļās, un tā gēnā ar nosaukumu “EGFR” ir notikušas zināmas izmaiņas.

Rybrevant Jums var tikt parakstīts:

* kā pirmās zāles, ko kombinācijā ar lazertinibu saņemsiet vēža ārstēšanai, vai
* ja ķīmijterapija uz vēzi vairs neiedarbojas.

**Rybrevant iedarbība**

Rybrevant aktīvā viela amivantamabs iedarbojas uz divām olbaltumvielām uz vēža šūnu virsmām:

* epidermas augšanas faktora receptoriem (EGFR) un
* mezenhīmas-epitēlija pārejas faktoru (MET).

Šīs zāles iedarbojas, saistoties ar šīm olbaltumvielām. Tas var palīdzēt palēnināt vai apturēt plaušu vēža augšanu, kā arī palīdzēt samazināt audzēja izmēru.

Rybrevant var lietot kopā ar citām pretvēža zālēm. Ir svarīgi izlasīt arī šo citu zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, uzdodiet tos ārstam.

**2. Kas Jums jāzina, pirms tiks ievadīts Rybrevant**

**Nelietojiet Rybrevant šādos gadījumos:**

* ja Jums ir alerģija pret amivantamabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Nelietojiet šīs zāles, ja iepriekšminētais attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rybrevant ievadīšanas informējiet savu ārstu vai medmāsu, ja:

* Jums ir bijis plaušu iekaisums (stāvoklis, ko sauc par intersticiālu plaušu slimību vai pneimonītu).

**Nekavējoties informējiet savu ārstu vai medmāsu, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums rodas kāda no turpmāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām (sīkāku informāciju skatīt 4. punktā).**

* Jebkāda blakusparādība laikā, kad šīs zāles tiek injicētas.
* Pēkšņi elpošanas traucējumi, klepus vai drudzis, kas var liecināt par plaušu iekaisumu. Šāds stāvoklis var apdraudēt dzīvību, tādēļ veselības aprūpes speciālisti Jūs kontrolēs attiecībā uz iespējamiem simptomiem.
* Kad šīs zāles tiek lietotas kopā ar citām zālēm, ko sauc par lazertinibu, ir iespējamas dzīvībai bīstamas blakusparādības, ko izraisa trombu rašanās vēnās. Ārsts Jums parakstīs arī citas zāles, lai ārstēšanas laikā palīdzētu nepieļaut trombu rašanos, un viņš Jūs kontrolēs attiecībā uz iespējamiem simptomiem.
* Ādas bojājumi. Lai šo zāļu lietošanas laikā mazinātu ādas bojājumu risku, sargieties no saules stariem, valkājiet aizsargājošu apģērbu, izmantojiet saules aizsarglīdzekļus un regulāri lietojiet ādu un nagus mitrinošus līdzekļus. Tas būs jāturpina arī divus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ja ārstējoties Jums radīsies ādas reakcijas, ārsts Jums var ieteikt sākt lietot zāles ādas problēmu profilaksei, Jūs ārstēt ar zālēm vai nosūtīt pie ādas slimību speciālista (dermatologa).
* Acu bojājumi. Ja Jums ir redzes traucējumi vai sāpes acīs, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai medmāsu. Ja lietojat kontaktlēcas un Jums rodas kādi jauni ar acīm saistīti simptomi, nekavējoties pārtrauciet lietot kontaktlēcas un sazinieties ar savu ārstu.

**Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nedrīkst ievadīt šīs zāles, jo nav zināms, vai šīs vecuma grupas pacientiem šo zāļu lietošana ir droša un efektīva.

**Citas zāles un Rybrevant**

Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

**Kontracepcija**

* Ja Jums var iestāties grūtniecība, Rybrevant terapijas laikā un trīs mēnešus pēc tās pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

**Grūtniecība**

* Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas informējiet par to savu ārstu vai medmāsu.
* Iespējams, ka šīs zāles var kaitēt Jūsu vēl nepiedzimušajam bērnam. Ja ārstēšanas laikā ar šīm zālēm Jums iestājas grūtniecība, par to nekavējoties jāinformē ārsts vai medmāsa. Jums kopā ar ārstu jālemj, vai šo zāļu radītais ieguvums atsver risku Jūsu vēl nepiedzimušajam bērnam.

**Barošana ar krūti**

Nav zināms, vai Rybrevant aktīvā viela izdalās mātes pienā. Pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar savu ārstu. Jums kopā ar ārstu jālemj, vai šo zāļu radītais ieguvums atsver risku Jūsu bērnam.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja pēc Rybrevant ievadīšanas Jums ir noguruma vai reiboņa sajūta, vai arī Jūsu acis ir iekaisušas, vai Jums ir traucēta redze, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

**Rybrevant satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**Rybrevant satur polisorbātu**

Šīs zāles satur 0,6 mg polisorbāta 80 katrā ml, kas ir līdzvērtīgi 6 mg/10 ml flakonā vai 8,4 mg/14 ml flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

**3. Kā tiek ievadīts Rybrevant**

**Cik daudz zāļu tiks ievadīts**

Ārsts noteiks Jums piemērotu Rybrevant devu. Šo zāļu deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas ārstēšanas sākumā.

Ieteicamā Rybrevant deva ir

* 1600 mg, ja sverat mazāk par 80 kg,
* 2240 mg, ja sverat vismaz 80 kg.

**Kā šīs zāles tiek ievadītas**

Ārsts vai medmāsa Rybrevant Jums aptuveni 5 minūšu laikā injicēs zem ādas (ievadīs subkutānas injekcijas veidā). Zāles tiks injicētas vēdera sienā, bet ne citur, un nekādā gadījumā vēdera sienas vietās, kur āda ir apsārtusi, ar zilumiem, jutīga, sacietējusi, ar tetovējumiem vai sarētojusi.

Ja injekcijas laikā Jums ir sāpes, ārsts vai medmāsa var injekciju pārtraukt un atlikušo injicējamo zāļu devu ievadīt citā vēdera sienas daļā.

Rybrevant tiek ievadīts:

* vienu reizi nedēļā pirmajās 4 nedēļās
* pēc tam, sākot ar 5. nedēļu, reizi divās nedēļās tik ilgi, kamēr ārstēšana Jums rada ieguvumu.

**Zāles, kas tiek lietotas Rybrevant terapijas laikā**

Pirms katras Rybrevant injekcijas Jūs saņemsit zāles, kas palīdzēs mazināt ar ievadīšanu saistīto reakciju iespējamību. Tās var būt:

* zāles pret alerģiskām reakcijām (prethistamīna līdzekļi),
* pretiekaisuma līdzekļi (kortikosteroīdi),
* pretdrudža līdzekļi (piemēram, paracetamols).

Atkarībā no iespējamiem simptomiem Jūs varat saņemt arī papildu zāles.

**Ja Jums ir ievadīts vairāk Rybrevant nekā noteikts**

Šīs zāles ievadīs Jūsu ārsts vai medmāsa. Maz ticamā gadījumā, kad Jums būs ievadīts pārāk daudz zāļu (ir notikusi pārdozēšana), ārsts Jūs pārbaudīs attiecībā uz blakusparādībām.

**Ja esat aizmirsis par vizīti pie ārsta Rybrevant saņemšanai**

Ir ļoti būtiski ierasties uz visām vizītēm. Ja esat izlaidis vizīti, pēc iespējas drīzāk vienojieties par nākamo vizīti.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nopietnās blakusparādības**

Nekavējoties informējiet savu ārstu vai medmāsu, ja novērojat kādu no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

* pazīmes, kas liecina par reakciju uz injekciju – piemēram, drebuļi, elpas trūkuma sajūta, slikta dūša, pietvīkums, diskomforta sajūta krūškurvī un drudzis. Šīs parādības ir īpaši iespējamas, ievadot pirmo devu. Ārsts Jums var nozīmēt citas zāles vai arī injekcija var būt jāpārtrauc;
* ādas bojājumi – piemēram, izsitumi (tajā skaitā akne), ādas infekcija ap nagiem, sausa āda, nieze, sāpes un apsārtums. Ja ādas vai nagu bojājumi pastiprinās, informējiet par to savu ārstu;
* kad šīs zāles tiek lietotas kopā ar citām zālēm, ko sauc par lazertinibu, var rasties asiņu recekļi vēnās, īpaši plaušu vai kāju vēnās. Iespējamie simptomi ir asas sāpes krūtīs, elpas trūkums, ātra elpošana, sāpes kājā un roku vai kāju tūska;
* acu bojājumi, piemēram, acu sausums, plakstiņu pietūkums un acu nieze.

**Bieži** (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

* plaušu iekaisuma pazīmes – piemēram, pēkšņi apgrūtināta elpošana, klepus vai drudzis. Šīs parādības var izraisīt neatgriezenisku bojājumu (intersticiālu plaušu slimību). Ja Jums radīsies šāda blakusparādība, ārsts, iespējams, vēlēsies pārtraukt Rybrevant lietošanu;
* acu bojājumi – piemēram, redzes traucējumi un skropstu augšana;
* radzenes (acs priekšējās daļas) iekaisums.

Klīniskajos pētījumos, lietojot Rybrevant vienu pašu intravenozas infūzijas veidā, ir ziņots par tālāk minētajām blakusparādībām:

**Citas blakusparādības**

Pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

* zems olbaltumvielas albumīna līmenis asinīs;
* tūska, ko izraisa šķidruma uzkrāšanās organismā;
* ļoti izteikta noguruma sajūta;
* čūlas mutē;
* slikta dūša;
* vemšana;
* aizcietējumi vai caureja;
* samazināta ēstgriba;
* paaugstināts aknu enzīma alanīnaminotransferāzes līmenis asinīs un aknu enzīma aspartātaminotransferāzes līmenis asinīs;
* reiboņa sajūta;
* paaugstināts enzīma sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs;
* muskuļu sāpes;
* drudzis;
* zems kalcija līmenis asinīs.

**Bieži** (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

* sāpes vēderā;
* zems kālija līmenis asinīs;
* zems magnija līmenis asinīs;
* hemoroīdi.

Klīniskajos pētījumos pēc Rybrevant (vai nu intravenozas infūzijas, vai zemādas injekcijas veidā) un lazertiniba kombinācijas izmantošanas ir ziņots par tālākminētajām blakusparādībām:

**Citas blakusparādības**

Ja ievērojat kādu no tālākminētajām blakusparādībām, informējiet par to ārstu:

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

* zems olbaltumvielu “albumīnu” līmenis asinīs;
* čūlas mutē;
* toksiska ietekme uz aknām;
* organisma uzkrātā šķidruma izraisīta tūska;
* ļoti izteikta noguruma sajūta;
* neparasta sajūta uz ādas (piemēram, tirpšanas vai “skudriņu” sajūta);
* aizcietējums;
* caureja;
* samazināta ēstgriba;
* slikta dūša;
* zems kalcija līmenis asinīs;
* vemšana;
* muskuļu sāpes;
* zems kālija līmenis asinīs;
* muskuļu spazmas;
* reiboņa sajūta;
* drudzis;
* sāpes vēderā.

**Bieži** (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

* hemoroīdi;
* kairinājums vai sāpes injekcijas vietā;
* zems magnija līmenis asinīs;
* apsārtums, tūska, ādas lobīšanās vai jutīgums, galvenokārt uz plaukstām un pēdām (plaukstu un pēdu eritrodisestēzijas sindroms);
* niezoši izsitumi (nātrene).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Rybrevant**

Rybrevant tiks uzglabāts slimnīcā vai klīnikā.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ir pierādīts, ka sagatavotās šļirces ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas ne ilgāk kā 24 stundas 2°C–8 °C temperatūrā un pēc tam ne ilgāk kā 24 stundas 15 °C–30 °C temperatūrā. No mikrobioloģijas viedokļa atšķaidītais šķīdums jāizlieto nekavējoties, ja vien devas sagatavošanas process neizslēdz mikrobioloģiska piesārņojuma risku. Ja šķīdums netiek izlietots uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Jūsu veselības aprūpes speciālists iznīcinās visas zāles, kas vairs netiek izmantotas. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Rybrevant satur**

* Aktīvā viela ir amivantamabs. Viens ml šķīduma satur 160 mg amivantamaba. Vienā 10 ml injekciju šķīduma flakonā ir 1600 mg amivantamaba. Vienā 14 ml injekciju šķīduma flakonā ir 2240 mg amivantamaba.
* Pārējās sastāvdaļas ir rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20), dinātrija etilēndiamīntetraacetāta (EDTA) dihidrāts, ledus etiķskābe, L‑metionīns, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, saharoze un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu, “Rybrevant satur nātriju” un “Rybrevant satur polisorbātu”).

**Rybrevant ārējais izskats un iepakojums**

Rybrevant šķīdums injekcijām ir bezkrāsains līdz iedzeltens šķidrums. Šīs zāles ir pieejamas kartona kastītēs pa vienam stikla flakonam ar 10 ml šķīduma vai vienam stikla flakonam ar 14 ml šķīduma.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Beļģija

**Ražotājs**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden,

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu.>

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:**

Rybrevant šķīdumu subkutānām injekcijām drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists.

Lai nepieļautu ārstēšanas kļūdas, ir būtiski pārbaudīt flakonu marķējumu, lai nodrošinātu, ka pacientiem tiek injicēta pareizā intravenozi vai subkutāni ievadāmā zāļu forma un to deva. Rybrevant subkutāni ievadāmā zāļu forma injicējama tikai subkutāni, ievērojot norādītās devas. Rybrevant subkutāni ievadāmā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai.

Šīs zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm, izņemot tālākminētās.

Šķīdums subkutānai injekcijai aseptiski jāsagatavo, kā norādīts turpmāk.

Sagatavošana

* Pamatojoties uz pacienta ķermeņa sākotnējo masu, nosakiet nepieciešamo devu un Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas flakonu skaitu.
* Pacientiem ar ķermeņa masu < 80 kg jāsaņem pa 1600 mg un pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 80 kg jāsaņem pa 2240 mg 1.–4. nedēļā vienreiz nedēļā un pēc tam, sākot no 5. nedēļas, reizi 2 nedēļās.
* Izņemiet no ledusskapja nepieciešamo skaitu 2 °C–8 °C temperatūrā uzglabāto Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas flakonu.
* Pārbaudiet, vai šķīdums ir bezkrāsains vai iedzeltens. Nelietojiet šķīdumu, ja tajā ir necaurspīdīgas daļiņas, ja tas ir mainījis krāsu vai ja tajā ir svešķermeņi.
* Rybrevant subkutāni ievadāmajai zāļu formai jāļauj vismaz 15 minūšu laikā sasniegt istabas temperatūru (15 °C–30 °C). Nesildiet Rybrevant subkutāni ievadāmo zāļu formu nekā citādi. Nekratiet.
* Izmantojot pārneses adatu, atbilstoša lieluma šļircē ievelciet no flakoniem injekcijai nepieciešamo Rybrevant subkutāni ievadāmās zāļu formas tilpumu. Sagatavošanas un ievadīšanas laikā mazāku šļirču izmantošanai ir vajadzīgs mazāks spēks.
* Rybrevant subkutāni ievadāmā zāļu forma ir saderīga ar nerūsējošā tērauda injekciju adatām, polipropilēna un polikarbonāta šļircēm un polietilēna, poliuretāna un polivinilhlorīda subkutāno infūziju sistēmām. Infūzijas sistēmas izskalošanai pēc nepieciešamības var izmantot arī 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu.
* Nomainiet pārneses adatu pret transportēšanai un ievadīšanai nepieciešamajiem piederumiem. Lai ievadīšanu būtu vienkāršāka, izmantojiet 21–23 G lieluma adatu.

Sagatavotās šļirces uzglabāšana

Sagatavotās šļirces saturs jāizlieto tūlīt pēc tās sagatavošanas. Ja tūlītēja ievadīšana nav iespējama, sagatavoto šļirci ne ilgāk kā 24 stundas uzglabājiet ledusskapī 2 °C–8 °C temperatūrā un pēc tam ne ilgāk kā 24 stundas 15 °C–30 °C istabas temperatūrā. Ja sagatavotā šļirce ir ilgāk nekā 24 stundas uzglabāta ledusskapī vai ilgāk nekā 24 stundas uzglabāta istabas temperatūrā, tā jāizmet. Ja zāles ir uzglabātas ledusskapī, pirms to ievadīšanas šķīdumam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, precīzi jāreģistrē ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Iznīcināšana

Šīs zāles ir tikai vienreizlietojamas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.