Niniejszy dokument to zatwierdzone druki informacyjne produktu leczniczego Rybrevant z wyróżnionymi zmianami wprowadzonymi od czasu poprzedniej procedury, mającymi wpływ na druki informacyjne (EMA/H/C/5454/X/014).

Więcej informacji znajduje się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>

**ANEKS I**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

BT_1000x858pxNiniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybrevant 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg amiwantamabu.

Jedna fiolka 7 ml zawiera 350 mg amiwantamabu.

Amiwantamab jest to w pełni ludzkie przeciwciało dwuswoiste na bazie immunoglobuliny G1 (IgG1) skierowane przeciwko receptorom naskórkowego czynnika wzrostu (EGF) i przejścia mezenchymalno-nabłonkowego (MET) wytwarzane w hodowli komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego – CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden ml roztworu zawiera 0,6 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego, o pH 5,7 i osmolalności około 310 mOsm/kg.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

**4.1 Wskazania do stosowania**

Rybrevant jest wskazany:

* w skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (*non‑small cell lung cancer*, NSCLC) z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R.
* w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z delecjami w eksonie 19 genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR (ang. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI).
* w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR.
* w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

**4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem leczniczym Rybrevant powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Rybrevant powinien być podawany przez wykwalifikowany personel medyczny z dostępem do odpowiedniego zaplecza medycznego, potrzebnego do opanowania reakcji związanych z infuzją w przypadku ich wystąpienia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rybrevant należy określić status mutacji EGFR z próbki tkanki guza lub osocza, za pomocą zwalidowanej metody badawczej. Jeśli w próbce osocza nie wykryto mutacji, należy zbadać tkankę guza, o ile jest ona dostępna w wystarczającej ilości i jakości, ze względu na możliwość uzyskania fałszywie ujemnych wyników przy użyciu testu osoczowego. Badanie można wykonać w dowolnym momencie od początkowej diagnozy do rozpoczęcia terapii; badanie nie musi być powtarzane po ustaleniu statusu mutacji EGFR. (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Należy stosować premedykację w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją podczas podawania produktu Rybrevant (patrz „Modyfikacje dawki” oraz „Zalecane stosowane jednocześnie produkty lecznicze” poniżej).

*Co 3 tygodnie*

Zalecane dawki produktu Rybrevant, stosowanego w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem, przedstawiono w tabeli 1 (patrz poniżej „Szybkość infuzji” i tabela 5).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 1: Zalecane dawkowanie produktu Rybrevant co 3 tygodnie** | | | |
| **Masa ciała na początku leczeniaa** | **Dawka produktu Rybrevant** | **Harmonogram** | **Liczba fiolek** |
| Mniejsza niż 80 kg | 1400 mg | Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4.   * Tydzień 1. - infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. * Tygodnie od 2. do 4. - infuzja w dniu 1. | 4 |
| 1750 mg | Co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia | 5 |
| Większa lub równa 80 kg | 1750 mg | Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4.   * Tydzień 1. - infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. * Tygodnie od 2. do 4. - infuzja w dniu 1. | 5 |
| 2100 mg | Co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia | 6 |
| a Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku późniejszych zmian masy ciała. | | | |

W przypadku stosowania w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem, Rybrevant należy podawać po karboplatynie i pemetreksedzie w następującej kolejności: pemetreksed, karboplatyna, a następnie Rybrevant. Patrz punkt 5.1 oraz druki informacyjne wytwórcy dotyczące dawkowania karboplatyny i pemetreksedu.

*Co 2 tygodnie*

Zalecane dawki produktu leczniczego Rybrevant w monoterapii lub w skojarzeniu z lazertynibem przedstawiono w tabeli 2 (patrz poniżej „Szybkość infuzji” i tabela 6).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 2: Zalecane dawkowanie produktu Rybrevant co 2 tygodnie** | | | |
| **Masa ciała na początku leczeniaa** | **Dawka produktu Rybrevant** | **Harmonogram** | **Liczba fiolek**  **Rybrevant 350 mg/7 ml** |
| Mniejsza niż 80 kg | 1050 mg | Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4.   * Tydzień 1. - infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. * Tygodnie od 2. do 4. - infuzja w dniu 1. | 3 |
| Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia |
| Większa lub równa 80 kg | 1400 mg | Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4.   * Tydzień 1. – infuzja podzielona na dzień 1. I dzień 2. * Tygodnie od 2. Do 4. – infuzja w dniu 1. | 4 |
| Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia |
| a Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku późniejszych zmian masy ciała. | | | |

W przypadku podawania w skojarzeniu z lazertynibem zaleca się podawanie produktu Rybrevant w dowolnym momencie po podaniu lazertynibu tego samego dnia. Informacje na temat zalecanego dawkowania lazertynibu znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu zawierającego lazertynib.

*Pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia zaplanowanej dawki, dawkę należy podać możliwie najszybciej oraz należy dostosować odpowiednio schemat dawkowania, utrzymując odstępy między dawkami.

*Modyfikacje dawki*

Dawkowanie należy przerwać w przypadku działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. do czasu zmniejszenia ich nasilenia do stopnia ≤1. lub wyjściowego. Jeżeli przerwa wynosi 7 dni lub krócej, należy wznowić dawkowanie dotychczasową dawką. Jeżeli przerwa jest dłuższa niż 7 dni, zaleca się ponowne rozpoczęcie dawkowania ze zmniejszoną dawką, jak podano w tabeli 3. Należy również zapoznać się ze szczegółowymi modyfikacjami dawek wymienionymi poniżej w tabeli 3, w przypadku określonych działań niepożądanych.

W przypadku stosowania w skojarzeniu lazertynibem, informacje na temat modyfikacji dawki znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu lazertynib.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 3. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych** | | | |
| **Dawka, przy której wystąpiło działanie niepożądane** | **Dawka po pierwszym przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego** | **Dawka po drugim przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego** | **Dawka po trzecim przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego** |
| 1050 mg | 700 mg | 350 mg | Przerwać podawanie produktu Rybrevant |
| 1400 mg | 1050 mg | 700 mg |
| 1750 mg | 1400 mg | 1050 mg |
| 2100mg | 1750 mg | 1400 mg |

*Reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reactions, IRR)*

Należy przerwać infuzję po zaobserwowaniu pierwszego objawu reakcji związanej z infuzją. Należy podawać dodatkowe, wspomagające produkty lecznicze (np. dodatkowe glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i przeciwwymiotne) zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4).

* Stopień 1–3 (lekki–ciężki): Po ustąpieniu objawów wznowić infuzję z szybkością wynoszącą 50% poprzedniej. Jeżeli nie wystąpią dodatkowe objawy, można zwiększyć szybkość do zalecanej szybkości infuzji (patrz tabele 5 i 6). Jednocześnie stosowane produkty lecznicze należy podawać przy następnej dawce (w tym deksametazon (20 mg) lub jego odpowiednik) (patrz tabela 4).
* Nawracający stopień 3. lub stopień 4. (zagrażający życiu): Trwale odstawić produkt Rybrevant.

*Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. venous thromboembolic, VTE) podczas jednoczesnego stosowania z lazertynibem*

U pacjentów otrzymujących produkt Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem należy na początku leczenia podawać profilaktyczne leki przeciwzakrzepowe, aby zapobiec wystąpieniu VTE.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego antykoagulantu o bezpośrednim działaniu (ang. *direct acting oral anticoagulant*, DOAC) lub heparyny drobnocząsteczkowej (ang. *low‑molecular weight heparin*, LMWH). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K.

W przypadku zdarzeń VTE związanych z niestabilnością kliniczną (np. niewydolnością oddechową lub zaburzeniami czynności serca) należy wstrzymać stosowanie obu leków do czasu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta. Następnie można wznowić stosowanie obu produktów leczniczych w tej samej dawce. W przypadku nawrotu choroby pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego należy odstawić produkt Rybrevant. Leczenie można kontynuować stosując lazertynib w tej samej dawce.

*Zaburzenia skóry i paznokci*

Pacjentów należy poinstruować, aby ograniczyli ekspozycję na słońce w trakcie i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia produktem Rybrevant. W przypadku suchych obszarów zaleca się stosowanie bezalkoholowego kremu nawilżającego. Więcej informacji na temat profilaktyki reakcji skórnych i paznokci znajduje się w punkcie 4.4. Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 1.-2., należy rozpocząć leczenie objawowe; jeśli po 2 tygodniach nie nastąpi poprawa utrzymującej się wysypki stopnia 2., należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz Tabela 3). Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 3., należy rozpocząć leczenie objawowe i rozważyć przerwanie podawania produktu Rybrevant, aż do momentu poprawy stanu związanego z tym działaniem niepożądanym. Po złagodzeniu reakcji ze strony skóry lub paznokci do stopnia ≤2., należy wznowić podawanie produktu Rybrevant w zmniejszonej dawce. Jeżeli u pacjenta wystąpią reakcje skórne stopnia 4., należy odstawić na stałe produkt leczniczy Rybrevant (patrz punkt 4.4).

*Choroba śródmiąższowa płuc*

Należy wstrzymać stosowanie produktu Rybrevant w przypadku podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) lub działań niepożądanych podobnych do ILD (zapalenie płuc). Jeżeli u pacjenta zostanie potwierdzona ILD lub działania niepożądane podobne do ILD (np. zapalenie płuc), należy odstawić na stałe produkt Rybrevant (patrz punkt 4.4).

Zalecane stosowane jednocześnie produkty lecznicze

Przed przystąpieniem do infuzji (tydzień 1., dni 1. i 2.), należy podać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe oraz glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (patrz tabela 4). W przypadku kolejnych dawek konieczne jest podawanie leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych. Glikokortykosteroidy należy również ponownie włączyć po dłuższych przerwach w dawkowaniu. W razie konieczności należy podawać leki przeciwwymiotne.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 4. Schemat dawkowania premedykacji** | | | |
| **Premedykacja** | **Dawka** | **Droga podawania** | **Zalecane**  **okno dawkowania przed podaniem produktu Rybrevant** |
| **Lek przeciwhistaminowy\*** | Difenhydramina (25 do 50 mg) lub odpowiednik | Dożylnie | 15 do 30 minut |
| Doustnie | 30 do 60 minut |
| **Lek przeciwgorączkowy\*** | Paracetamol/acetaminofen (650 do 1000 mg) | Dożylnie | 15 do 30 minut |
| Doustnie | 30 do 60 minut |
| **Glikokortykosteroid‡** | Deksametazon (20 mg) lub odpowiednik | Dożylnie | 60 do 120 minut |
| **Glikokortykosteroid**+ | Deksametazon (10 mg) lub odpowiednik | Dożylnie | 45 do 60 minut |
| \* Wymagany przy wszystkich dawkach.  ‡ Wymagany przy dawce początkowej (tydzień 1., dzień 1.) lub przy następnej dawce w przypadku IRR  + Wymagane przy drugiej dawce (tydzień 1, dzień 2); opcjonalny w przypadku kolejnych dawek. | | | |

Szczególne grupy pacjentów

*Dzieci i młodzież*

Stosowanie amiwantamabu w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca nie jest odpowiednie.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono formalnych badań stosowania amiwantamabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (PK) nie stwierdzono konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wymagana jest ostrożność, ponieważ amiwantamab nie był badany w tej populacji (patrz punkt 5.2). W przypadku rozpoczęcia leczenia, należy monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych i modyfikować dawkę zgodnie z powyższymi zaleceniami.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono formalnych badań stosowania amiwantamabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (PK) nie stwierdzono konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wymagana jest ostrożność, ponieważ amiwantamab nie był badany w tej populacji (patrz punkt 5.2). W przypadku rozpoczęcia leczenia, należy monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych i modyfikować dawkę zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Sposób podawania

Rybrevant jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w infuzji dożylnej po rozcieńczeniu w sterylnym 5% roztworze glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Rybrevant musi być podawany za pomocą zestawu z filtrem.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

*Szybkości infuzji*

Po rozcieńczeniu infuzję należy podawać dożylnie zgodnie z szybkościami infuzji podanymi w tabeli 5 i 6 poniżej. Ze względu na częstość występowania reakcji związanych z infuzją przy pierwszej dawce, amiwantamab w tygodniach 1 i 2 należy podawać do żyły obwodowej; infuzję przez dożylne dojście centralne można stosować w kolejnych tygodniach, gdy ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją jest mniejsze (patrz punkt 6.6). Zalecane jest przygotowanie pierwszej dawki możliwie najbliżej czasu podania, aby zwiększyć do maksimum prawdopodobieństwo ukończenia infuzji w przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 5: Szybkości infuzji produktu Rybrevant podawanego co 3 tygodnie** | | | |
| **Masa ciała poniżej 80 kg** | | | |
| **Tydzień** | **Dawka**  **(na worek 250 ml)** | **Początkowa szybkość infuzji** | **Późniejsza szybkość infuzji†** |
| **Tydzień 1. (infuzja z dawką podzieloną)** |  | | |
| Tydzień 1. *Dzień 1.* | 350 mg | 50 ml/godz. | 75 ml/godz. |
| Tydzień 1. *Dzień 2.* | 1050 mg | 33 ml/godz. | 50 ml/godz. |
| **Tydzień 2.** | 1400 mg | 65 ml/godz. | |
| **Tydzień 3.** | 1400 mg | 85 ml/godz. | |
| **Tydzień 4.** | 1400 mg | 125 ml/godz. | |
| **Kolejne tygodnie**\* | 1750 mg | 125 ml/godz. | |
| **Masa ciała większa lub równa 80 kg** | | | |
| **Tydzień** | **Dawka**  **(na worek 250 ml)** | **Początkowa szybkość infuzji** | **Późniejsza szybkość infuzji†** |
| **Tydzień 1. (infuzja z dawką podzieloną)** |  | | |
| Tydzień 1. *Dzień 1.* | 350 mg | 50 ml/godz. | 75 ml/godz. |
| Tydzień 1. *Dzień 2.* | 1400 mg | 25 ml/godz. | 50 ml/godz. |
| **Tydzień 2.** | 1750 mg | 65 ml/godz. | |
| **Tydzień 3.** | 1750 mg | 85 ml/godz. | |
| **Tydzień 4.** | 1750 mg | 125 ml/godz. | |
| **Kolejne tygodnie**\* | 2100 mg | 125 ml/godz. | |
| \* Począwszy od 7. tygodnia pacjenci otrzymują dawkę co 3 tygodnie.  † Zwiększyć początkową szybkość infuzji do późniejszej szybkości infuzji po 2 godzinach w przypadku braku reakcji związanych z infuzją. | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 6. Szybkości infuzji produktu Rybrevant podawanego co 2 tygodnie** | | | | |
| **Masa ciała poniżej 80 kg** | | | |
| **Tydzień** | **Dawka**  **(na worek 250 ml)** | **Początkowa szybkość infuzji** | **Późniejsza szybkość infuzji‡** |
| **Tydzień 1 (infuzja z dawką podzieloną)** |  | | |
| Tydzień 1., *dzień 1.* | 350 mg | 50 ml/godz. | 75 ml/godz. |
| Tydzień 1., *dzień 2.* | 700 mg | 50 ml/godz. | 75 ml/godz. |
| **Tydzień 2.** | 1050 mg | 85 ml/godz. | |
| **Kolejne tygodnie\*** | 1050 mg | 125 ml/godz. | |
| **Masa ciała większa lub równa 80 kg** | | | |
| **Tydzień** | **Dawka**  **(na worek 250 ml)** | **Początkowa szybkość infuzji** | **Późniejsza szybkość infuzji‡** |
| **Tydzień 1. (infuzja z dawką podzieloną)** |  | | |
| Tydzień 1., *dzień 1.* | 350 mg | 50 ml/godz. | 75 ml/godz. |
| Tydzień 1., *dzień 2.* | 1050 mg | 35 ml/godz. | 50 ml/godz. |
| **Tydzień 2.** | 1400 mg | 65 ml/godz. | |
| **Tydzień 3.** | 1400 mg | 85 ml/godz. | |
| **Kolejne tygodnie\*** | 1400 mg | 125 ml/godz. | |
| \* Po tygodniu 5. dawka podawana jest pacjentom co 2 tygodnie.  ‡ Należy zwiększyć początkową szybkość infuzji do późniejszej szybkości infuzji po 2 godzinach w przypadku braku reakcji związanych z infuzją. | | | |

**4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

**4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Identyfikowalność

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów leczonych amiwantamabem często występują reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.8).

Przed przystąpieniem do początkowej infuzji (tydzień 1.) należy podać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe oraz glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją. W przypadku kolejnych dawek, wymagane jest podawanie leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych. Początkowa infuzja powinna zostać podana w dawkach podzielonych w tygodniu 1. (dni 1. i 2.).

Terapię pacjentów należy prowadzić w warunkach z odpowiednim wsparciem medycznym do leczenia reakcji związanych z infuzją. Infuzje należy przerywać po zaobserwowaniu pierwszego objawu reakcji związanych z infuzją, niezależnie od ich ciężkości, a następnie podać poinfuzyjne produkty lecznicze, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po ustąpieniu objawów należy wznowić infuzję z szybkością wynoszącą 50% poprzedniej. W przypadku nawracających reakcji związanych z infuzją stopnia 3. lub stopnia 4., należy na stałe przerwać podawanie produktu Rybrevant (patrz punkt 4.2).

Choroba śródmiąższowa płuc

U pacjentów leczonych amiwantamabem zgłaszono chorobę śródmiąższową płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) lub działania niepożądane, podobne do ILD (np. zapalenie płuc) w tym zgony (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czy u pacjentów występują objawy wskazujące na chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc (np. duszność, kaszel, gorączka). W razie wystąpienia objawów, należy przerwać leczenie produktem Rybrevant do czasu ich zbadania. Należy ocenić podejrzenie choroby śródmiąższowej płuc (ILD) lub działań niepożądanych podobnych do ILD i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy odstawić na stałe produkt Rybrevant u pacjentów z potwierdzoną chorobą śródmiąższową płuc lub działaniami niepożądanymi podobnymi do ILD (patrz punkt 4.2).

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) przy jednoczesnym stosowaniu z lazertynibem

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem zgłaszano występowanie żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (VTE), w tym zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis*, DVT) i zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism,* PE), w tym zdarzenia zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego o bezpośrednim działaniu (DOAC) lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K.

Należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe VTE. Pacjenci ze zdarzeniami VTE powinni być leczeni przeciwzakrzepowo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku zdarzeń VTE, którym towarzyszy niestabilność kliniczna, leczenie należy wstrzymać do czasu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta. Następnie można wznowić podawanie obu leków w tej samej dawce.

W przypadku nawrotu pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego, należy odstawić produkt Rybrevant. Leczenie można kontynuować stosując lazertynib w tej samej dawce (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia skóry i paznokci

U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły takie objawy, jak wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd i suchość skóry (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, aby w trakcie leczenia produktem Rybrevant oraz 2 miesiące po jego zakończeniu ograniczyli ekspozycję na słońce. Zalecana jest odzież ochronna i stosowanie kremów przeciwsłonecznych o szerokim spektrum UVA/UVB. Do suchych obszarów skóry zalecany jest bezalkoholowy emolient w kremie. Należy rozważyć działania profilaktyczne w celu zapobiegania wysypce. Obejmują one profilaktyczne podawanie doustnego antybiotyku (np. doksycyklinę lub minocyklinę, 100 mg dwa razy na dobę) rozpoczynając w dniu 1., przez 12 pierwszych tygodni leczenia i po zakończeniu doustnej antybiotykoterapii miejscowy antybiotyk (np. 1% klindamycynę) na skórę głowy przez kolejne 9 miesięcy leczenia. Należy rozważyć stosowanie niekomedogennego środka nawilżającego do skóry twarzy i całego ciała (z wyjątkiem skóry głowy) oraz roztworu chloroheksydyny do mycia rąk i stóp, rozpoczynając w dniu 1., i kontynuować przez pierwsze 12 miesięcy leczenia.

Zaleca się wystawienie recepty na miejscowe i (lub) doustne antybiotyki i miejscowe kortykosteroidy w momencie rozpoczęcia dawkowania, aby zminimalizować wszelkie opóźnienia w postępowaniu reaktywnym jeśli wystąpi wysypka mimo zastosowania profilaktyki. W przypadku wystąpienia reakcji skórnych należy podawać kortykosteroidy miejscowe oraz antybiotyki miejscowe i (lub) doustne. W przypadku wystąpienia działań stopnia 3. lub źle tolerowanych działań stopnia 2., należy również podawać ogólnoustrojowe antybiotyki i doustne steroidy. Pacjentów, u których wystąpiła ciężka wysypka o nietypowym wyglądzie lub rozmieszczeniu, a także w przypadku braku poprawy w ciągu 2 tygodni, należy skierować niezwłocznie do dermatologa. W zależności od nasilenia objawów, należy zmniejszyć dawkę produktu Rybrevant albo tymczasowo lub na stałe przerwać jego podawanie (patrz punkt 4.2)*.*

Zgłaszano wystąpienie toksycznej rozpływnej martwicy naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN). W przypadku potwierdzenia wystąpienia TEN należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (patrz punkt 4.8). Pacjentów, u których wystąpiły nasilające się objawy zaburzeń dotyczących oczu, należy niezwłocznie skierować do okulisty; powinni oni też przerwać stosowanie soczewek kontaktowych aż do oceny objawów. Informacje dotyczące modyfikacji dawki w razie wystąpienia zaburzeń oka stopnia 3. lub 4., patrz punkt 4.2.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Ten produkt leczniczy może być rozcieńczony w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie (patrz punkt 6.6).

Zawartość polisorbatu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,6 mg polisorbatu 80 w każdym ml, co odpowiada 4,2 mg w fiolce 7 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje nadwrażliwości.

**4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jest mało prawdopodobne, aby w przypadku amiwantamabu, który jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, główne drogi eliminacji obejmowały wydalanie przez nerki i metabolizm niezmienionego amiwantamabu za pomocą enzymów wątrobowych. W związku z tym nie przewiduje się, aby zmiany w enzymach metabolizujących leki wpływały na eliminację amiwantamabu. Ze względu na wysokie powinowactwo amiwantamabu do unikalnego epitopu na EGFR i MET nie przewiduje się, aby wpływał on na enzymy metabolizujące leki.

Szczepionki

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionek u pacjentów przyjmujących amiwantamab. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe lub żywe atenuowane drobnoustroje podczas przyjmowania przez pacjentów amiwantamabu.

**4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia amiwantamabem oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych u ludzi pozwalających określić ryzyko stosowania amiwantamabu w czasie ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na reprodukcję zwierząt, które mogłyby określić zagrożenia związane z przyjmowaniem leku. Podawanie ciężarnym zwierzętom cząsteczek inhibitorów EGFR oraz MET powodowało zwiększoną częstość występowania upośledzenia rozwoju zarodkowo-płodowego, śmiertelności zarodków i utraty ciąży. Z tego względu, na podstawie mechanizmu działania oraz obserwacji modeli zwierzęcych można stwierdzić, że amiwantamab może powodować uszkodzenie płodu w przypadku podawania go kobietom w ciąży. Nie należy podawać amiwantamabu w czasie ciąży, o ile korzyści z leczenia pacjentki nie zostaną uznane za przewyższające ewentualne ryzyko dla płodu. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego, należy ją poinformować o ewentualnym ryzyku dla płodu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amiwantamab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem ich stężenie zmniejsza się do małego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie tuż po urodzeniu, chociaż IgG prawdopodobnie ulegają rozkładowi w przewodzie pokarmowym dziecka karmionego piersią i nie są wchłaniane. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać/wstrzymać leczenie amiwantamabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu amiwantamabu na płodność u ludzi. Wpływ na płodność samców i samic nie był oceniany w badaniach na zwierzętach.

**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn**

Rybrevant może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy zapoznać się z punktem 4.8 (np. zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia). Jeżeli u pacjentów wystąpią objawy związane z leczeniem, w tym działania niepożądane związane ze wzrokiem, mające wpływ na zdolność koncentracji i reagowania, zaleca się, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, dopóki te działania nie ustąpią.

**4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zestawie danych uzyskanych podczas stosowania amiwantamabu w monoterapii (N=380), najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia były: wysypka (76%), reakcje związane z infuzją (67%), toksyczne działanie na paznokcie (47%), hipoalbuminemia (31%), obrzęk (26%), zmęczenie (26%), zapalenie jamy ustnej (24%), nudności (23%) i zaparcia (23%). Ciężkie działania niepożądane to: ILD (1,3%), reakcje związane z infuzją (1,1%) oraz wysypka (1,1%). U trzech procent pacjentów przerwano podawanie produktu Rybrevant ze względu na działania niepożądane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania leczenia, były: reakcje związane z infuzją (1,1%), ILD (0,5%) oraz toksyczne działanie na paznokcie (0,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących amiwantamab w monoterapii, przedstawiono w tabeli 7.

Dane odzwierciedlają ekspozycję na amiwantamab u 380 pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Pacjenci otrzymywali amiwantamab w dawce 1 050 mg (u pacjentów o masie <80 kg) lub 1 400 mg (u pacjentów o masie ≥80 kg). Mediana ekspozycji na amiwantamab wynosiła 4,1 miesiące (zakres: od 0,0 do 39,7 miesięcy).

Działania niepożądane stwierdzone w trakcie badań klinicznych wymieniono poniżej według częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 7. Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących amiwantamab w monoterapii** | | | |
| **Klasyfikacja organów i narządów**  Działanie niepożądane | **Kategoria częstości** | **Każdy stopień (%)** | **Stopień 3.-4. (%)** |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | | |
| hipoalbuminemia\* (patrz punkt 5.1) | Bardzo często | 31 | 2† |
| zmniejszony apetyt | 16 | 0,5† |
| hipokalcemia | 10 | 0,3† |
| hipokaliemia | Często | 9 | 2 |
| hipomagnezemia | 8 | 0 |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | | | |
| zawroty głowy\* | Bardzo często | 13 | 0,3† |
| **Zaburzenia oka** | | | |
| zaburzenia widzenia\* | Często | 3 | 0 |
| wzrost rzęs\* | 1 | 0 |
| inne zaburzenia oka\* | 6 | 0 |
| zapalenie rogówki | Niezbyt często | 0,5 | 0 |
| zapalenie błony naczyniowej | 0,3 | 0 |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | |
| choroba śródmiąższowa płuc\* | Często | 3 | 0,5† |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | | |
| biegunka | Bardzo często | 11 | 2† |
| zapalenie jamy ustnej\* | 24 | 0,5† |
| nudności | 23 | 0,5† |
| zaparcia | 23 | 0 |
| wymioty | 12 | 0,5† |
| ból brzucha\* | Często | 9 | 0,8† |
| guzki krwawnicze odbytu | 3,7 | 0 |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | |
| zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej | Bardzo często | 15 | 2 |
| zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej | 13 | 1 |
| zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi | 12 | 0,5† |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | | |
| wysypka\* | Bardzo często | 76 | 3† |
| toksyczne działanie na paznokcie\* | 47 | 2† |
| sucha skóra\* | 19 | 0 |
| świąd | 18 | 0 |
| toksyczna rozpływna martwica naskórka | Niezbyt często | 0,3 | 0,3† |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | |
| bóle mięśniowe | Bardzo często | 11 | 0,3† |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | | | |
| obrzęk\* | Bardzo często | 26 | 0,8† |
| zmęczenie\* | 26 | 0,8† |
| gorączka | 11 | 0 |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** | | | |
| reakcja związana z infuzją | Bardzo często | 67 | 2 |
| \* Terminy zbiorcze  † Tylko zdarzenia stopnia 3 | | | |

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zestawie danych uzyskanych podczas stosowania amiwantamabu w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem (N=301), najczęstszymi działaniami niepożądanymi wszystkich stopni były: wysypka (83%), neutropenia (57%), toksyczne działanie na paznokcie (53%), reakcje związane z infuzją (51%), zmęczenie (43%), zapalenie jamy ustnej (39%), nudności (43%), trombocytopenia (40%), zaparcia (40%), obrzęk (40%), zmniejszenie apetytu (33%), hipoalbuminemia (32%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (26%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (23%), wymioty (22%) i hipokaliemia (20%). Ciężkie działania niepożądane to: wysypka (2,7%), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (2,3%), trombocytopenia (2,3%), oraz ILD (2,0%). Osiem procent pacjentów przerwało leczenie produktem Rybrevant z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były IRR (2,7%), wysypka (2,3%), ILD (2,3%) i toksyczne działanie na paznokcie (1,0%).

Tabela 8 podsumowuje działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących amiwantamab w skojarzeniu z chemioterapią.

Dane odzwierciedlają ekspozycję na amiwantamab w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem u 301 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Pacjenci otrzymywali amiwantamab w dawce 1400 mg (pacjenci o masie ciała <80 kg) lub 1750 mg (pacjenci o masie ciała ≥80 kg) co tydzień przez 4 tygodnie. Począwszy od 7. tygodnia, pacjenci otrzymywali amiwantamab w dawce 1750 mg (pacjenci o masie ciała <80 kg) lub 2100 mg (pacjenci o masie ciała ≥80 kg) co 3 tygodnie. Mediana ekspozycji na amiwantamab w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem wynosiła 7,7 miesięcy (zakres: od 0,0 do 28,1 miesięcy).

Działania niepożądane stwierdzone w trakcie badań klinicznych wymieniono poniżej według częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 8: Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących amiwantamab w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem** | | | |
| **Klasyfikacja organów i narządów**  Działanie niepożądane | **Kategoria częstości** | **Każdy stopień (%)** | **Stopień 3.-4. (%)** |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | | | |
| neutropenia | Bardzo często | 57 | 39 |
| trombocytopenia | 40 | 12 |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | | |
| zmniejszony apetyt | Bardzo często | 33 | 1,3 |
| hipoalbuminemia\* | 32 | 3,7 |
| hipokaliemia | 20 | 6,6 |
| hipomagnezemia | 13 | 1,3 |
| hipokalcemia | 12 | 1,0 |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | | | |
| zawroty głowy\* | Często | 10 | 0,3 |
| **Zaburzenia naczyniowe** | | | |
| żylna choroba zakrzepowo-zatorowa\* | Bardzo często | 14 | 3,0 |
| **Zaburzenia oka** | | | |
| inne zaburzenia oka\* | Często | 7,3 | 0 |
| zaburzenia widzenia\* | 3,0 | 0 |
| wzrost rzęs | Niezbyt często | 0,3 | 0 |
| zapalenie rogówki | 0,3 | 0 |
| zapalenie błony naczyniowej | 0,3 | 0 |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | |
| choroba śródmiąższowa płuc\* | Często | 2,3 | 1,7 |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | | |
| nudności | Bardzo często | 43 | 1,0 |
| zaparcia | 40 | 0,3 |
| zapalenie jamy ustnej\* | 39 | 3,0 |
| wymioty | 22 | 2,0 |
| biegunka | 19 | 2,3 |
| ból brzucha\* | Często | 11 | 0,3 |
| guzki krwawnicze odbytu | 9,3 | 0,7 |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | |
| zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej | Bardzo często | 26 | 4,3 |
| zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej | 23 | 0,7 |
| zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi | Często | 10 | 0,3 |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | | |
| wysypka\* | Bardzo często | 83 | 14 |
| toksyczne działanie na paznokcie\* | 53 | 4,3 |
| sucha skóra\* | 16 | 0 |
| świąd | 10 | 0 |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | |
| bóle mięśniowe | Często | 5,0 | 0,7 |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | | | |
| zmęczenie\* | Bardzo często | 43 | 4,7 |
| obrzęk\* | 40 | 1,3 |
| gorączka | 14 | 0 |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** | | | |
| reakcja związana z infuzją | Bardzo często | 51 | 3,0 |
| \* Terminy zbiorcze | | | |

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zestawie danych dotyczących stosowania amiwantamabu w skojarzeniu z lazertynibem (N=421) najczęstszymi działaniami niepożądanymi wszystkich stopni były: wysypka (89%), toksyczne działanie na paznokcie (71%), reakcje związane infuzją (63%), hipoalbuminemia (48%), hepatotoksyczność (47%), obrzęk (47%), zapalenie jamy ustnej (43%), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (37%), parestezje (lazertynib) (34%), zmęczenie (32%), biegunka (29%), zaparcia (29%), suchość skóry (26%), świąd (24%), zmniejszenie apetytu (24%), hipokalcemia (21%), nudności (21%) i inne zaburzenia oka (21%). Najczęstsze ciężkie działania niepożądane to: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (11%), zapalenie płuc (4,0%), wysypka (3,1%), ILD/zapalenie płuc (2,9%), hepatotoksyczność (2,4%), infekcja COVID 19 (2,4%) oraz IRR i wysięk opłucnowy (2,1%). Dwadzieścia trzy procent pacjentów przerwało stosowanie produktu Rybrevant z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania stosowania produktu Rybrevant były: wysypka (5,5%), reakcje związane z infuzją (4,5%), toksyczne działanie na paznokcie (3,6%), ILD (2,9%) i VTE (2,9%).

Tabela 9. podsumowuje działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem.

Dane odzwierciedlają ekspozycję na amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem u 421 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Pacjenci otrzymywali amiwantamab w dawce 1050 mg (pacjenci o masie ciała <80 kg) lub 1400 mg (pacjenci o masie ciała ≥80 kg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie. Mediana ekspozycji na badane leczenie w grupie otrzymującej skojarzenie amiwantamabu i lazertynibu wynosiła 18,5 miesiąca (zakres: od 0,2 do 31,4 miesiąca).

Działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych są wymienione niżej według kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 9: Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem** | | | |
| **Klasyfikacja układów i narządów**  Działanie niepożądane | **Kategoria częstości** | **Każdy stopień (%)** | **Stopień 3.-4. (%)** |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | | |
| hipoalbuminemia\* | Bardzo często | 48 | 5 |
| zmniejszony apetyt | 24 | 1,0 |
| hipokalcemia | 21 | 2,1 |
| hipokaliemia | 14 | 3,1 |
| hipomagnezemia | Często | 5,0 | 0 |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | | | |
| parestezje\*‡ | Bardzo często | 34 | 1,7 |
| zawroty głowy\* | 13 | 0 |
| **Zaburzenia naczyniowe** | | | |
| żylna choroba zakrzepowo-zatorowa\* | Bardzo często | 37 | 11 |
| **Zaburzenia oka** | | | |
| inne zaburzenia oka\* | Bardzo często | 21 | 0,5 |
| zaburzenia widzenia\* | Często | 4,5 | 0 |
| zapalenie rogówki | 2,6 | 0,5 |
| wzrost rzęs\* | 1,9 | 0 |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | |
| śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc\* | Często | 3,1 | 1,2 |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | | |
| zapalenie jamy ustnej\* | Bardzo często | 43 | 2,4 |
| biegunka | 29 | 2,1 |
| zaparcia | 29 | 0 |
| nudności | 21 | 1,2 |
| wymioty | 12 | 0,5 |
| ból brzucha\* | 11 | 0 |
| hemoroidy | Często | 10 | 0,2 |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | |
| hepatotoksyczność† | Bardzo często | 47 | 9 |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | | |
| wysypka\* | Bardzo często | 89 | 27 |
| toksyczność dotycząca paznokci\* | 71 | 11 |
| sucha skóra\* | 26 | 1,0 |
| świąd | 24 | 0,5 |
| zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej | Często | 6 | 0,2 |
| pokrzywka | 1,2 | 0 |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | |
| Skurcze mięśni | Bardzo często | 17 | 0,5 |
| Ból mięśni | 13 | 0,7 |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | | | |
| obrzęk\* | Bardzo często | 47 | 2,9 |
| zmęczenie\* | 32 | 3,8 |
| gorączka | 12 | 0 |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** | | | |
| reakcja związana z infuzją | Bardzo często | 63 | 6 |
| \* zgrupowane terminy  ‡ Ocenione jako ADR (ang.*adverse teaction*) tylko dla lazertynibu.  † Najczęstsze zdarzenia obejmowały zwiększenie aktywności AlAT (36%), zwiększenie aktywności AspAT (29%) i zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (12%). | | | |

Opis wybranych działań niepożądanych

*Reakcje związane z infuzją*

U pacjentów leczonych amiwantamabem w monoterapii, reakcje związane z infuzją wystąpiły u 67% pacjentów. Dziewięćdziesiąt osiem procent reakcji związanych z infuzją było stopnia 1.–2. Dziewięćdziesiąt dziewięć procent tych reakcji wystąpiło przy pierwszej infuzji, z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 60 minut, a większość z nich wystąpiła w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia infuzji. Najczęstsze oznaki i objawy obejmowały dreszcze, duszność, nudności, zaczerwienienie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej i wymioty (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem reakcje związane z infuzją wystąpiły u 50% pacjentów. Ponad 94% reakcji IRR było stopnia 1-2. Większość reakcji IRR wystąpiła podczas pierwszej infuzji z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 60 minut (zakres 0-7 godzin), a większość wystąpiła w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia infuzji.

Sporadycznie IRR może wystąpić przy ponownym rozpoczęciu podawania amiwantamabu po dłuższych przerwach w podawaniu wynoszących więcej niż 6 tygodni.

U pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z lazertynibem reakcje związane z infuzją wystąpiły u 63% pacjentów. Dziewięćdziesiąt cztery procent IRR było stopnia 1.-2. Większość reakcji IRR wystąpiła przy pierwszej infuzji, z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 1 godzinę, a większość wystąpiła w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia infuzji. Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe to dreszcze, duszność, nudności, zaczerwienienie, dyskomfort w klatce piersiowej i wymioty (patrz punkt 4.4)

Sporadycznie może wystąpić IRR przy ponownym rozpoczęciu podawania amiwantamabu po dłuższej przerwie w podawaniu dawki, trwającej ponad 6 tygodni.

*Choroba śródmiąższowa płuc*

Podczas stosowania amiwantamabu lub innych inhibitorów EGFR zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ILD) oraz działań niepożądanych, podobnych do tych w jej przebiegu. Chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc zgłoszono u 2,6% pacjentów leczonych amiwantamabem w monoterapii, u 2,3% pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem i u 3,1% pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z lazertynibem, w tym 1 (0,2%) przypadek zakończony zgonem. Pacjenci z ILD w wywiadzie, polekową ILD, popromiennym zapaleniem płuc, wymagającym leczenia steroidowego lub z jakimikolwiek dowodami wskazującymi na aktywną ILD, zostali wykluczeni z badania klinicznego (patrz punkt 4.4).

*Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) podczas jednoczesnego stosowania z lazertynibem*

W przypadku stosowania produktu Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem, zdarzenia VTE, w tym zakrzepica żył głębokich (DVT) i zatorowość płucna (PE), odnotowano u 37% z 421 pacjentów otrzymujących produkt Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem. Większość przypadków była stopnia 1. lub 2., zdarzenia stopnia 3.-4. wystąpiły u 11% pacjentów otrzymujących Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem i zmarło 0,5% pacjentów otrzymujących Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem. Informacje na temat profilaktycznych leków przeciwzakrzepowych i postępowania w przypadku wystąpienia VTE znajdują się w punktach 4.2 i 4.4.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia VTE wynosiła 84 dni. Zdarzenia VTE doprowadziły do przerwania leczenia produktem Rybrevant u 2,9% pacjentów.

*Zaburzenia skóry i paznokci*

U 76% pacjentów leczonych amiwantamabem w monoterapii wystąpiła wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd i sucha skóra. Większość przypadków było stopnia 1. lub 2., z wystąpieniem wysypki stopnia 3. u 3% pacjentów. Wysypka prowadząca do zaprzestania podawania amiwantamabu wystąpiła u 0,3% pacjentów. Wysypka zazwyczaj występowała w trakcie pierwszych 4 tygodni terapii, z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 14 dni. U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły toksyczne działania na paznokcie. Większość zdarzeń było stopnia 1. lub 2., z wystąpieniem toksycznych działań na paznokcie stopnia 3. u 1,8% pacjentów.

Wysypka (w tym trądzikowe zapalenie skóry) wystąpiła u 83% pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem. Większość przypadków była stopnia 1. lub 2., a wysypka stopnia 3. wystąpiła u 14% pacjentów. Wysypka prowadząca do odstawienia amiwantamabu wystąpiła u 2,3% pacjentów. Wysypka pojawiała się zwykle w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, a mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 14 dni. Działania toksyczne na paznokcie wystąpiły u pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2., a toksyczne działanie na paznokcie stopnia 3. wystąpiło u 4,3% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Wysypka (w tym trądzikowe zapalenie skóry) wystąpiła u 89% pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z lazertynibem. Większość przypadków była stopnia 1. lub 2., a wysypka stopnia 3. wystąpiła u 27% pacjentów. Wysypka prowadząca do odstawienia amiwantamabu wystąpiła u 5,5% pacjentów. Wysypka pojawiała się zwykle w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, a mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 14 dni. Toksyczne działania na paznokcie wystąpiły u pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z lazertynibem. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2. a toksyczne działania na paznokcie stopnia 3. wystąpiły u 11% pacjentów (patrz punkt 4.4).

*Zaburzenia oka*

U 9% pacjentów leczonych amiwantamabem w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem wystąpiły zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (0,5%). Inne zgłoszone działania niepożądane to: wzrost rzęs, zaburzenia widzenia oraz inne zaburzenia oka. Wszystkie zdarzenia były stopnia 1.–2.

Zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (0,3%), wystąpiły u 11% pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem. Inne zgłaszane działania niepożądane obejmowały wzrost rzęs, zaburzenia widzenia, zapalenie błony naczyniowej oka i inne zaburzenia oka. Wszystkie zdarzenia były stopnia 1.-2. (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (2,6%) wystąpiły u pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z lazertynibem. Inne zgłaszane działania niepożądane to: wzrost rzęs, zaburzenia widzenia i inne zaburzenia oka. Większość zdarzeń była stopnia 1.-2. (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku*

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amiwantamabu u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (patrz punkt 5.1). Zasadniczo nie obserwowano różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania między pacjentami w wieku ≥65 lat i pacjentami w wieku <65 lat.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności. W badaniach klinicznych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC, leczonych amiwantamabem, u 4 z 1862 (0,2%) uczestników, którzy byli leczeni produktem Rybrevant i których można było ocenić pod kątem obecności przeciwciał przeciwlekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA), uzyskano dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciw amiwantamabowi. Nie było żadnych dowodów wskazujących na zmianę farmakokinetyki, skuteczności czy profilu bezpieczeństwa ze względu na obecność przeciwciał przeciw amiwantamabowi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Przedawkowanie**

W badaniu w klinicznym, w którym pacjenci otrzymywali dawki do 2100 mg, podawane dożylnie, nie określono maksymalnej tolerowanej dawki. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania amiwantamabu. W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie produktem Rybrevant, monitorować pacjenta pod kątem wszelkich objawów podmiotowych lub przedmiotowych zdarzeń niepożądanych i natychmiast zastosować odpowiednie ogólne środki wspomagające, do czasu zmniejszenia lub ustąpienia toksyczności klinicznej.

**5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, kod ATC: L01FX18

Mechanizm działania

Amiwantamab to w pełni ludzkie dwuswoiste przeciwciało na bazie IgG1 przeciwko EGFR-MET, o niskiej zawartości fukozy, o działaniu ukierunkowującym komórki odpornościowe na guzy z aktywującymi mutacjami EGFR, takimi jak delecje w eksonie 19, substytucja L858R w eksonie 21 i mutacje insercyjne eksonu 20. Amiwantamab wiąże się z domenami zewnątrzkomórkowymi EGFR i MET.

Amiwantamab zakłóca funkcje sygnalizacyjne EGFR i MET poprzez blokowanie wiązania ligandu i wzmocnienie degradacji EGFR i MET, zapobiegając w ten sposób wzrostowi i progresji nowotworu. Obecność EGFR i MET na powierzchni komórek nowotworowych umożliwia również nakierowywanie na te komórki w celu ich zniszczenia przez komórki efektorowe układu immunologicznego, takie jak komórki NK (ang. *natural killer*) czy makrofagi, odpowiednio, poprzez zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową (ang. *antibody‑dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) i mechanizmy trogocytozy.

Działanie farmakodynamiczne

*Albuminy*

Amiwantamab zmniejszał stężenie albumin w surowicy, co jest efektem farmakodynamicznym hamowania MET, zwykle w trakcie pierwszych 8 tygodni (patrz punkt 4.8); następnie stężenie albumin stabilizowało się na pozostały okres leczenia amiwantamabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Wcześniej nieleczony NSCLC z delecjami eksonu 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R (MARIPOSA)*

Badanie NSC3003 (MARIPOSA) to randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, wieloośrodkowe badanie fazy 3. oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem w porównaniu z monoterapią ozymertynibem jako pierwszej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC z mutacją EGFR, niepoddającym się leczeniu. Próbki pobrane od pacjentów musiały zawierać jedną z dwóch powszechnych mutacji EGFR (delecja eksonu 19 lub mutacja substytucyjna eksonu 21 L858R), zidentyfikowanych w lokalnych testach. Próbki tkanki guza (94%) i (lub) osocza (6%) od wszystkich pacjentów zostały przebadane lokalnie w celu określenia statusu mutacji delecji eksonu 19 EGFR i (lub) substytucji eksonu 21 L858R przy użyciu reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) u 65% i sekwencjonowania następnej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS) u 35% pacjentów.

Łącznie 1074 pacjentów przydzielono losowo (2:2:1) do grupy otrzymującej produkt leczniczy Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem, ozymertynib w monoterapii lub lazertynib w monoterapii do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Rybrevant podawano dożylnie w dawce 1050 mg (pacjentom o masie ciała <80 kg) lub 1400 mg (pacjentom o masie ciała ≥80 kg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia. Lazertynib podawano w dawce 240 mg doustnie raz na dobę. Ozymertynib podawano w dawce 80 mg doustnie raz na dobę. Randomizacja była stratyfikowana według typu mutacji EGFR (delecja eksonu 19 lub mutacja substytucyjna eksonu 21 L858R), rasy (azjatycka lub inna niż azjatycka) oraz historii przerzutów do mózgu (tak lub nie).

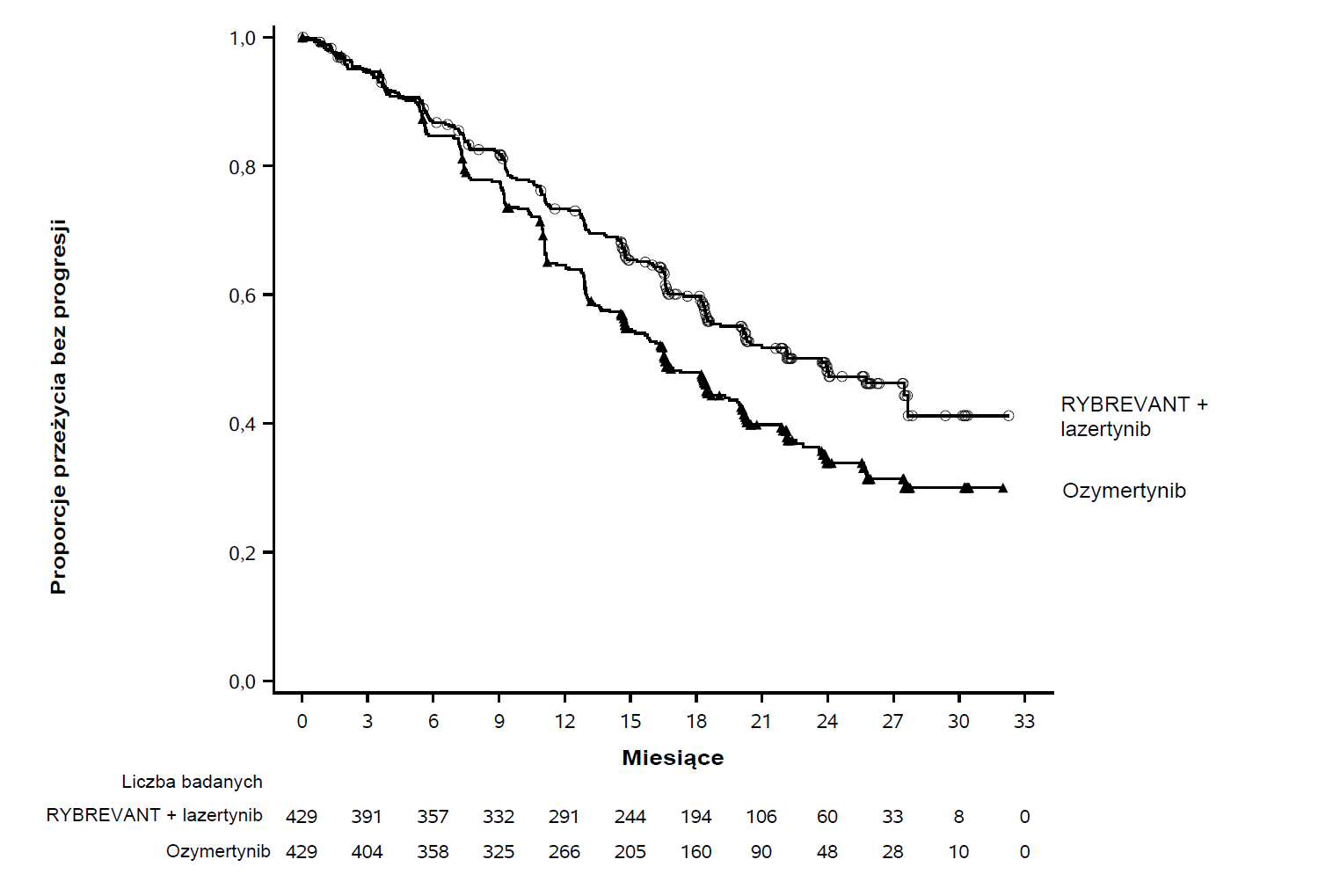
Dane demograficzne na początku badania i charakterystyka choroby były zrównoważone we wszystkich ramionach leczenia. Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 25-88), przy czym 45% pacjentów było w wieku ≥65 lat; 62% stanowiły kobiety; 59% pacjentów było rasy azjatyckiej, a 38% było rasy białej. Wyjściowy stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0 (34%) lub 1 (66%); 69% nigdy nie paliło; 41% miało wcześniej przerzuty do mózgu; a 90% miało raka w stadium IV w początkowej diagnozie. W odniesieniu do statusu mutacji EGFR, 60% stanowiły delecje eksonu 19, a 40% stanowiły mutacje substytucyjne eksonu 21 L858R.

Rybrewant w skojarzeniu z lazertynibem wykazał statystycznie istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression‑free survival*, PFS) w ocenie BICR.

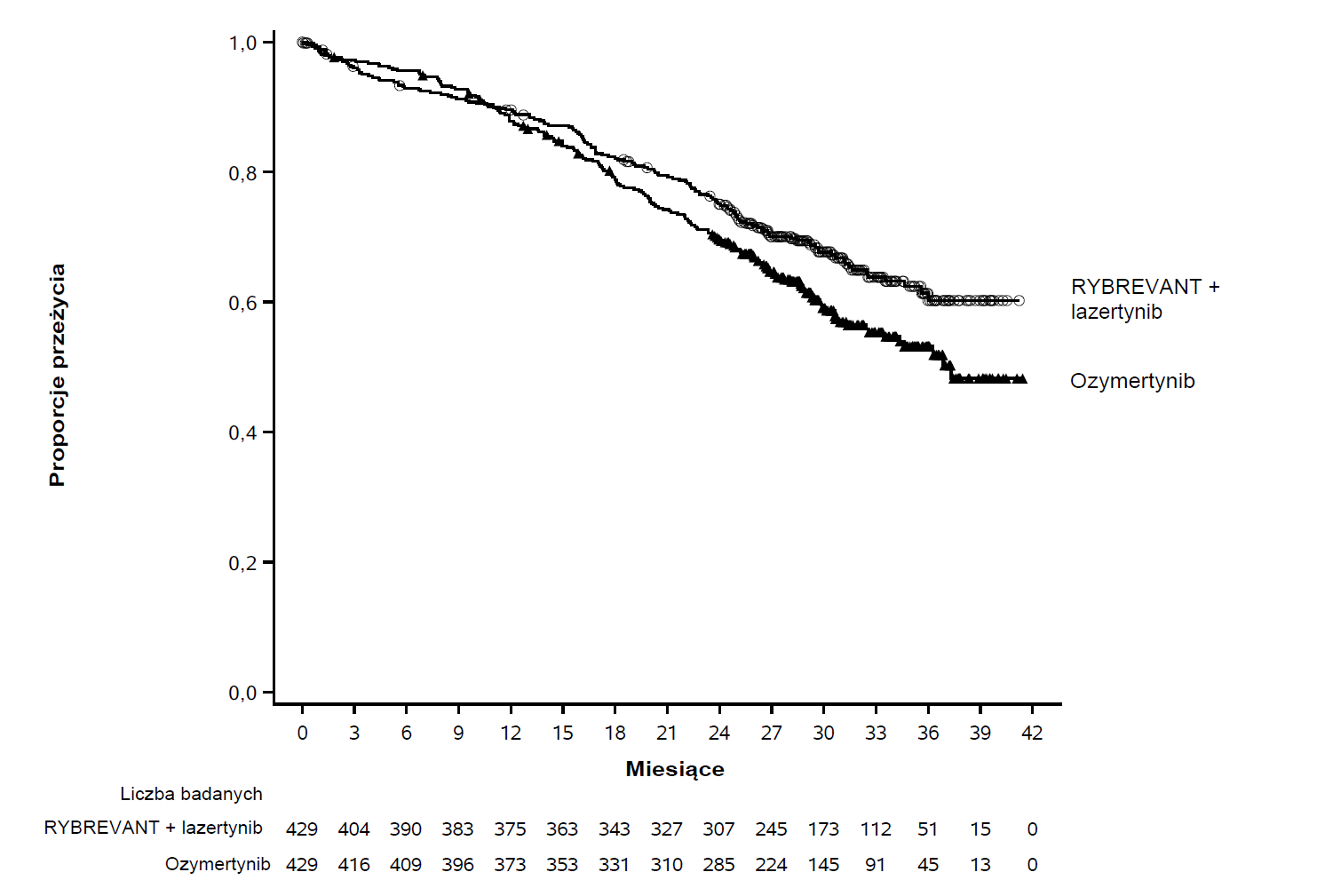
Przy medianie obserwacji wynoszącej około 31 miesięcy, zaktualizowany OS HR wynosił 0,77; (95% CI: 0,61, 0,96; p=0,0185). Nie było to istotne statystycznie w porównaniu z dwustronnym poziomem istotności 0,00001.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabela 10. Wyniki skuteczności w badaniu MARIPOSA** | | |
|  | **Rybrevant + lazertynib**  **(N=429)** | **Ozymertynib**  **(N=429)** |
| **Przeżycie wolne od progresji (PFS)a** | | |
| Liczba zdarzeń | 192 (45%) | 252 (59%) |
| Mediana, miesiące (95% CI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| HR (95% CI); wartość-p | 0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002 | |
| **Całkowite przeżycie (OS)** | | |
| Liczba zdarzeń | 142 (33%) | 177 (41%) |
| Mediana, miesiące (95% CI) | NE (NE; NE) | 37;3 (32;5; NE) |
| HR (95% CI); wartość-pb | 0,77 (0,61; 0,96); p=0,0185 | |
| **Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR)a,c** | | |
| ORR % (95% CI) | 80% (76%; 84%) | 77% (72%; 81%) |
| **Czas trwania odpowiedzi (DOR)a,c** | | |
| Mediana, miesiące (95% CI) | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = zaślepiony niezależny przegląd centralny; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania  Wyniki PFS pochodzą z okresu odcięcia danych 11 sierpnia 2023 r. przy miedianie czasu obserwacji wynoszącej 22 miesiące. Wyniki OS, DOR i ORR pochodzą z okresu odcięcia danych 13 maja 2024 r. przy miedianie czasu obserwacji wynoszącej 31,3 miesiące.  a BICR według RECIST v1.1  b Wartość p jest porównywana z dwustronnym poziomem istotności wynoszącym 0,00001. W związku z tym wyniki OS nie są istotne statystycznie według ostatniej analizy okresowej.  c W oparciu o potwierdzonych respondentów. | | |

**Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera PFS u wcześniej nieleczonych pacjentów z NSCLC według oceny BICR**



**Wykres 2: Krzywa Kaplana-Meiera OS u wcześniej nieleczonych pacjentów z NSCLC**



Wewnątrzczaszkowy ORR i DOR według BICR były wstępnie określonymi punktami końcowymi w badaniu MARIPOSA. W podgrupie pacjentów ze zmianami wewnątrzczaszkowymi, na początku badania skojarzenie produktu leczniczego Rybrevant i lazertynibu wykazało podobny wewnątrzczaszkowy ORR do kontroli. Zgodnie z protokołem, u wszystkich pacjentów w badaniu MARIPOSA wykonano seryjne badania MRI mózgu w celu oceny odpowiedzi wewnątrzczaszkowej i czasu jej trwania. Wyniki podsumowano w tabeli 11.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabela 11: Wewnątrzczaszkowy ORR i DOR według oceny BICR u osób ze zmianami wewnątrzczaszkowymi na początku badania MARIPOSA** | | |
|  | **Rybrevant + lazertynib**  **(N=180)** | **Ozymertinib**  **(N=186)** |
| **Ocena odpowiedzi guza wewnątrzczaszkowego** | | |
| Wewnątrzczaszkowy ORR (CR+PR), % (95% CI) | 77%  (70%, 83%) | 77%  (70%, 82%) |
| Pełna odpowiedź | 63% | 59% |
| **Wewnątrzczaszkowy DOR** | | |
| Liczba respondentów | 139 | 144 |
| Mediana, miesiące (95% CI) | NE (21,4; NE) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| CI = przedział ufności  NE = nie do oszacowania  Wewnątrzczaszkowe wyniki ORR i DOR pochodzą z daty odcięcia danych 13 maja 2024 r. z medianą obserwacji wynoszącą 31,3 miesięcy. | | |

*Wcześniej leczony NSCLC z delecjami eksonu 19 EGFR lub mutacjami substytucji eksonu 21 L858R (MARIPOSA-2)*

MARIPOSA-2 jest randomizowanym (2:2:1), otwartym, wieloośrodkowym badaniem fazy 3. u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC z delecją w eksonie 19 EGFR lub mutacją substytucji eksonu 21 L858R (badanie mutacji mogło zostać przeprowadzone w momencie rozpoznania miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby lub później. Badanie nie musiało być powtarzane w momencie przystąpienia do badania po wcześniejszym ustaleniu statusu mutacji EGFR) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji (TKI). Do badania przydzielono losowo łącznie 657 pacjentów, z których 263 otrzymywało karboplatynę i pemetreksed (CP), a 131 otrzymywało Rybrevant w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem (Rybrevant-CP). Dodatkowo, 263 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem, karboplatyną i pemetreksedem w oddzielnym ramieniu badania. Rybrewant podawano dożylnie w dawce 1400 mg (pacjentom o masie ciała <80 kg) lub 1750 mg (pacjentom o masie ciała ≥80 kg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie co 3 tygodnie w dawce 1750 mg (pacjentom o masie ciała <80 kg) lub 2100 mg (pacjentom o masie ciała ≥80 kg), począwszy od 7. tygodnia, aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Karboplatynę podawano dożylnie w obszarze pod krzywą stężenia w funkcji czasu wynoszącą 5 mg/ml na minutę (AUC 5) raz na 3 tygodnie, przez okres do 12 tygodni. Pemetreksed podawano dożylnie w dawce 500 mg/m2 raz na 3 tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Pacjentów stratyfikowano według linii leczenia ozymertynibem (pierwsza lub druga linia), wcześniejszych przerzutów do mózgu (tak lub nie) oraz rasy azjatyckiej (tak lub nie).

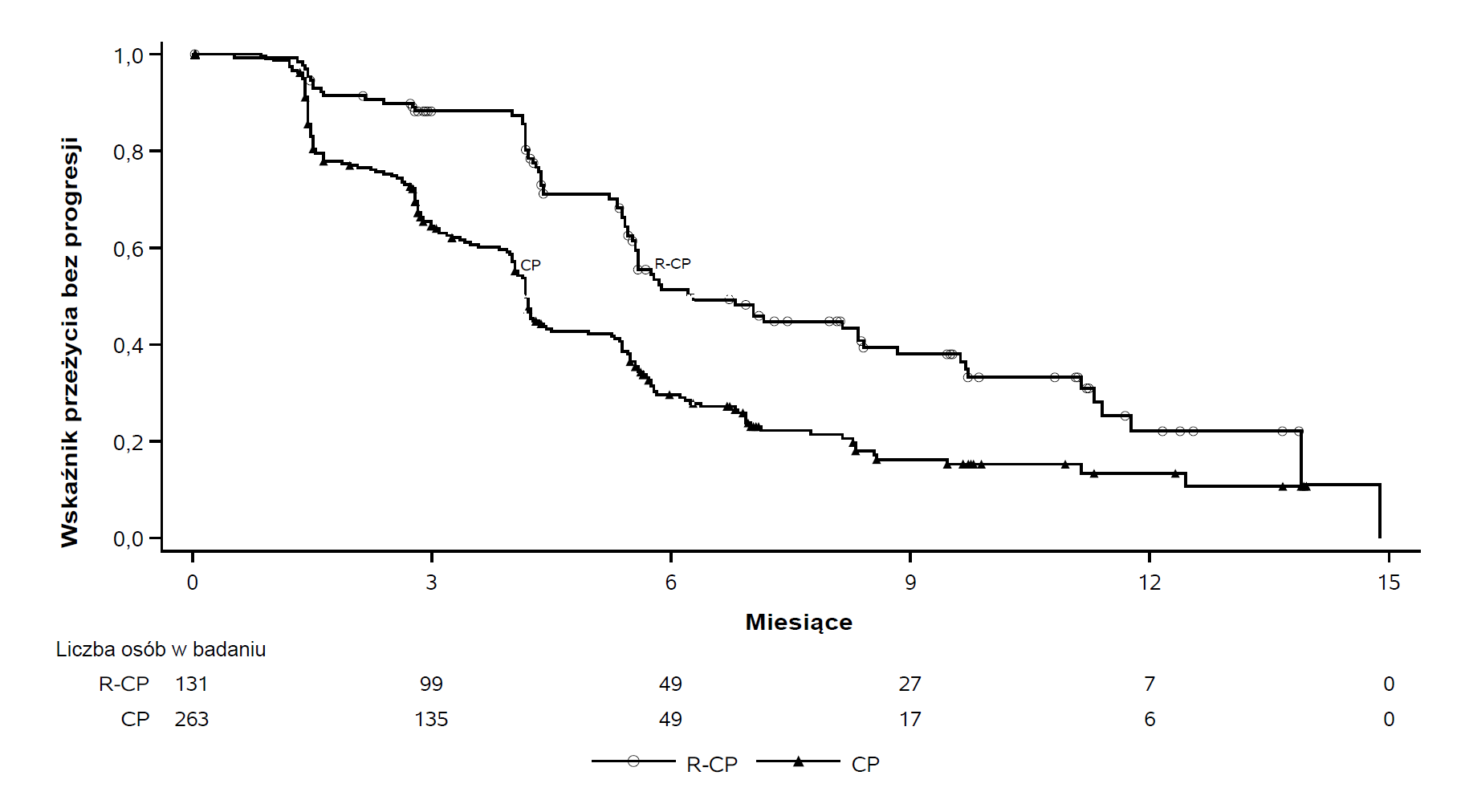
Spośród 394 pacjentów, przydzielonych losowo do ramienia Rybrevant-CP lub ramienia CP, mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: 31-85), przy czym 38% pacjentów było w wieku ≥65 lat; 60% stanowiły kobiety; 48% było rasy azjatyckiej, a 46% rasy białej. Wyjściowy stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0 (40%) lub 1 (60%); 66% nigdy nie paliło tytoniu; 45% miało przerzuty do mózgu w wywiadzie, a 92% miało raka w stadium IV przy początkowej diagnozie.

Rybrevant w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem wykazał statystycznie istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z karboplatyną i pemetreksedem, z HR wynoszącym 0,48 (95% CI: 0,36, 0,64; p<0,0001). W czasie drugiej analizy pośredniej dla OS, z medianą obserwacji wynoszącą około 18,6 miesięcy dla ramienia Rybrevant-CP i około 17,8 miesięcy dla ramienia CP, HR OS wyniósł 0,73 (95%CI: 0,54, 0,99; p=0,0386). Nie było to istotne statystycznie (testowane na wcześniej określonym poziomie istotności 0,0142).

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 12.

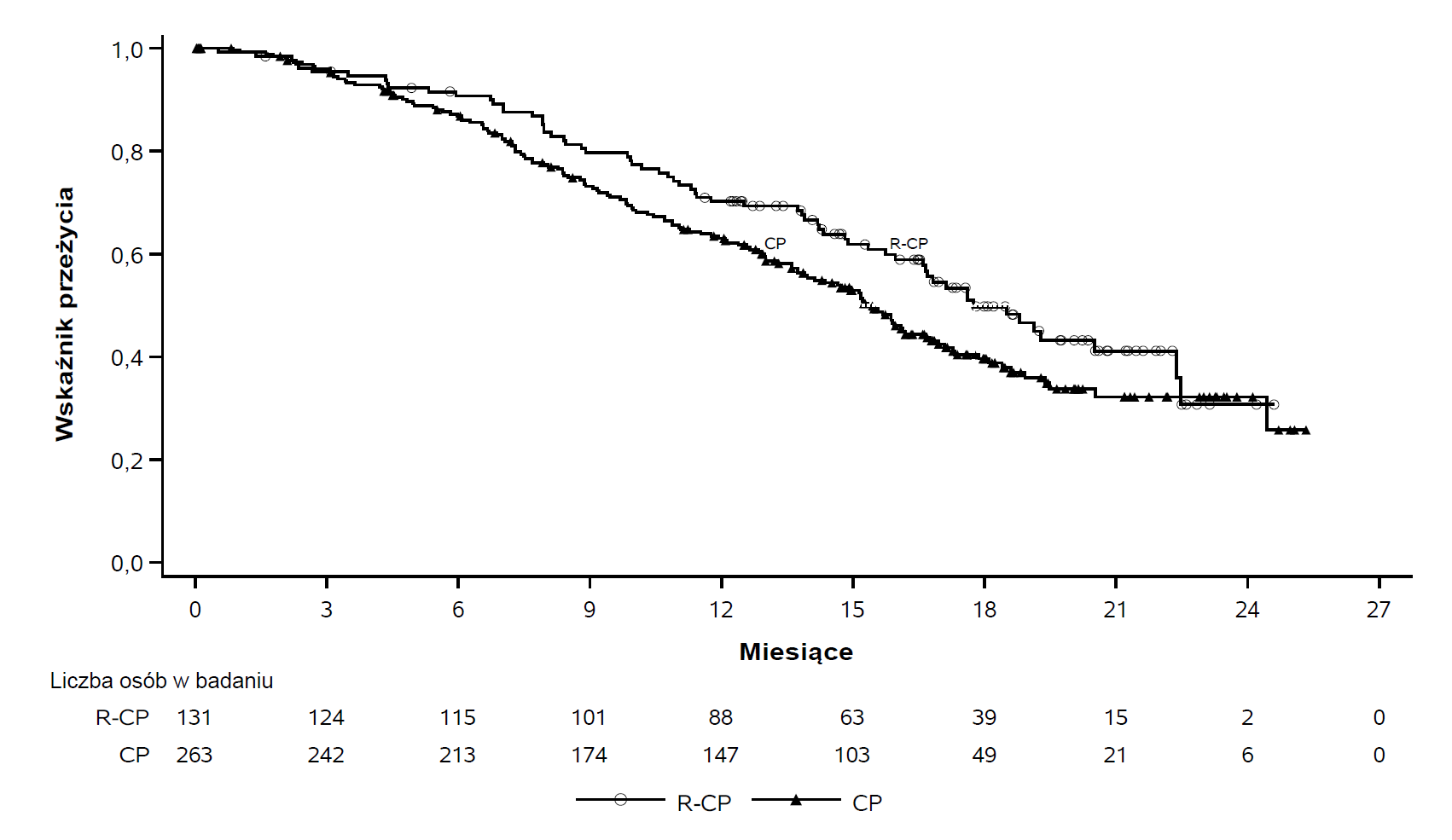
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabela 12: Wyniki skuteczności w badaniu MARIPOSA-2** | | |
|  | **Rybrevant +**  **karboplatyna+ pemetreksed**  **(N=131)** | **karboplatyna+pemetreksed**  **(N=263)** |
| **Przeżycie wolne od progresji (PFS)a** | | |
| Liczba zdarzeń | 74 (57) | 171 (65) |
| Mediana, miesiące (95% CI) | 6,3 (5,6; 8,4) | 4,2 (4,0; 4,4) |
| HR (95% CI); wartość p | 0,48 (0,36; 0,64); p<0,0001 | |
| **Całkowite przeżycie (OS)** | | |
| Liczba zdarzeń | 65 (50) | 143 (54) |
| Mediana, miesiące (95% CI) | 17,7 (16,0; 22,4) | 15,3 (13,7; 16,8) |
| HR (95% CI); wartość pb | 0,73 (0,54; 0,99); p=0,0386 | |
| **Obiektywny wskaźnik odpowiedzia** | | |
| ORR, % (95% CI) | 64% (55%, 72%) | 36% (30%, 42%) |
| Iloraz szans (95% CI); wartość p | 3,10 (2,00; 4,80); p<0,0001 | |
| **Czas trwania odpowiedzi (DOR)**a | | |
| Mediana (95% CI), miesiące | 6,90 (5,52; NE) | 5,55 (4,17; 9,56) |
| Pacjenci z DOR ≥ 6 miesiecy | 31,9% | 20,0% |
| CI = przedział ufności  NE = nie do oszacowania  Wyniki PFS, DOR i ORR pochodzą z okresu odcięcia danych 10 lipca 2023 r., kiedy przeprowadzono testowanie hipotez i ostateczną analizę dla tych punktów końcowych. Wyniki OS pochodzą z danych odciętych 26 kwietnia 2024 r. z drugiej analizy pośredniej OS.  a Ocena BICR  b Wartość p jest porównywana z 2-stronnym poziomem istotności wynoszącym 0,0142. W związku z tym wyniki OS nie są istotne od drugiej analizy okresowej. | | |

**Wykres 3: Krzywa Kaplana-Meiera PFS u wcześniej leczonych pacjentów z NSCLC według oceny BICR**



Korzyści w zakresie PFS, wynikające ze stosowania schematu Rybrevant-CP w porównaniu ze schematem CP, były spójne we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach poddanych analizie, w tym pod względem pochodzenia etnicznego, wieku, płci, historii palenia tytoniu i statusu przerzutów do OUN w momencie rozpoczęcia badania.

**Wykres 4: Krzywa Kaplana-Meiera OS u wcześniej leczonych pacjentów z NSCLC**



*Dane dotyczące skuteczności stosowania w przypadku przerzutów wewnątrzczaszkowych*

Pacjenci z bezobjawowymi lub wcześniej leczonymi i stabilnymi przerzutami wewnątrzczaszkowymi kwalifikowali się do randomizacji w badaniu MARIPOSA-2.

Leczenie schematem Rybrevant-CP wiązało się z liczbowym wzrostem wewnątrzczaszkowego ORR (23,3% dla schematu Rybrevant-CP w porównaniu z 16,7% dla schematu CP, iloraz szans 1,52; 95% CI (0,51, 4,50) i wewnątrzczaszkowego DOR (13,3 miesięcy 95% CI (1,4, NE) w ramieniu Rybrevant-CP w porównaniu z 2,2 miesiąca; CI (1,4, NE) w ramieniu CP). Mediana obserwacji dla ramienia Rybrevant-CP wynosiła około 18,6 miesięcy.).

*Wcześniej nieleczony niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) z mutacjami insercji eksonu 20 (PAPILLON)*

PAPILLON to randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy 3. porównujące leczenie produktem Rybrevant w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem z samą chemioterapią (karboplatyna i pemetreksed) u pacjentów z nieleczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC z aktywującymi mutacjami insercyjnymi EGFR eksonu 20. Próbki tkanki guza (92,2%) i (lub) osocza (7,8%) wszystkich 308 pacjentów zostały przebadane lokalnie w celu określenia statusu mutacji insercji EGFR eksonu 20 przy użyciu sekwencjonowania następnej generacji (NGS) u 55,5% pacjentów i (lub) reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) u 44,5% pacjentów. Przeprowadzono również testy centralne przy użyciu testu tkankowego AmoyDx® LC10, testu docelowego Thermo Fisher Oncomine Dx i testu osoczowego Guardant 360® CDx.

Pacjenci z przerzutami do mózgu podczas badań przesiewowych kwalifikowali się do udziału w badaniu, gdy byli poddani definitywnemu leczeniu, stabilni klinicznie, bezobjawowi i nie otrzymywali kortykosteroidów przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją.

Rybrevant podawano dożylnie w dawce 1400 mg (pacjentom o masie ciała <80 kg) lub 1750 mg (pacjentom o masie ciała ≥80 kg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie co 3 tygodnie w dawce 1750 mg (pacjentom o masie ciała <80 kg) lub 2100 mg (pacjentom o masie ciała ≥80 kg), począwszy od 7. tygodnia, aż do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Karboplatynę podawano dożylnie w zakresie pola pod krzywą stężenia w czasie 5 mg/ml na minutę raz na 3 tygodnie, przez okres do 12 tygodni. Pemetreksed podawano dożylnie w dawce 500 mg/m2 raz na 3 tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Randomizacja była stratyfikowana według stanu sprawności ECOG (0 lub 1) i wcześniejszych przerzutów do mózgu (tak lub nie). Pacjenci przydzieleni losowo do ramienia z karboplatyną i pemetreksedem, u których potwierdzono progresję choroby, mogli przejść na monoterapię produktem Rybrevant.

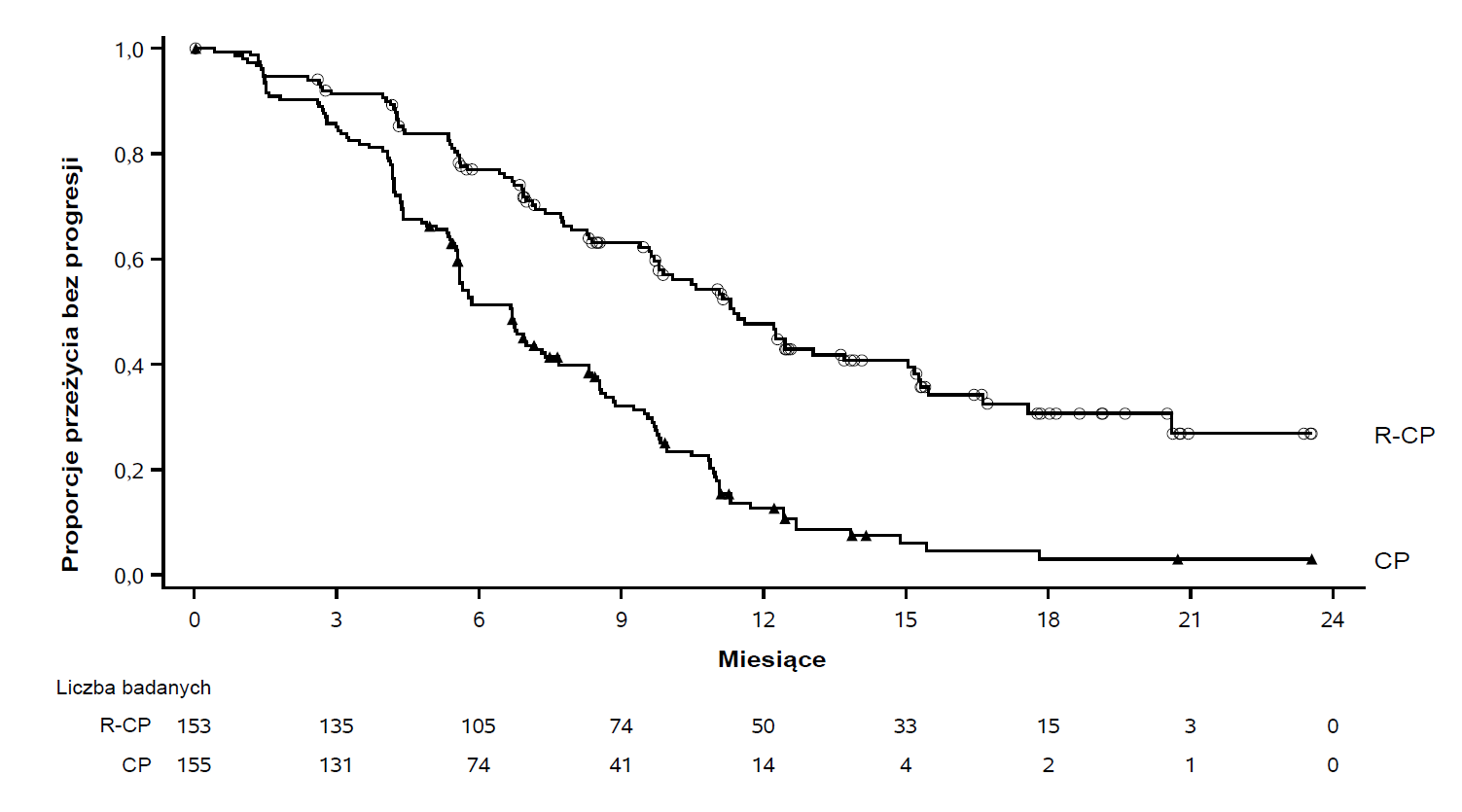
Łącznie 308 pacjentów przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej Rybrevant w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem (N=153) lub karboplatyną i pemetreksedem (N=155). Mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: od 27 do 92 lat), przy czym 39% badanych było w wieku ≥65 lat; 58% stanowiły kobiety; 61% było rasy azjatyckiej, a 36% rasy białej. Wyjściowy stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0 (35%) lub 1 (64%); 58% nigdy nie paliło tytoniu; 23% miało przerzuty do mózgu w wywiadzie, a 84% miało raka w stadium IV przy początkowej diagnozie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania PAPILLON było PFS, oceniane przez BICR. Mediana czasu obserwacji wyniosła 14,9 miesiąca (zakres: 0,3 do 27,0).

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 13.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabela 13: Wyniki skuteczności w badaniu PAPILLON** | | |
|  | **Rybrevant +**  **karboplatyna+**  **pemetreksed**  **(N=153)** | **karboplatyna+**  **pemetreksed**  **(N=155)** |
| **Przeżycie wolne od progresji (PFS) a** | | |
| Liczba zdarzeń | 84 (55%) | 132 (85%) |
| Mediana, miesiące (95% CI) | 11,4 (9,8; 13,7) | 6,7 (5,6; 7,3) |
| HR (95% CI); wartość p | 0,395 (0,29;0,52); p<0,0001 | |
| **Obiektywny wskaźnik odpowiedzia,b** | | |
| ORR, % (95% CI) | 73% (65%;80%) | 47% (39%; 56%) |
| Iloraz szans (95% CI); wartość p | 3,0 (1,8; 4,8); p<0,0001 | |
| Pełna odpowiedź | 3,9% | 0,7% |
| Częściowa odpowiedź | 69% | 47% |
| **Całkowite przeżycie (OS)c** | | |
| Liczba zdarzeń | 40 | 52 |
| Mediana OS, miesiące (95% CI) | NE (28,3; NE) | 28,6 (24,4; NE) |
| HR (95% CI); wartość p | 0,756 (0,50; 1,14); p=0,1825 | |
| CI = przedział ufności  NE = nie do oszacowania  a Zaślepiony niezależny przegląd centralny według RECIST v1.1  b Na podstawie oszacowania Kaplana-Meiera.  c Na podstawie wyników zaktualizowanego OS z medianą obserwacji wynoszącą 20,9 miesiąca. Analiza OS nie została skorygowana o potencjalnie zakłócający wpływ krzyżowania (78 [50,3%] pacjentów w ramieniu karboplatyna + pemetreksed, którzy otrzymali następnie leczenie Rybrevantem w monoterapii). | | |

**Wykres 5: Krzywa Kaplana-Meiera PFS u wcześniej nieleczonych pacjentów z NSCLC w ocenie BICR**



Korzyści w zakresie PFS, wynikające ze stosowania produktu Rybrevant w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem w porównaniu z karboplatyną i pemetreksedem, były spójne we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach dotyczących przerzutów do mózgu w momencie włączenia do badania (tak lub nie), wieku (<65 lat lub ≥65 lat), płci (mężczyźni lub kobiety), rasy (azjatycka lub inna niż azjatycka), masy ciała (<80 kg lub ≥80 kg), stanu sprawności w skali ECOG (0 lub 1) oraz historii palenia tytoniu (tak lub nie).

**Wykres 6: Krzywa Kaplana-Meiera OS u wcześniej nieleczonych pacjentów z NSCLC w ocenie BICR**



*Wcześniej leczony niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) z mutacjami insercji eksonu 20 (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS to wieloośrodkowe, otwarte, wielokohortowe badanie, które przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności produktu Rybrevant u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC. Skuteczność oceniono u 114 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC, u których występowały mutacje insercyjne eksonu 20 genu kodującego EGFR, w sytuacji progresji choroby w trakcie chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub po niej, i u których mediana czasu obserwacji wyniosła 12,5 miesięcy. Próbki tkanki nowotworowej (93%) i (lub) osocza (10%) wszystkich pacjentów były badane lokalnie w celu określenia statusu mutacji insercyjnych eksonu 20 genu kodującego EGFR przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS) u 46% pacjentów i (lub) reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction,* PCR) u 41% pacjentów; u 4% pacjentów nie określono metod badawczych. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu lub ILD w wywiadzie, wymagający długotrwałego leczenia steroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu ostatnich 2 lat. Rybrevant był podawany dożylnie w dawce 1050 mg pacjentom o masie <80 kg lub w dawce 1400 mg pacjentom o masie ≥ 80 kg raz w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie co 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5., aż do utraty korzyści klinicznych lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), oceniany przez badacza, zdefiniowany jako potwierdzona całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR) lub częściowa odpowiedź (ang. *partial response*, PR), w oparciu o kryteria odpowiedzi RECIST v 1.1. Dodatkowo, pierwszorzędowy punkt końcowy był oceniany w oparciu o zaślepioną niezależną ocenę centralną (ang. *blinded independent central review*, BICR). Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR).

Mediana wieku wynosiła 62 (zakres: 36–84) lata, przy czym 41% pacjentów miało ≥65 lat, 61% stanowiły kobiety, 52% stanowili Azjaci, a 37% było rasy białej. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres: od 1 do 7 terapii). Na początku leczenia 29% miało stan sprawności wg. skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) równy 0, a 70% – stan sprawności wg skali ECOG równy 1; 57% nigdy nie paliło, 100% miało raka w stadium IV, a u 25% leczono wcześniej przerzuty do mózgu. Insercje w eksonie 20 zaobserwowano przy 8 różnych pozycjach; najbardziej powszechnymi pozycjami były A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) oraz N771 (11%).

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 14.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabela 14. Wyniki skuteczności w badaniu CHRYSALIS** | |
|  | **Ocena badacza**  **(N=114)** |
| **Całkowity odsetek odpowiedzi** a,b (95% CI) | 37% (28%; 46%) |
| Całkowita odpowiedź | 0% |
| Częściowa odpowiedź | 37% |
| **Czas trwania odpowiedzi** | |
| Medianac (95% CI), miesiące | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Pacjenci z DOR ≥6 miesięcy | 64% |
| CI = przedział ufności  a Potwierdzona odpowiedź.  b Wyniki ORR i DOR w ocenie badacza były zgodne z wynikami podawanymi w ocenie BICR; ORR według oceny BICR wynosił 43% (34%, 53%), z 3% odsetkiem CR i 40% odsetkiem PR, mediana DOR według oceny BICR wynosiła 10,8 miesięcy (95% CI: 6,9, 15,0), a chorych z DOR ≥ 6 miesięcy według oceny BICR było 55%.  c W oparciu o estymację Kaplana-Meiera. | |

Aktywność przeciwnowotworową zaobserwowano we wszystkich badanych podtypach mutacji.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zasadniczo nie obserwowano różnic w skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku ≥65 lat i pacjentami w wieku <65 lat.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rybrevant we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w niedrobnokomórkowym raku płuca (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Na podstawie danych z monoterapii produktem Rybrevant, pole powierzchni pod krzywą stężenia amiwantamabu w zależności od czasu (AUCtydzień 1) rośnie proporcjonalnie w zakresie dawek od 350 do 1750 mg.

Na podstawie symulacji z modelu farmakokinetyki populacyjnej, AUC1tydzień było około 2,8 razy wyższe po piątej dawce dla 2-tygodniowego schematu dawkowania i 2,6 razy wyższe po czwartej dawce dla 3-tygodniowego schematu dawkowania. Stężenia amiwantamabu w stanie stacjonarnym zostały osiągnięte w 13. tygodniu zarówno dla 3-tygodniowego, jak i 2-tygodniowego schematu dawkowania, a kumulacja ogólnoustrojowa była 1,9-krotna.

Dystrybucja

W oparciu o indywidualne oszacowania parametrów farmakokinetycznych (PK) amiwantamabu w analizie PK populacji, średnia geometryczna (CV%) całkowitej objętości dystrybucji wynosi 5,12 (27,8%) litrów po podaniu zalecanej dawki produktu leczniczego Rybrevant.

Eliminacja

W oparciu o indywidualne oszacowania parametrów PK amiwantamabu w analizie PK populacji, średnia geometryczna (CV%) klirensu liniowego (CL) i końcowego okresu półtrwania związanego z klirensem liniowym wynosi odpowiednio 0,266 (30,4%) l/dobę i 13,7 (31,9%) dni.

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce amiwantamabu w zależności od wieku (21–88 lat).

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce amiwantamabu u pacjentów z łagodnymi (60 ≤klirens kreatyniny (CrCl) <90 ml/min), umiarkowanymi (29 ≤CrCl <60 ml/min) lub ciężkimi (15 ≤CrCl<29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone (n=1), ale nie ma dowodów wskazujacych na konieczność dostosowania dawki u tych pacjentów. Wpływ krańcowego stadium niewydolności nerek (CrCl <15 ml/min) na farmakokinetykę amiwantamabu jest nieznany.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Jest mało prawdopodobne, aby zmiany czynności wątroby miały jakikolwiek wpływ na eliminację amiwantamabu, ponieważ cząsteczki na bazie IgG1, takie jak amiwantamab, nie są metabolizowane poprzez szlaki wątrobowe.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę amiwantamabu w przypadku łagodnych zaburzeń czynności wątroby [(bilirubina całkowita≤GGN i AspAT>GGN) lub (GGN<bilirubina całkowita≤1,5 x GGN)] lub umiarkowanych (1,5 x GGN<bilirubina całkowita ≤3 x GGN i dowolne AspAT) zaburzeń czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (n=1), ale nie ma dowodów wskazujących na konieczność dostosowania dawki u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita >3 razy GGN) na farmakokinetykę amiwantamabu jest nieznany.

*Dzieci i młodzież*

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rybrevant u dzieci i młodzieży.

**5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu ustalenia działania rakotwórczego amiwantamabu. Rutynowe badania genotoksyczności i rakotwórczości na ogół nie mają zastosowania do leków biologicznych, ponieważ duże białka nie mogą dyfundować do komórek ani wchodzić w interakcje z DNA lub materiałem chromosomalnym.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny wpływu na rozród i rozwój potomstwa, ale na podstawie mechanizmu działania amiwantamabu przypuszcza się, że może on powodować uszkodzenie płodu lub wady rozwojowe. Na podstawie doniesień literaturowych zmniejszenie, eliminacja lub zakłócenie sygnalizacji EGFR zarodka, płodu lub matki może uniemożliwić zagnieżdżenie, powodować utratę zarodka lub płodu na różnych etapach ciąży (poprzez działanie na rozwój łożyska), powodować wady rozwojowe w wielu narządach lub wczesną śmierć płodów, które przeżyły. Podobnie eliminacja MET lub jego ligandu wątrobowego czynnika wzrostu (ang. *hepatocyte growth factor,* HGF) była śmiertelna dla zarodka z powodu poważnych wad rozwoju łożyska, a płody wykazywały defekty w rozwoju mięśni w wielu narządach. Wiadomo, że ludzka IgG1 przechodzi przez łożysko. Dlatego amiwantamab może być przenoszony od matki do rozwijającego się płodu.

**6. DANE FARMACEUTYCZNE**

**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Dwuwodna sól disodowa kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA)

L-histydyna

L-histydyny chlorowodorek jednowodny

L-metionina

Polisorbat 80 (E433)

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

**6.3 Okres ważności**

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową dla czasu 10 godzin w temperaturze od 15°C do 25 C przy świetle pomieszczenia. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rozcieńczenia nie uniemożliwia ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie od razu zużyty, za czas i warunki przechowywania produktu przed zużyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik.

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

7 ml koncentratu w fiolce ze szkła typu 1 z elastomerowym zamknięciem i aluminiową uszczelką z korkiem typu flip-off, zawierającej 350 mg amiwantamabu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Roztwór do dożylnej infuzji należy przygotować z wykorzystaniem techniki aseptycznej w następujący sposób:

Przygotowanie

* Określić wymaganą dawkę oraz liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego Rybrevant na podstawie masy ciała pacjenta w punkcie początkowym (patrz punkt 4.2). Każda fiolka zawiera 350 mg amiwantamabu.
* W przypadku dawkowania co 2 tygodnie pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1050 mg, a pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymują 1400 mg raz w tygodniu, łącznie 4 dawki, a następnie co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia.
* W przypadku dawkowania co 3 tygodnie, pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1400 mg raz w tygodniu, łącznie 4 dawki, a następnie 1750 mg co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia, a pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymują 1750 mg raz w tygodniu, łącznie 4 dawki, a następnie 2100 mg co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia.
* Sprawdzić, czy roztwór produktu leczniczego Rybrevant jest bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować, jeśli wystąpiło odbarwienie lub występują widoczne cząstki.
* Pobrać z 250 ml worka infuzyjnego, a następnie usunąć, objętość 5% roztworu glukozy lub roztworu 9 mg/ml (0.9%) chlorku sodu do wstrzykiwań równą wymaganej objętości roztworu produktu leczniczego Rybrevant, która ma być dodana (usunąć 7 ml rozcieńczalnika z worka infuzyjnego na każdą fiolkę). Worki infuzyjne muszą być wykonane z polichlorku winylu (PVC), polipropylenu (PP), polietylenu (PE) lub mieszanki poliolefinowej (PP + PE).
* Pobrać 7 ml produktu leczniczego Rybrevant z każdej potrzebnej fiolki i dodać do worka infuzyjnego. Każda fiolka zawiera 0,5 ml nadmiaru, aby zapewnić wystarczającą objętość do pobrania. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 250 ml. Należy wyrzucić fiolkę z całą niewykorzystaną porcją leku.
* Delikatnie odwrócić worek, aby wymieszać roztwór. Nie wstrząsać.
* Przed podaniem skontrolować wzrokowo na obecność cząstek stałych i odbarwienia. Nie stosować, jeśli wystąpiło odbarwienie lub widoczne są cząstki.

Podawanie

* Podać rozcieńczony roztwór za pomocą infuzji dożylnej z użyciem zestawu infuzyjnego z regulatorem przepływu oraz sterylnym, niepirogennym filtrem z polieterosulfonu o niskim stopniu wiązania białek (PES) na linii (rozmiar porów 0,22 lub 0,2 mikrometra). Zestaw do podawania musi być wykonany z poliuretanu (PU), polibutadienu (PBD), PVC, PP albo PE.
* Zestaw do podawania z filtrem należy napełnić 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu przed rozpoczęciem każdej infuzji produktu Rybrevant.
* Nie należy prowadzić infuzji produktu leczniczego Rybrevant równocześnie w tej samej linii dożylnej z innymi środkami.
* Rozcieńczony roztwór należy podać w ciągu 10 godzin (łącznie z czasem infuzji) w temperaturze pokojowej (15°C do 25°C) i w świetle pomieszczenia
* Ze względu na częstość występowania IRR przy podawaniu pierwszej dawki, w tygodniu 1. i tygodniu 2. amiwantamab należy podawać w infuzji do żyły obwodowej; w kolejnych tygodniach, gdy ryzyko IRR jest mniejsze, można zastosować infuzję przez dożylne dojście centralne. Należy zapoznać się z szybkością infuzji w punkcie 4.2.

Usuwanie

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednokrotnego użytku i wszelkie niewykorzystane w ciągu 10 godzin resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1594/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2021

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 września 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

BT_1000x858pxNiniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybrevant 1600 mg roztwór do wstrzykiwań

Rybrevant 2240 mg roztwór do wstrzykiwań

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Rybrevant 1600 mg roztwór do wstrzykiwań

Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 160 mg amiwantamabu.

Jedna fiolka 10 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1600 mg amiwantamabu.

Rybrevant 2240 mg roztwór do wstrzykiwań

Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 160 mg amiwantamabu.

Jedna fiolka 14 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2240 mg amiwantamabu.

Amiwantamab jest to w pełni ludzkie przeciwciało dwuswoiste na bazie immunoglobuliny G1 (IgG1) skierowane przeciwko receptorom naskórkowego czynnika wzrostu (EGF) i przejścia mezenchymalno-nabłonkowego (MET), wytwarzane w hodowli komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego – CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden ml roztworu zawiera 0,6 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

**4.1 Wskazania do stosowania**

Rybrevant w postaci do podawania podskórnego jest wskazany:

* w skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (*non‑small cell lung cancer*, NSCLC) z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R.
* w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

**4.2 Posology and method of administration**

Leczenie produktem leczniczym Rybrevant w postaci podskórnej powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rybrevant w postaci podskórnej należy określić status mutacji EGFR z próbki tkanki guza lub osocza, za pomocą zwalidowanej metody badawczej. Jeśli w próbce osocza nie wykryto mutacji, należy zbadać tkankę guza, o ile jest ona dostępna w wystarczającej ilości i jakości, ze względu na możliwość uzyskania fałszywie ujemnych wyników przy użyciu testu osoczowego. Po ustaleniu statusu mutacji EGFR, badania nie muszą być powtarzane (patrz punkt 5.1).

Rybrevant w postaci podskórnej powinien być podawany przez wykwalifikowany personel medyczny z dostępem do odpowiedniego zaplecza medycznego, potrzebnego do opanowania reakcji związanych z podaniem w przypadku ich wystąpienia.

Dawkowanie

Należy stosować premedykację w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z podaniem produktu Rybrevant w postaci podskórnej (patrz „Modyfikacje dawki” oraz „Zalecane stosowane jednocześnie produkty lecznicze” poniżej).

Zalecane dawki produktu leczniczego Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem lub w monoterapii, w zależności od masy ciała, przedstawiono w tabeli 1.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabela 1: Zalecane dawkowanie produktu Rybrevant w postaci podskórnej** | | |
| **Masa ciała na początku leczenia\*** | **Zalecana dawka** | **Harmonogram** |
| Mniejsza niż 80 kg | 1600 mg | * Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. * Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia |
| Większa lub równa 80 kg | 2240 mg | * Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. * Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia |
| \* Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku późniejszych zmian masy ciała. | | |

W przypadku podawania w skojarzeniu z lazertynibem zaleca się podawanie produktu Rybrevant w postaci podskórnej w dowolnym momencie po podaniu lazertynibu tego samego dnia. Informacje na temat zalecanego dawkowania lazertynibu znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu zawierającego lazertynib.

*Czas trwania terapii*

Zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem Rybrevant w postaci podskórnej do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

*Pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Rybrevant w postaci podskórnej w okresie od 1. do 4. tygodnia, należy ją podać w ciągu 24 godzin. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Rybrevant w postaci podskórnej począwszy od tygodnia 5, należy ją podać w ciągu 7 dni. W przeciwnym razie nie należy podawać pominiętej dawki, a następną dawkę należy podać zgodnie ze zwykłym schematem dawkowania.

*Modyfikacje dawki*

Dawkowanie należy przerwać w przypadku działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. do czasu zmniejszenia ich nasilenia do stopnia ≤1. lub wyjściowego. Jeżeli przerwa wynosi 7 dni lub krócej, należy wznowić dawkowanie dotychczasową dawką. Jeżeli przerwa jest dłuższa niż 7 dni, zaleca się ponowne rozpoczęcie dawkowania ze zmniejszoną dawką, jak podano w tabeli 2. Należy również zapoznać się ze szczegółowymi modyfikacjami dawek wymienionymi poniżej w tabeli 2, w przypadku określonych działań niepożądanych.

W przypadku stosowania w skojarzeniu lazertynibem, informacje na temat modyfikacji dawki znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu zawierającego lazertynib.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 2. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych** | | | |
| **Dawka\*** | **Dawka po pierwszym przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego** | **Dawka po drugim przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego** | **Dawka po trzecim przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego** |
| 1600 mg | 1050 mg | 700 mg | Przerwać podawanie produktu Rybrevant w postaci podskórnej |
| 2240 mg | 1600 mg | 1050 mg |
| \* Dawka, przy której wystąpiło działanie niepożądane | | | |

*Reakcje związane z podaniem*

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z podaniem produktu leczniczego Rybrevant w postaci podskórnej należy stosować odpowiednią premedykację (patrz „Zalecane stosowane jednocześnie produkty lecznicze”). Należy przerwać wstrzykniecia po zaobserwowaniu pierwszego objawu reakcji związanej z podaniem. Należy podawać dodatkowe, wspomagające produkty lecznicze (np. dodatkowe glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i przeciwwymiotne) zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4).

* Stopień 1-3 ( łagodny-ciężki): Po ustąpieniu objawów należy wznowić podawanie produktu leczniczego Rybrevant w postaci wstrzyknięć podskórnych. Jednocześnie stosowane produkty lecznicze należy podawać z następną dawką, w tym deksametazon (20 mg) lub jego odpowiednik (patrz tabela 3).
* Nawracający stopień 3. lub stopień 4. (zagrażający życiu): Odstawić na stałe produkt Rybrevant.

*Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. venous thromboembolic, VTE) podczas jednoczesnego stosowania z lazertynibem*

U pacjentów otrzymujących produkt Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem należy na początku leczenia podawać profilaktyczne leki przeciwzakrzepowe, aby zapobiec wystąpieniu VTE.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego antykoagulantu o bezpośrednim działaniu (ang. *direct acting oral anticoagulant*, DOAC) lub heparyny drobnocząsteczkowej (ang. *low‑molecular weight heparin*, LMWH). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K.

W przypadku zdarzeń VTE związanych z niestabilnością kliniczną (np. niewydolnością oddechową lub zaburzeniami czynności serca) należy wstrzymać stosowanie obu leków do czasu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta. Następnie można wznowić stosowanie obu produktów leczniczych w tej samej dawce. W przypadku nawrotu choroby pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego, należy odstawić produkt Rybrevant. Leczenie można kontynuować stosując lazertynib w tej samej dawce (patrz punkt 4.4).

*Zaburzenia skóry i paznokci*

Pacjentów należy poinstruować, aby ograniczyli ekspozycję na słońce w trakcie i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia produktem Rybrevant. W przypadku suchych obszarów zaleca się stosowanie bezalkoholowego kremu nawilżającego. Więcej informacji na temat profilaktyki reakcji skórnych i paznokci znajduje się w punkcie 4.4. Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 1.-2., należy rozpocząć leczenie objawowe; jeśli po 2 tygodniach nie nastąpi poprawa utrzymującej się wysypki stopnia 2., należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz tabela 2). Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 3., należy rozpocząć leczenie objawowe i rozważyć przerwanie podawania produktu Rybrevant w postaci podskórnej, aż do momentu poprawy stanu związanego z tym działaniem niepożądanym. Po złagodzeniu reakcji ze strony skóry lub paznokci do stopnia ≤2., należy wznowić podawanie produktu Rybrevant w postaci podskórnej w zmniejszonej dawce. Jeżeli u pacjenta wystąpią reakcje skórne stopnia 4., należy odstawić na stałe produkt leczniczy Rybrevant (patrz punkt 4.4).

*Choroba śródmiąższowa płuc*

Należy wstrzymać stosowanie produktu Rybrevant w postaci podskórnej w przypadku podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) lub działań niepożądanych podobnych do ILD (zapalenie płuc). Jeżeli u pacjenta zostanie potwierdzona ILD lub działania niepożądane podobne do ILD (np. zapalenie płuc), należy odstawić na stałe produkt Rybrevant (patrz punkt 4.4).

Zalecane stosowane jednocześnie produkty lecznicze

Przed podaniem pierwszej dawki (tydzień 1., dzień 1.), należy podać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe oraz glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z podaniem (patrz tabela 3). W przypadku kolejnych dawek konieczne jest podawanie leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych. Glikokortykosteroidy należy również ponownie włączyć po dłuższych przerwach w dawkowaniu. W razie konieczności należy podawać leki przeciwwymiotne.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 3. Schemat dawkowania premedykacji** | | | |
| **Premedykacja** | **Dawka** | **Droga podawania** | **Zalecane**  **okno dawkowania przed podaniem produktu Rybrevant** **w postaci podskórnej** |
| **Lek przeciwhistaminowy\*** | Difenhydramina (25 do 50 mg) lub odpowiednik | Dożylnie | 15 do 30 minut |
| Doustnie | 30 do 60 minut |
| **Lek przeciwgorączkowy\*** | Paracetamol/acetaminofen (650 do 1000 mg) lub odpowiednik | Dożylnie | 15 do 30 minut |
| Doustnie | 30 do 60 minut |
| **Glikokortykosteroid**† | Deksametazon (20 mg) lub odpowiednik | Dożylnie | 45 do 60 minut |
| Doustnie | Co najmniej 60 minut |
| **Glikokortykosteroid**‡ | Deksametazon (10 mg) lub odpowiednik | Dożylnie | 45 do 60 minut |
| Doustnie | 60 do 90 minut |
| \* Wymagany przy wszystkich dawkach.  † Wymagany przy dawce początkowej (tydzień 1., dzień 1.) lub przy następnej dawce w przypadku reakcji związanej z podaniem  ‡ Opcjonalny w przypadku kolejnych dawek. | | | |

Szczególne grupy pacjentów

*Dzieci i młodzież*

Nie ma odpowiedniego zastosowania amiwantamabu w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu NSCLC.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono formalnych badań stosowania amiwantamabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (PK) nie stwierdzono konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wymagana jest ostrożność, ponieważ amiwantamab nie był badany w tej populacji (patrz punkt 5.2). W przypadku rozpoczęcia leczenia, należy monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych i modyfikować dawkę zgodnie z powyższymi zaleceniami.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono formalnych badań stosowania amiwantamabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (PK) nie stwierdzono konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wymagana jest ostrożność, ponieważ amiwantamab nie był badany w tej populacji (patrz punkt 5.2). W przypadku rozpoczęcia leczenia, należy monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych i modyfikować dawkę zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Sposób podawania

Roztwór do wstrzykiwań Rybrevant jest przeznaczony wyłącznie do stosowania podskórnego.

Produkt leczniczy Rybrevant w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciach podskórnych w określonych dawkach. Instrukcje dotyczące postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Wstrzykiwać wymaganą objętość produktu leczniczego Rybrevant we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha przez około 5 minut. Nie podawać w inne miejsca ciała, ponieważ nie ma dostępnych danych.

Wstrzymać lub zmniejszyć tempo podawania, jeśli pacjent odczuwa ból. Jeśli ból nie ustąpi po wstrzymaniu lub zmniejszeniu tempa podawania, można wybrać drugie miejsce wstrzyknięcia po przeciwnej stronie brzucha w celu podania pozostałej części dawki.

W przypadku podawania za pomocą zestawu do infuzji podskórnej należy upewnić się, że cała dawka została podana przez zestaw do infuzji. Można użyć roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) w celu przepłukania przewodu z pozostałości produktu leczniczego.

Nie wstrzykiwać w tatuaże, blizny lub obszary, w których skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, tkliwa, twarda, uszkodzona lub w odległości do 5 cm wokół okolicy okołopępkowej.

Przy kolejnych wstrzyknięciach należy zmieniać miejsca wstrzyknięć.

**4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

**4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Identyfikowalność

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Reakcje związane z podaniem

Reakcje związane z podaniem wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rybrevant w postaci podskórnej (patrz punkt 4.8).

Przed pierwszym wstrzyknięciem (tydzień 1, dzień 1) należy podać leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i glikokortykoidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z podaniem. W przypadku kolejnych dawek należy podawać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe.

Leczenie pacjentów należy prowadzić w warunkach zapewniających odpowiednie wsparcie medyczne w celu leczenia reakcji związanych z podaniem. Przy pierwszych objawach reakcji związanych z podaniem o jakimkolwiek nasileniu należy przerwać wstrzyknięcia, jeśli trwają, i podać produkty lecznicze po wstrzyknięciu zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po ustąpieniu objawów należy wznowić wstrzyknięcie. W przypadku wystąpienia reakcji stopnia 4. lub nawracających reakcji stopnia 3. związanych z podaniem, produkt leczniczy Rybrevant należy odstawić na stałe (patrz punkt 4.2).

Choroba śródmiąższowa płuc

U pacjentów leczonych amiwantamabem zgłaszono chorobę śródmiąższową płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) lub działania niepożądane, podobne do ILD (np. zapalenie płuc) w tym zgony (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czy u pacjentów występują objawy wskazujące na chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc (np. duszność, kaszel, gorączka). W razie wystąpienia objawów należy przerwać leczenie produktem Rybrevant do czasu ich zbadania. Należy ocenić podejrzenie choroby śródmiąższowej płuc (ILD) lub działań niepożądanych podobnych do ILD i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy odstawić na stałe produkt Rybrevant u pacjentów z potwierdzoną chorobą śródmiąższową płuc lub działaniami niepożądanymi podobnymi do ILD (patrz punkt 4.2).

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) przy jednoczesnym stosowaniu z lazertynibem

U pacjentów otrzymujących amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem zgłaszano występowanie żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (VTE), w tym zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis*, DVT) i zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism,* PE) (patrz punkt 4.8). W przypadku amiwantamabu podawanego dożylnie obserwowano przypadki zakończone zgonem.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego o bezpośrednim działaniu (DOAC) lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K.

Należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe VTE. Pacjenci ze zdarzeniami VTE powinni być leczeni przeciwzakrzepowo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku zdarzeń VTE, którym towarzyszy niestabilność kliniczna, leczenie należy wstrzymać do czasu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta. Następnie można wznowić podawanie obu leków w tej samej dawce.

W przypadku nawrotu, pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego, należy odstawić produkt Rybrevant. Leczenie można kontynuować stosując lazertynib w tej samej dawce (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia skóry i paznokci

U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły takie objawy, jak wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd i suchość skóry (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, aby w trakcie leczenia produktem Rybrevant oraz 2 miesiące po jego zakończeniu ograniczyli ekspozycję na słońce. Zalecana jest odzież ochronna i stosowanie kremów przeciwsłonecznych o szerokim spektrum UVA/UVB. Do suchych obszarów skóry zalecany jest bezalkoholowy emolient w kremie. Należy rozważyć działania profilaktyczne w celu zapobiegania wysypce. Obejmują one profilaktyczne podawanie doustnego antybiotyku (np. doksycykliny lub minocykliny, 100 mg dwa razy na dobę) rozpoczynając w dniu 1., przez 12 pierwszych tygodni leczenia i po zakończeniu doustnej antybiotykoterapii miejscowy antybiotyk (np. 1% klindamycynę) na skórę głowy przez kolejne 9 miesięcy leczenia. Należy rozważyć stosowanie niekomedogennego środka nawilżającego do skóry twarzy i całego ciała (z wyjątkiem skóry głowy) oraz roztworu chloroheksydyny do mycia rąk i stóp, rozpoczynając w dniu 1., i kontynuować przez pierwsze 12 miesięcy leczenia.

Zaleca się wystawienie recepty na miejscowe i (lub) doustne antybiotyki i miejscowe kortykosteroidy w momencie rozpoczęcia dawkowania, aby zminimalizować wszelkie opóźnienia w postępowaniu reaktywnym jeśli wystąpi wysypka mimo zastosowania profilaktyki. W przypadku wystąpienia reakcji skórnych należy podawać kortykosteroidy miejscowe oraz antybiotyki miejscowe i (lub) doustne. W przypadku wystąpienia działań stopnia 3. lub źle tolerowanych działań stopnia 2., należy również podawać ogólnoustrojowe antybiotyki i doustne steroidy. Pacjentów, u których wystąpiła ciężka wysypka o nietypowym wyglądzie lub rozmieszczeniu, a także w przypadku braku poprawy w ciągu 2 tygodni, należy skierować niezwłocznie do dermatologa. W zależności od nasilenia objawów, należy zmniejszyć dawkę produktu Rybrevant albo tymczasowo lub na stałe przerwać jego podawanie (patrz punkt 4.2)*.*

Zgłaszano wystąpienie toksycznej rozpływnej martwicy naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN). W przypadku potwierdzenia wystąpienia TEN należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (patrz punkt 4.8). Pacjentów, u których wystąpiły nasilające się objawy zaburzeń dotyczących oczu, należy niezwłocznie skierować do okulisty; powinni oni też przerwać stosowanie soczewek kontaktowych aż do oceny objawów. Informacje dotyczące modyfikacji dawki w razie wystąpienia zaburzeń oka stopnia 3. lub 4., patrz punkt 4.2.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu” (patrz punkt 6.6).

Zawartość polisorbatu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,6 mg polisorbatu 80 w każdym ml, co odpowiada 6 mg w fiolce 10 ml lub 8,4 mg w fiolce 14 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje nadwrażliwości.

**4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jest mało prawdopodobne, aby w przypadku amiwantamabu, który jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, główne drogi eliminacji obejmowały wydalanie przez nerki i metabolizm niezmienionego amiwantamabu za pomocą enzymów wątrobowych. W związku z tym nie przewiduje się, aby zmiany w enzymach metabolizujących leki wpływały na eliminację amiwantamabu. Ze względu na wysokie powinowactwo amiwantamabu do unikalnego epitopu na EGFR i MET nie przewiduje się, aby wpływał on na enzymy metabolizujące leki.

Szczepionki

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionek u pacjentów przyjmujących amiwantamab. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe lub żywe atenuowane drobnoustroje podczas przyjmowania przez pacjentów amiwantamabu.

**4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia amiwantamabem oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych u ludzi pozwalających określić ryzyko stosowania amiwantamabu w czasie ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na reprodukcję zwierząt, które mogłyby określić zagrożenia związane z przyjmowaniem leku. Podawanie ciężarnym zwierzętom cząsteczek inhibitorów EGFR oraz MET powodowało zwiększoną częstość występowania upośledzenia rozwoju zarodkowo-płodowego, śmiertelności zarodków i utraty ciąży. Z tego względu, na podstawie mechanizmu działania oraz obserwacji modeli zwierzęcych, można stwierdzić, że amiwantamab może powodować uszkodzenie płodu w przypadku podawania go kobietom w ciąży. Nie należy podawać amiwantamabu w czasie ciąży, o ile korzyści z leczenia pacjentki nie zostaną uznane za przewyższające ewentualne ryzyko dla płodu. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego, należy ją poinformować o ewentualnym ryzyku dla płodu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amiwantamab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem ich stężenie zmniejsza się do małego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie tuż po urodzeniu, chociaż IgG prawdopodobnie ulegają rozkładowi w przewodzie pokarmowym dziecka karmionego piersią i nie są wchłaniane. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać/wstrzymać leczenie amiwantamabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu amiwantamabu na płodność u ludzi. Wpływ na płodność samców i samic nie był oceniany w badaniach na zwierzętach.

**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn**

Rybrevant w postaci podskórnej może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy zapoznać się z punktem 4.8 (np. zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia). Jeżeli u pacjentów wystąpią objawy związane z leczeniem, w tym działania niepożądane związane ze wzrokiem, mające wpływ na zdolność koncentracji i reagowania, zaleca się, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, dopóki te działania nie ustąpią.

**4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

*Rybrevant w monoterapii*

W zestawie danych uzyskanych podczas stosowania produktu leczniczego Rybrevant w postaci dożylnej w monoterapii (N=380), najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia były: wysypka (76%), reakcje związane z infuzją (67%), toksyczne działanie na paznokcie (47%), hipoalbuminemia (31%), obrzęk (26%), zmęczenie (26%), zapalenie jamy ustnej (24%), nudności (23%) i zaparcia (23%). Ciężkie działania niepożądane to: ILD (1,3%), reakcje związane z infuzją (1,1%) oraz wysypka (1,1%). U trzech procent pacjentów przerwano podawanie produktu Rybrevant ze względu na działania niepożądane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania leczenia, były: reakcje związane z infuzją (1,1%), ILD (0,5%) oraz toksyczne działanie na paznokcie (0,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących Rybrevant w monoterapii, przedstawiono w tabeli 4.

Dane odzwierciedlają ekspozycję na Rybrevant w postaci dożylnej u 380 pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Pacjenci otrzymywali amiwantamab w dawce 1050 mg (u pacjentów o masie <80 kg) lub 1400 mg (u pacjentów o masie ≥80 kg). Mediana ekspozycji na amiwantamab wynosiła 4,1 miesiące (zakres: od 0,0 do 39,7 miesięcy).

Działania niepożądane stwierdzone w trakcie badań klinicznych wymieniono poniżej według częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 4. Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących Rybrevant w monoterapii (N=380)** | | | |
| **Klasyfikacja organów i narządów**  Działanie niepożądane | **Kategoria częstości** | **Każdy stopień (%)** | **Stopień 3.-4. (%)** |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | | |
| hipoalbuminemia\* (patrz punkt 5.1) | Bardzo często | 31 | 2† |
| zmniejszony apetyt | 16 | 0,5† |
| hipokalcemia | 10 | 0,3† |
| hipokaliemia | Często | 9 | 2 |
| hipomagnezemia | 8 | 0 |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | | | |
| zawroty głowy\* | Bardzo często | 13 | 0,3† |
| **Zaburzenia oka** | | | |
| zaburzenia widzenia\* | Często | 3 | 0 |
| wzrost rzęs\* | 1 | 0 |
| inne zaburzenia oka\* | 6 | 0 |
| zapalenie rogówki | Niezbyt często | 0,5 | 0 |
| zapalenie błony naczyniowej | 0,3 | 0 |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | |
| choroba śródmiąższowa płuc\* | Często | 3 | 0,5† |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | | |
| biegunka | Bardzo często | 11 | 2† |
| zapalenie jamy ustnej\* | 24 | 0,5† |
| nudności | 23 | 0,5† |
| zaparcia | 23 | 0 |
| wymioty | 12 | 0,5† |
| ból brzucha\* | Często | 9 | 0,8† |
| guzki krwawnicze odbytu | 3,7 | 0 |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | |
| zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej | Bardzo często | 15 | 2 |
| zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej | 13 | 1 |
| zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi | 12 | 0,5† |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | | |
| wysypka\* | Bardzo często | 76 | 3† |
| toksyczne działanie na paznokcie\* | 47 | 2† |
| sucha skóra\* | 19 | 0 |
| świąd | 18 | 0 |
| toksyczna rozpływna martwica naskórka | Niezbyt często | 0,3 | 0,3† |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | |
| bóle mięśniowe | Bardzo często | 11 | 0,3† |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | | | |
| obrzęk\* | Bardzo często | 26 | 0,8† |
| zmęczenie\* | 26 | 0,8† |
| gorączka | 11 | 0 |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** | | | |
| reakcja związana z infuzją | Bardzo często | 67 | 2 |
| \* Terminy zbiorcze  † Tylko zdarzenia stopnia 3 | | | |

*Rybrewant w skojarzeniu z lazertynibem*

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Rybrevant podawanego podskórnie był zgodny z ustalonym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego Rybrevant podawanego dożylnie, przy czym w przypadku produktu leczniczego podawanego podskórnie obserwowano mniejszą częstość występowania reakcji związanych z podawaniem i VTE w porównaniu z produktem leczniczym podawanym dożylnie.

W zbiorze danych dotyczących produktu leczniczego Rybrevant (w postaci dożylnej lub podskórnej) w skojarzeniu z lazertynibem (N=752), najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia (≥ 20% pacjentów) były wysypka (87%), działania toksyczne na paznokcie (67%), hipoalbuminemia (48%), hepatotoksyczność (43%), zapalenie jamy ustnej (43%), obrzęk (42%), zmęczenie (35%), parestezje (29%), zaparcia (26%), biegunka (26%), suchość skóry (25%), zmniejszony apetyt (24%), nudności (24%) i świąd (23%).

Klinicznie istotne różnice między postaciami - dożylną i podskórną, gdy podawano je w skojarzeniu z lazertynibem, zaobserwowano w przypadku reakcji związanych z podaniem (63% w przypadku podania dożylnego vs. 14% w przypadku podania podskórnego) i VTE (37% w przypadku podania dożylnego vs. 11% w przypadku podania podskórnego).

Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 14% pacjentów, którzy otrzymywali Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem, w tym ILD (4,2%), VTE (2,7%), hepatotoksyczność (2,1%) i zmęczenie (1,5%). Siedem procent pacjentów przerwało leczenie produktem Rybrevant w postaci podskórnej z powodu działań niepożądanych. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia (≥ 1% pacjentów), prowadzącymi do przerwania stosowania produktu Rybrevant w postaci podskórnej, były ILD (3,6%) i wysypka (1,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rybrevant (w postaci dożylnej lub podskórnej) w skojarzeniu z lazertynibem podsumowano w tabeli 5.

Poniższe dane dotyczące bezpieczeństwa odzwierciedlają ekspozycję na Rybrevant (w postaci dożylnej lub podskórnej) w skojarzeniu z lazertynibem u 752 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC, w tym 421 pacjentów w badaniu MARIPOSA, 125 pacjentów w kohorcie 1. i 6 badania PALOMA 2 oraz 206 pacjentów w ramieniu z postacią podskórną badania PALOMA 3. Pacjenci otrzymywali Rybrevant (w postaci dożylnej lub podskórnej) do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana całkowitego czasu trwania leczenia amiwantamabem zarówno w przypadku postaci dożylnej, jak i podskórnej wynosiła 9,9 miesięcy (zakres: od 0,1 do 31,4 miesięcy). Mediana czasu trwania leczenia dla postaci podskórnej wynosiła 5,7 miesięcy (zakres: od 0,1 do 13,2 miesięcy), podczas gdy mediana czasu trwania leczenia dla postaci dożylnej wynosiła 18,5 miesięcy (zakres: od 0,2 do 31,4 miesięcy).

Działania niepożądane stwierdzone w trakcie badań klinicznych wymieniono poniżej według częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela 5: Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rybrevant (w postaci dożylnej lub podskórnej) w skojarzeniu z lazertynibem (N=752)** | | | |
| **Klasyfikacja układów i narządów**  Działanie niepożądane | **Kategoria częstości** | **Każdy stopień (%)** | **Stopień 3.-4. (%)** |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | | |
| hipoalbuminemia\* | Bardzo często | 48 | 4,5 |
| zmniejszony apetyt | 24 | 0,8 |
| hipokalcemia | 19 | 1,2 |
| hipokaliemia | 13 | 2,7 |
| hipomagnezemia | Często | 6 | 0 |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | | | |
| parestezje\*,a | Bardzo często | 29 | 1,3 |
| zawroty głowy\* | 12 | 0 |
| **Zaburzenia oka** | | | |
| inne zaburzenia oka\* | Bardzo często | 19 | 0,5 |
| zaburzenia widzenia\* | Często | 3,6 | 0 |
| zapalenie rogówki | 1,7 | 0,3 |
| wzrost rzęs\* | 1,7 | 0 |
| **Zaburzenia naczyniowe** | | | |
| żylna choroba zakrzepowo-zatorowa | | | |
| amiwantamab podawany dożylnie\*, b | Bardzo często | 37 | 11 |
| amiwantamab podawany podskórnie\*, c | Bardzo często | 11 | 0,9 |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | |
| śródmiąższowa choroba płuc\* | Często | 3,6 | 1,7 |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | | |
| zapalenie jamy ustnej\* | Bardzo często | 43 | 2,0 |
| zaparcia | 26 | 0 |
| biegunka | 26 | 1,7 |
| nudności | 24 | 0,8 |
| wymioty | 15 | 0,5 |
| ból brzucha\* | 10 | 0,1 |
| hemoroidy | Często | 8 | 0,1 |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | |
| hepatotoksyczność\* | Bardzo często | 43 | 7 |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | | |
| wysypka\* | Bardzo często | 87 | 23 |
| toksyczność dotycząca paznokci\* | 67 | 8 |
| sucha skóra\* | 25 | 0,7 |
| świąd | 23 | 0,3 |
| zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej | Często | 3,9 | 0,1 |
| pokrzywka | 1,6 | 0 |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | |
| bóle mięśniowe | Bardzo często | 15 | 0,5 |
| skurcze mięśni | 13 | 0,4 |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | | | |
| obrzęk\* | Bardzo często | 42 | 2,7 |
| zmęczenie\* | 35 | 3,5 |
| gorączka | 11 | 0 |
| reakcje w miejscu wstrzyknięcia\*, c, d | Często | 8 | 0 |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** | | | |
| reakcje związane z infuzją/podaniem | | | |
| amiwantamab podawany dożylnie b,e | Bardzo często | 63 | 6 |
| amiwantamab podawany podskórnie c,f | Bardzo często | 14 | 0,3 |
| \* Zgrupowane terminy.  a Dotyczy tylko lazertynibu.  b Częstość oparta wyłącznie na badaniu amiwantamabu podawanego dożylnie (MARIPOSA [N=421]).  c Częstość oparta wyłącznie na badaniach podskórnych amiwantamabu (PALOMA 2 kohorty 1. i 6. [N=125] oraz PALOMA 3 ramię podskórne [N=206]).  d Reakcje w miejscu wstrzyknięcia to miejscowe objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z podskórnym sposobem podawania.  e Reakcje związane z infuzją to ogólnoustrojowe objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z infuzją dożylną amiwantamabu.  f Reakcje związane z podaniem to ogólnoustrojowe objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z podaniem amiwantamabu podskórnie. | | | |

Opis wybranych działań niepożądanych

*Reakcje związane z podaniem*

Reakcje związane z podaniem wystąpiły ogółem u 14% pacjentów leczonych produktem Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem. W badaniu PALOMA-3 reakcje związane z podaniem wystąpiły u 13% pacjentów leczonych produktem leczniczym Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem w porównaniu z 66% pacjentów leczonych produktem leczniczym Rybrevant w postaci dożylnej w skojarzeniu z lazertynibem. Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji związanych z podaniem to: duszność, zaczerwienienie, gorączka, dreszcze, nudności i dyskomfort w klatce piersiowej. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych reakcji związanych z podaniem wynosiła 2,1 godziny (zakres: od 0,0 do 176,5 godzin). Większość reakcji związanych z podaniem (98%) miała nasilenie stopnia 1. lub 2.

*Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły ogółem u 8% pacjentów leczonych produktem Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały nasilenie stopnia 1. lub 2. Najczęstszym objawem reakcji w miejscu wstrzyknięcia był rumień.

*Choroba śródmiąższowa płuc*

Choroba śródmiąższowa płuc (ILD) lub działania niepożądane podobne do ILD były zgłaszane podczas stosowania amiwantamabu, jak również innych inhibitorów EGFR. ILD zgłoszono u 3,6% pacjentów leczonych produktem Rybrevant (w postaci dożylnej lub podskórnej) w skojarzeniu z lazertynibem, w tym u 2 (0,3%) pacjentów z reakcją zakończoną zgonem. Pacjenci z ILD w wywiadzie, w tym ILD wywołaną lekami lub popromiennym zapaleniem płuc, zostali wykluczeni z badań PALOMA-2 i PALOMA-3.

*Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) przy jednoczesnym stosowaniu z lazertynibem*

Zdarzenia VTE, w tym zakrzepicę żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT) i zatorowość płucną (ang. pulmonary embolism, PE), zgłoszono u 11% pacjentów otrzymujących Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem w badaniach PALOMA-2 i PALOMA-3. Większość przypadków była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 3 (0,9%) pacjentów. Ponadto 269 (81%) z tych 331 pacjentów otrzymujących Rybrewant w postaci podskórnej przyjmowało profilaktycznie leki przeciwzakrzepowe z bezpośrednim doustnym antykoagulantem lub heparyną drobnocząsteczkową w ciągu pierwszych czterech miesięcy badanego leczenia. W badaniu PALOMA-3 częstość występowania reakcji VTE wynosiła 9% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem, w porównaniu do 13% w przypadku leczenia produktem leczniczym Rybrevant w postaci dożylnej w skojarzeniu z lazertynibem, przy podobnym odsetku profilaktycznego stosowania leków przeciwzakrzepowych w obu ramionach leczenia (80% w ramieniu podskórnym vs. 81% w ramieniu dożylnym). W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali profilaktycznie leków przeciwzakrzepowych, ogólna częstość występowania VTE wynosiła 17% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem, przy czym wszystkie reakcje VTE zgłaszano jako reakcje stopnia 1.-2., a ciężkie reakcje VTE zgłaszano u 4,8% tych pacjentów, w porównaniu z ogólną częstością występowania wynoszącą 23% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rybrevant w postaci dożylnej w skojarzeniu z lazertynibem, przy czym reakcje VTE stopnia 3. zgłaszano u 10%, a ciężkie reakcje VTE zgłaszano u 8% tych pacjentów.

*Reakcje skórne i dotyczące paznokci*

Wysypka (w tym trądzikowe zapalenie skóry), świąd i suchość skóry wystąpiły u pacjentów leczonych produktem Rybrevant (w postaci dożylnej lub podskórnej) w skojarzeniu z lazertynibem. Wysypka wystąpiła u 87% pacjentów, prowadząc do przerwania leczenia produktem Rybrevant u 0,7% pacjentów. Większość przypadków była stopnia 1. lub 2., z reakcjami stopnia 3. i 4. występującymi odpowiednio, u 23% i 0,1% pacjentów.

*Zaburzenia oka*

Zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (1,7%), wystąpiły u pacjentów leczonych produktem Rybrevant (w postaci dożylnej lub podskórnej). Inne zgłaszane działania niepożądane obejmowały wzrost rzęs, zaburzenia widzenia i inne zaburzenia oka.

Szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku*

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amiwantamabu u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (patrz punkt 5.1). Zasadniczo nie obserwowano różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania między pacjentami w wieku ≥65 lat i pacjentami w wieku <65 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Przedawkowanie**

Nie ma informacji na temat przedawkowania produktu Rybrevant w postaci podskórnej i nie jest znane specyficzne antidotum w przypadku przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie produktem Rybrevant, monitorować pacjenta pod kątem wszelkich objawów podmiotowych lub przedmiotowych zdarzeń niepożądanych i natychmiast zastosować odpowiednie ogólne środki wspomagające, do czasu zmniejszenia lub ustąpienia toksyczności klinicznej.

**5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, kod ATC: L01FX18

Podskórna postać produktu leczniczego Rybrevant zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20). rHuPH20 działa miejscowo i przemijająco w celu degradacji hialuronianu ((HA), glikoaminoglikanu występującego naturalnie w całym organizmie) w macierzy zewnątrzkomórkowej przestrzeni podskórnej poprzez rozszczepienie wiązania między dwoma cukrami (N- acetyloglukozaminą i kwasem glukuronowym), które składają się na HA.

Mechanizm działania

Amiwantamab to w pełni ludzkie dwuswoiste przeciwciało na bazie IgG1 przeciwko EGFR-MET, o niskiej zawartości fukozy, o działaniu ukierunkowującym komórki odpornościowe na guzy z aktywującymi mutacjami EGFR, takimi jak delecje w eksonie 19, substytucja L858R w eksonie 21 i mutacje insercyjne eksonu 20. Amiwantamab wiąże się z domenami zewnątrzkomórkowymi EGFR i MET.

Amiwantamab zakłóca funkcje sygnalizacyjne EGFR i MET poprzez blokowanie wiązania ligandu i wzmocnienie degradacji EGFR i MET, zapobiegając w ten sposób wzrostowi i progresji nowotworu. Obecność EGFR i MET na powierzchni komórek nowotworowych umożliwia również nakierowywanie na te komórki w celu ich zniszczenia przez komórki efektorowe układu immunologicznego, takie jak komórki NK (ang. *natural killer*) czy makrofagi, odpowiednio, poprzez zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową (ang. *antibody‑dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) i mechanizmy trogocytozy.

Działanie farmakodynamiczne

Po podaniu pierwszej pełnej dawki produktu Rybrevant w postaci podskórnej średnie stężenia EGFR i MET w surowicy znacznie spadały i pozostawały obniżone przez cały okres leczenia dla wszystkich badanych dawek.

*Albuminy*

Rybrevant w postaci podskórnej zmniejszał stężenie albumin w surowicy, co jest efektem farmakodynamicznym hamowania MET, zwykle w trakcie pierwszych 8 tygodni (patrz punkt 4.8); następnie stężenie albumin stabilizowało się na pozostały okres leczenia amiwantamabem.

Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem produktu Rybrevant w postaci podskórnej

Skuteczność produktu Rybrevant w postaci podskórnej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC z mutacją EGFR opiera się na osiągnięciu nie gorszej ekspozycji PK niż w przypadku dożylnego amiwantamabu w badaniu PALOMA-3 (patrz punkt 5.2). W badaniu tym wykazano nie gorszą skuteczność amiwantamabu podawanego podskórnie w porównaniu z amiwantamabem podawanym dożylnie w skojarzeniu z lazertynibem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC z mutacją EGFR, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia lub po leczeniu osymertynibem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem produktu Rybrevant w postaci dożylnej

*Wcześniej nieleczony NSCLC z delecjami eksonu 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R (MARIPOSA)*

Badanie NSC3003 (MARIPOSA) to randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, wieloośrodkowe badanie fazy 3. oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rybrevant w postaci dożylnej w skojarzeniu z lazertynibem w porównaniu z monoterapią ozymertynibem jako pierwszej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC z mutacją EGFR, niepoddającym się leczeniu. Próbki pobrane od pacjentów musiały zawierać jedną z dwóch powszechnych mutacji EGFR (delecja eksonu 19 lub mutacja substytucyjna eksonu 21 L858R), zidentyfikowanych w lokalnych testach. Próbki tkanki guza (94%) i (lub) osocza (6%) od wszystkich pacjentów zostały przebadane lokalnie w celu określenia statusu mutacji delecji eksonu 19 EGFR i (lub) substytucji eksonu 21 L858R przy użyciu reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) u 65% i sekwencjonowania następnej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS) u 35% pacjentów.

Łącznie 1074 pacjentów przydzielono losowo (2:2:1) do grupy otrzymującej produkt leczniczy Rybrevant w postaci dożylnej w skojarzeniu z lazertynibem, ozymertynib w monoterapii lub lazertynib w monoterapii do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Rybrevant w postaci dożylnej podawano dożylnie w dawce 1050 mg (pacjentom o masie ciała <80 kg) lub 1400 mg (pacjentom o masie ciała ≥80 kg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia. Lazertynib podawano w dawce 240 mg doustnie raz na dobę. Ozymertynib podawano w dawce 80 mg doustnie raz na dobę. Randomizacja była stratyfikowana według typu mutacji EGFR (delecja eksonu 19 lub mutacja substytucyjna eksonu 21 L858R), rasy (azjatycka lub inna niż azjatycka) oraz historii przerzutów do mózgu (tak lub nie).

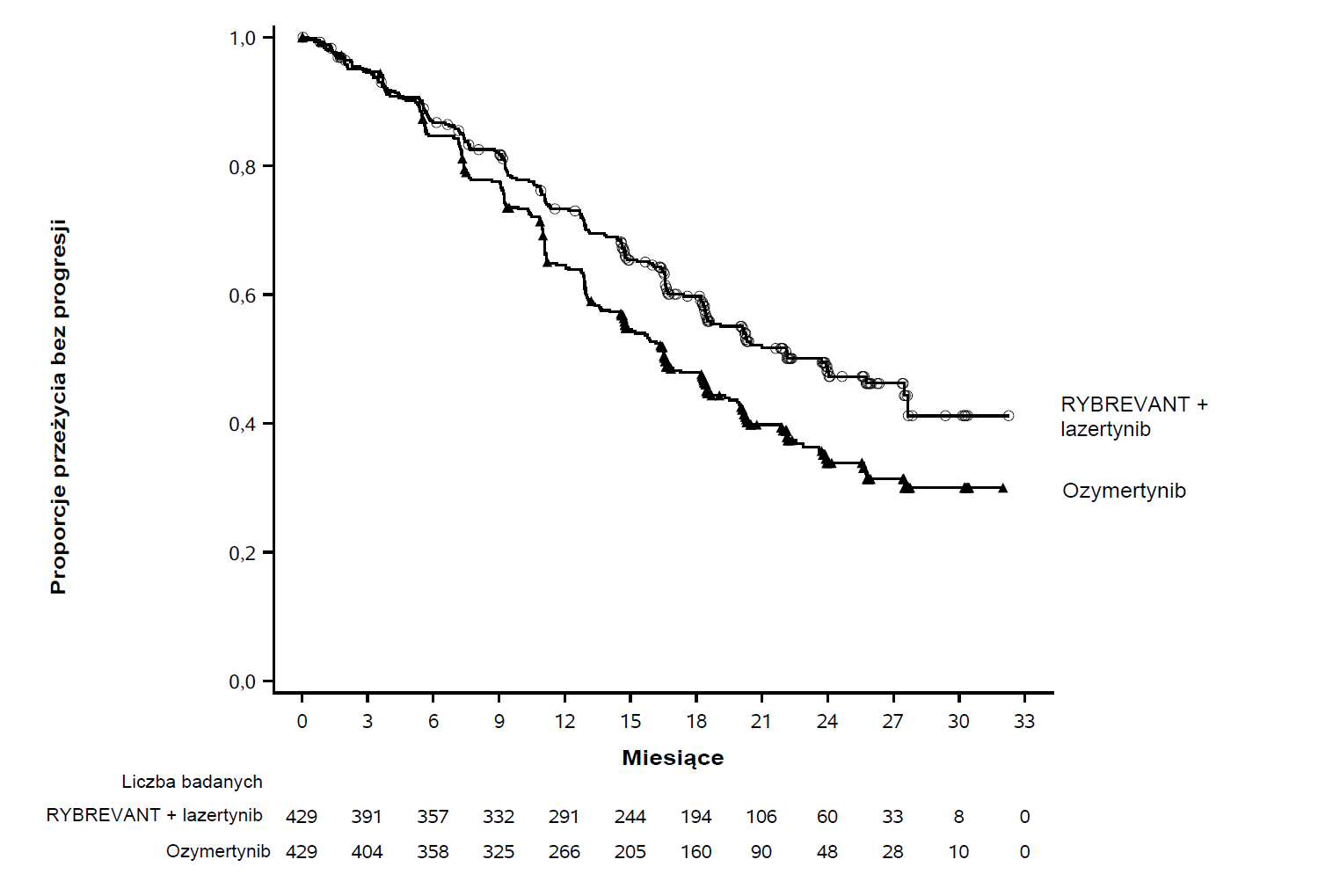
Dane demograficzne na początku badania i charakterystyka choroby były zrównoważone we wszystkich ramionach leczenia. Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 25-88), przy czym 45% pacjentów było w wieku ≥65 lat; 62% stanowiły kobiety; 59% pacjentów było rasy azjatyckiej, a 38% było rasy białej. Wyjściowy stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0 (34%) lub 1 (66%); 69% nigdy nie paliło; 41% miało wcześniej przerzuty do mózgu; a 90% miało raka w stadium IV w początkowej diagnozie. W odniesieniu do statusu mutacji EGFR, 60% stanowiły delecje eksonu 19, a 40% stanowiły mutacje substytucyjne eksonu 21 L858R.

Rybrewant w postaci dożylnej w skojarzeniu z lazertynibem wykazał statystycznie istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression‑free survival*, PFS) w ocenie BICR.

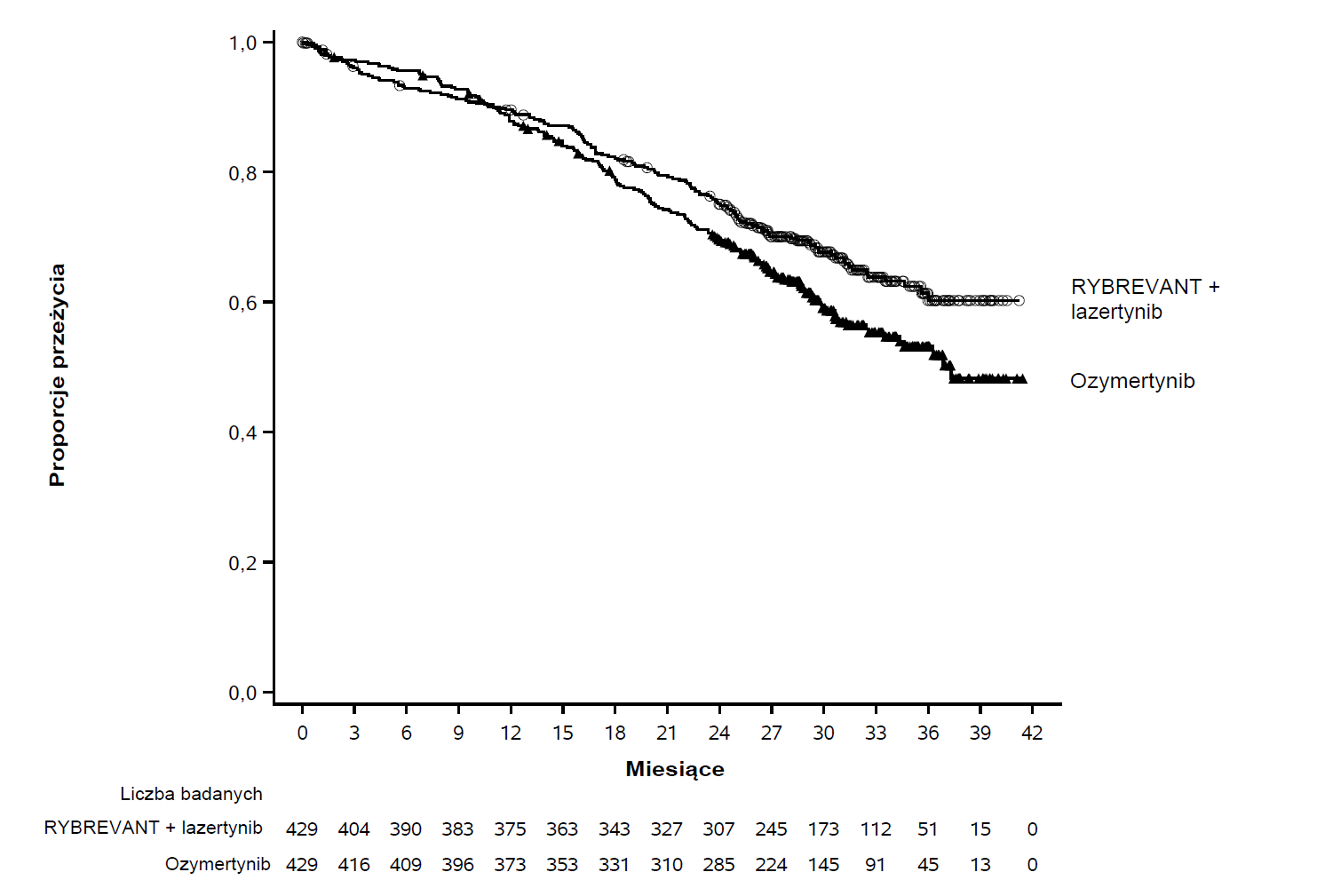
Przy medianie obserwacji wynoszącej około 31 miesięcy, zaktualizowany OS HR wynosił 0,77; (95% CI: 0,61, 0,96; p=0,0185). Nie było to istotne statystycznie w porównaniu z dwustronnym poziomem istotności 0,00001.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabela 6. Wyniki skuteczności w badaniu MARIPOSA** | | |
|  | **Rybrevant w postaci dożylnej + lazertynib**  **(N=429)** | **Ozymertynib**  **(N=429)** |
| **Przeżycie wolne od progresji (PFS)a** | | |
| Liczba zdarzeń | 192 (45%) | 252 (59%) |
| Mediana, miesiące (95% CI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| HR (95% CI); wartość-p | 0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002 | |
| **Całkowite przeżycie (OS)** | | |
| Liczba zdarzeń | 142 (33%) | 177 (41%) |
| Mediana, miesiące (95% CI) | NE (NE; NE) | 37;3 (32;5; NE) |
| HR (95% CI); wartość-pb | 0,77 (0,61; 0,96); p=0,0185 | |
| **Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR)a,c** | | |
| ORR % (95% CI) | 80% (76%; 84%) | 77% (72%; 81%) |
| **Czas trwania odpowiedzi (DOR)a,c** | | |
| Mediana, miesiące (95% CI) | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = zaślepiony niezależny przegląd centralny; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania  Wyniki PFS pochodzą z okresu odcięcia danych 11 sierpnia 2023 r. przy miedianie czasu obserwacji wynoszącej 22 miesiące. Wyniki OS, DOR i ORR pochodzą z okresu odcięcia danych 13 maja 2024 r. przy miedianie czasu obserwacji wynoszącej 31,3 miesiące.  a BICR według RECIST v1.1  b Wartość p jest porównywana z dwustronnym poziomem istotności wynoszącym 0,00001. W związku z tym wyniki OS nie są istotne statystycznie według ostatniej analizy okresowej.  c W oparciu o potwierdzonych respondentów. | | |

**Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera PFS u wcześniej nieleczonych pacjentów z NSCLC według oceny BICR**



**Wykres 2: Krzywa Kaplana-Meiera OS u wcześniej nieleczonych pacjentów z NSCLC**



Wewnątrzczaszkowy ORR i DOR według BICR były wstępnie określonymi punktami końcowymi w badaniu MARIPOSA. W podgrupie pacjentów ze zmianami wewnątrzczaszkowymi, na początku badania skojarzenie produktu leczniczego Rybrevant w postaci dożylnej i lazertynibu wykazało podobny wewnątrzczaszkowy ORR do kontroli. Zgodnie z protokołem, u wszystkich pacjentów w badaniu MARIPOSA wykonano seryjne badania MRI mózgu w celu oceny odpowiedzi wewnątrzczaszkowej i czasu jej trwania. Wyniki podsumowano w tabeli 7.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabela 7: Wewnątrzczaszkowy ORR i DOR według oceny BICR u osób ze zmianami wewnątrzczaszkowymi na początku badania MARIPOSA** | | |
|  | **Rybrevant w postaci dożylnej + lazertynib**  **(N=180)** | **Ozymertinib**  **(N=186)** |
| **Ocena odpowiedzi guza wewnątrzczaszkowego** | | |
| Wewnątrzczaszkowy ORR (CR+PR), % (95% CI) | 77%  (70%, 83%) | 77%  (70%, 82%) |
| Pełna odpowiedź | 63% | 59% |
| **Wewnątrzczaszkowy DOR** | | |
| Liczba respondentów | 139 | 144 |
| Mediana, miesiące (95% CI) | NE (21,4; NE) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| CI = przedział ufności  NE = nie do oszacowania  Wewnątrzczaszkowe wyniki ORR i DOR pochodzą z daty odcięcia danych 13 maja 2024 r. z medianą obserwacji wynoszącą 31,3 miesięcy. | | |

*Wcześniej leczony niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) z mutacjami insercyjnymi eksonu 20 (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS to wieloośrodkowe, otwarte, wielokohortowe badanie, które przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności produktu Rybrevant w postaci dożylnej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC. Skuteczność oceniono u 114 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC, u których występowały mutacje insercyjne eksonu 20 genu kodującego EGFR, w sytuacji progresji choroby w trakcie chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub po niej, i u których mediana czasu obserwacji wyniosła 12,5 miesięcy. Próbki tkanki nowotworowej (93%) i (lub) osocza (10%) wszystkich pacjentów były badane lokalnie w celu określenia statusu mutacji insercyjnych eksonu 20 genu kodującego EGFR przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS) u 46% pacjentów i (lub) reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction,* PCR) u 41% pacjentów; u 4% pacjentów nie określono metod badawczych. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu lub ILD w wywiadzie, wymagający długotrwałego leczenia steroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu ostatnich 2 lat. Rybrevant w postaci dożylnej był podawany dożylnie w dawce 1050 mg pacjentom o masie <80 kg lub w dawce 1400 mg pacjentom o masie ≥ 80 kg raz w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie co 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5., aż do utraty korzyści klinicznych lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), oceniany przez badacza, zdefiniowany jako potwierdzona całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR) lub częściowa odpowiedź (ang. *partial response*, PR), w oparciu o kryteria odpowiedzi RECIST v 1.1. Dodatkowo, pierwszorzędowy punkt końcowy był oceniany w oparciu o zaślepioną niezależną ocenę centralną (ang. *blinded independent central review*, BICR). Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR).

Mediana wieku wynosiła 62 (zakres: 36–84) lata, przy czym 41% pacjentów miało ≥65 lat, 61% stanowiły kobiety, 52% stanowili Azjaci, a 37% było rasy białej. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres: od 1 do 7 terapii). Na początku leczenia 29% miało stan sprawności wg skali ECOG równy 0, a 70% – stan sprawności wg skali ECOG równy 1; 57% nigdy nie paliło, 100% miało raka w stadium IV, a u 25% leczono wcześniej przerzuty do mózgu. Insercje w eksonie 20 zaobserwowano przy 8 różnych pozycjach; najbardziej powszechnymi pozycjami były A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) oraz N771 (11%).

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 8.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabela 8. Wyniki skuteczności w badaniu CHRYSALIS** | |
|  | **Ocena badacza**  **(N=114)** |
| **Całkowity odsetek odpowiedzi** a,b (95% CI) | 37% (28%; 46%) |
| Całkowita odpowiedź | 0% |
| Częściowa odpowiedź | 37% |
| **Czas trwania odpowiedzi** | |
| Medianac (95% CI), miesiące | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Pacjenci z DOR ≥6 miesięcy | 64% |
| CI = przedział ufności  a Potwierdzona odpowiedź.  b Wyniki ORR i DOR w ocenie badacza były zgodne z wynikami podawanymi w ocenie BICR; ORR według oceny BICR wynosił 43% (34%, 53%), z 3% odsetkiem CR i 40% odsetkiem PR, mediana DOR według oceny BICR wynosiła 10,8 miesięcy (95% CI: 6,9, 15,0), a chorych z DOR ≥ 6 miesięcy według oceny BICR było 55%.  c W oparciu o estymację Kaplana-Meiera. | |

Aktywność przeciwnowotworową zaobserwowano we wszystkich badanych podtypach mutacji.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwlekowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) były rzadko wykrywane po leczeniu podskórną postacią produktu leczniczego Rybrevant. Nie zaobserwowano wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo. Spośród 389 uczestników, którzy otrzymywali Rybrevant podskórnie w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej, u 37 uczestników (10%) wykryto przeciwciała przeciwko rHuPH20. Immunogenność rHuPH20, obserwowana u tych uczestników, nie miała wpływu na farmakokinetykę amiwantamabu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zasadniczo nie obserwowano różnic w skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku ≥65 lat i pacjentami w wieku <65 lat.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rybrevant we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w NSCLC (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym średnia geometryczna (%CV) biodostępności amiwantamabu wynosi 66,6% (14,9%) z medianą czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynoszącą 3 dni, w oparciu o indywidualne szacunki parametrów PK amiwantamabu dla uczestników przyjmujących produkt podskórnie w analizie PK populacji.

Dla schematu dawkowania podskórnego co 2 tygodnie średnia geometryczna (%CV) maksymalnego stężenia minimalnego amiwantamabu po 4. cotygodniowej dawce wynosiła 335 µg/ml (32,7%). Średnie AUC1tydzień wzrosło 3,5-krotnie od pierwszej dawki do 1. Dnia Cyklu 2. Maksymalne stężenie minimalne amiwantamabu po podaniu podskórnym w monoterapii i w skojarzeniu z lazertynibem jest zwykle obserwowane pod koniec cotygodniowego dawkowania (Cykl 2. Dzień 1.). Stężenie amiwantamabu w stanie stacjonarnym jest osiągane około 13. tygodnia. Średnia geometryczna (%CV) stężenia amiwantamabu w stanie stacjonarnym w 1. Dniu Cyklu 4. wynosiła 206 µg/ml (39,1%).

W tabeli 9 wymieniono obserwowane średnie geometryczne (%CV) maksymalnych stężeń minimalnych (Cykl 2. Dzień 1. Ctrough) i pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie w Cyklu 2. (AUCDzień 1-15) po podaniu zalecanych dawek amiwantamabu podskórnie i dożylnie u pacjentów z NSCLC. Te punkty końcowe PK stanowiły podstawę do wykazania braku gorszości, co przemawia za przejściem z podawania dożylnego na podskórne.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabela 9: Podsumowanie parametrów farmakokinetyki amiwantamabu w surowicy u pacjentów z NSCLC (badanie PALOMA-3)** | | |
| **Parametr** | **Rybrevant postać podskórna**  **1600 mg**  **(2240 mg dla masy ciała ≥ 80 kg)** | **Rybrevant postać dożylna**  **1050 mg**  **(1400 mg dla masy ciała ≥ 80 kg)** |
| **Średnia geometryczna (%CV)** | |
| Cykl 2. Dzień 1. Ctrough (µg/ml) | 335 (32,7%) | 293 (31,7%) |
| Cykl 2. AUC(Dzień1-15) (µg/ml) | 135861 (30,7%) | 131704 (24,0%) |

Dystrybucja

Na podstawie indywidualnych oszacowań parametrów PK amiwantamabu dla uczestników otrzymujących amiwantamab podskórnie w analizie PK populacji, średnia geometryczna (%CV) całkowitej objętości dystrybucji amiwantamabu podawanego podskórnie wynosi 5,69 l (23,8%).

Eliminacja

Na podstawie indywidualnych oszacowań parametrów PK amiwantamabu dla uczestników otrzymujących produkt podskórnie w analizie PK populacji, szacowana średnia geometryczna (% CV) liniowego CL i związanego z nim końcowego okresu półtrwania wynosi odpowiednio, 0,224 l/dobę (26,0%) i 18,8 dnia (34,3%).

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce amiwantamabu w zależności od wieku (21–88 lat).

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce amiwantamabu u pacjentów z łagodnymi (60 ≤klirens kreatyniny (CrCl) <90 ml/min), umiarkowanymi (29 ≤CrCl <60 ml/min) lub ciężkimi (15 ≤CrCl<29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone (n=1), ale nie ma dowodów wskazujacych na konieczność dostosowania dawki u tych pacjentów. Wpływ krańcowego stadium niewydolności nerek (CrCl < 15 ml/min) ml/min) na farmakokinetykę amiwantamabu jest nieznany.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Jest mało prawdopodobne, aby zmiany czynności wątroby miały jakikolwiek wpływ na eliminację amiwantamabu, ponieważ cząsteczki na bazie IgG1, takie jak amiwantamab, nie są metabolizowane poprzez szlaki wątrobowe.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę amiwantamabu w przypadku łagodnych zaburzeń czynności wątroby [(bilirubina całkowita≤GGN i AspAT>GGN) lub (GGN<bilirubina całkowita≤1,5 x GGN)] lub umiarkowanych (1,5 x GGN<bilirubina całkowita ≤3 x GGN i dowolne AspAT) zaburzeń czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (n=1), ale nie ma dowodów wskazujących na konieczność dostosowania dawki u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita >3 razy GGN) na farmakokinetykę amiwantamabu jest nieznany.

*Dzieci i młodzież*

Nie badano farmakokinetyki amiwantamabu u dzieci i młodzieży.

**5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu ustalenia działania rakotwórczego amiwantamabu. Rutynowe badania genotoksyczności i rakotwórczości na ogół nie mają zastosowania do leków biologicznych, ponieważ duże białka nie mogą dyfundować do komórek ani wchodzić w interakcje z DNA lub materiałem chromosomalnym.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny wpływu na rozród i rozwój potomstwa, ale na podstawie mechanizmu działania amiwantamabu przypuszcza się, że może on powodować uszkodzenie płodu lub wady rozwojowe. Na podstawie doniesień literaturowych zmniejszenie, eliminacja lub zakłócenie sygnalizacji EGFR zarodka, płodu lub matki może uniemożliwić zagnieżdżenie, powodować utratę zarodka lub płodu na różnych etapach ciąży (poprzez działanie na rozwój łożyska), powodować wady rozwojowe w wielu narządach lub wczesną śmierć płodów, które przeżyły. Podobnie eliminacja MET lub jego ligandu wątrobowego czynnika wzrostu (ang. *hepatocyte growth factor,* HGF) była śmiertelna dla zarodka z powodu poważnych wad rozwoju łożyska, a płody wykazywały defekty w rozwoju mięśni w wielu narządach. Wiadomo, że ludzka IgG1 przechodzi przez łożysko. Dlatego amiwantamab może być przenoszony od matki do rozwijającego się płodu.

**6. DANE FARMACEUTYCZNE**

**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)

Disodu edytynian dwuwodny

Kwas octowy lodowaty

L-metionina

Polisorbat 80 (E433)

Sodu octan trójwodny

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

**6.3 Okres ważności**

Nieotwarta fiolka

2 lata

Przygotowana strzykawka

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, a następnie do 24 godzin w temperaturze od 15°C do 30°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda przygotowania dawki nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik.

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu strzykawki, patrz punkt 6.3.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 ml roztworu w fiolce ze szkła typu 1 z elastomerowym zamknięciem i aluminiową uszczelką z korkiem typu flip-off, zawierającej 1600 mg amiwantamabu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

14 ml roztworu w fiolce ze szkła typu 1 z elastomerowym zamknięciem i aluminiową uszczelką z korkiem typu flip-off, zawierającej 2240 mg amiwantamabu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Rybrevant w postaci do podawania podskórnego jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku i jest gotowy do użycia.

Roztwór do wstrzyknięcia należy przygotować z wykorzystaniem techniki aseptycznej w następujący sposób:

Przygotowanie

* Określić wymaganą dawkę i odpowiednią fiolkę produktu leczniczego Rybrevant do podawania podskórnego na podstawie wyjściowej masy ciała pacjenta (patrz punkt 4.2).
* Pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1600 mg, a pacjenci o masie ciała ≥80 kg – 2240 mg tygodniowo od tygodnia 1. do 4., a następnie co 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5.
* Wyjąć odpowiednią fiolkę z produktem leczniczym Rybrevant do podawania podskórnego z lodówki (2°C do 8°C).
* Sprawdzić, czy roztwór produktu Rybrevant jest bezbarwny do bladożółtego. Nie używać, jeśli obecne są nieprzezroczyste cząstki, przebarwienia lub inne ciała obce.
* Wyrównać temperaturę produktu leczniczego Rybrevant w postaci do podawania podskórnego do temperatury pokojowej (15°C do 30°C) przez co najmniej 15 minut. Nie ogrzewać produktu leczniczego Rybrevant w żaden inny sposób. Nie wstrząsać.
* Pobrać wymaganą objętość produktu leczniczego Rybrevant do wstrzykiwań podskórnych z fiolki do strzykawki o odpowiednim rozmiarze za pomocą igły transferowej. Mniejsze strzykawki wymagają mniejszej siły podczas przygotowywania i podawania.
* Rybrevant w postaci do podawania podskórnego jest zgodny z igłami do wstrzykiwań ze stali nierdzewnej, strzykawkami z polipropylenu i poliwęglanu oraz zestawami do infuzji podskórnych z polietylenu, poliuretanu i polichlorku winylu. W razie potrzeby do przepłukania zestawu infuzyjnego można również użyć roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
* Wymienić igłę transferową na odpowiednie akcesoria do przenoszenia lub podawania. Zaleca się stosowanie igły 21G do 23G lub zestawu infuzyjnego, aby zapewnić łatwość podawania.

Przechowywanie przygotowanej strzykawki

Sporządzony roztwór w strzykawce należy podać natychmiast. Jeśli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, przygotowaną strzykawkę należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 24 godziny, a następnie w temperaturze pokojowej od 15°C do 30°C przez maksymalnie 24 godziny. Przygotowaną strzykawkę należy wyrzucić, jeśli jest przechowywana dłużej niż 24 godziny w lodówce lub dłużej niż 24 godziny w temperaturze pokojowej. W przypadku przechowywania w lodówce, przed podaniem roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.

Usuwanie

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednokrotnego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1594/002

EU/1/21/1594/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2021

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 września 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**ANEKS II**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ I WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ I WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Janssen Sciences Ireland UC

Barnahely

Ringaskiddy, Co. Cork

Irlandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

* **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego sa określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesiecy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

* **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

* na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
* w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybrevant 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

amiwantamab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna fiolka 7 ml zawiera 350 mg amiwantamabu (50 mg/ml).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbat 80, sacharoza oraz woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie wstrząsać.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1594/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Rybrevant 350 mg jałowy koncentrat

amiwantamab

*iv.*

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK**

7 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybrevant 1600 mg roztwór do wstrzykiwań

amiwantamab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna fiolka 10 ml zawiera 1600 mg amiwantamabu (160 mg/ml).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), disodu edytynian dwuwodny, kwas octowy lodowaty, L-metionina, polisorbat 80, sodu octan trójwodny, sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji znajduje się w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań

1600 mg/10 ml

1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Wyłącznie do podania podskórnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie wstrząsać.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1594/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Rybrevant 1600 mg roztwór do wstrzykiwań

amiwantamab

Podanie podskórne

sc*.*

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Wyłącznie do podania podskórnego.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK**

1600 mg/10 ml

**6. INNE**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybrevant 2240 mg roztwór do wstrzykiwań

amiwantamab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna fiolka 14 ml zawiera 2240 mg amiwantamabu (160 mg/ml).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), disodu edytynian dwuwodny, kwas octowy lodowaty, L-metionina, polisorbat 80, sodu octan trójwodny, sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji znajduje się w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań

2240 mg/14 ml

1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Wyłącznie do podania podskórnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie wstrząsać.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1594/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Rybrevant 2240 mg roztwór do wstrzykiwań

amiwantamab

Podanie podskórne

sc*.*

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Wyłącznie do podania podskórnego.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK**

2240 mg/14 ml

**6. INNE**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Rybrevant 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji**

amiwantamab

BT_1000x858pxNiniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

* Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
* W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
* Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Rybrevant i w jakim celu się go stosuje

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rybrevant

3. Jak podawany jest lek Rybrevant

4. Możliwe działania niepożądane

5. Jak przechowywać lek Rybrevant

6. Zawartość opakowania i inne informacje

**1. Co to jest lek Rybrevant i w jakim celu się go stosuje**

**Co to jest lek Rybrevant**

Rybrevant jest lekiem przeciwnowotworowym. Zawiera substancję czynną amiwantamab, która jest przeciwciałem (rodzajem białka) zaprojektowanym tak, aby rozpoznawać konkretne cele w organizmie i przyłączać się do nich.

**W jakim celu stosuje się lek Rybrevant**

Rybrevant jest stosowany u osób dorosłych z nowotworem płuc o nazwie „niedrobnokomórkowy rak płuca”. Stosuje się go, gdy rak rozprzestrzenił się do innych części ciała i przeszedł pewne zmiany w genie kodującym „EGFR”.

Rybrevant może zostać przepisany:

* jako pierwszy lek stosowany w leczeniu raka w skojarzeniu z lazertynibem.
* w skojarzeniu z chemioterapią po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR (ang. tyrosine kinase inhibitor, TKI).
* jako pierwszy lek na raka w połączeniu z chemioterapią, lub
* gdy chemioterapia nie jest już skuteczna w leczeniu raka.

**Jak działa lek Rybrevant**

Substancja czynna leku Rybrevant, amiwantamab, celuje w dwa białka znajdujące się na komórkach raka:

* receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) oraz
* czynnik przejścia mezenchymalno-nabłonkowego (MET).

Ten lek działa poprzez przyłączanie się do tych białek. Może to pomóc w spowolnieniu lub zatrzymaniu rozwoju raka płuca. Może to także pomóc zmniejszyć rozmiar guza.

Rybrevant może być podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Ważne jest zapoznanie się z ulotkami dołączonymi do opakowań tych innych leków. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza.

**2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rybrevant**

**Kiedy nie przyjmować leku Rybrevant**

* jeśli pacjent ma uczulenie na amiwantamab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Nie stosować tego leku, jeśli powyższe dotyczy pacjenta. Gdy pacjent nie jest pewien, przed przyjęciem tego leku powinien porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rybrevant należy omówić z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

* pacjent miał zapalenie płuc lub śródmiąższową chorobę płuc.

**Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli w trakcie przyjmowania tego leku wystąpi którykolwiek z niżej opisanych działań niepożądanych (aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 4):**

* Wszelkie działania niepożądane w trakcie podawania tego leku do żyły.
* Nagłe trudności z oddychaniem, kaszel lub gorączka, które mogą wskazywać na zapalenie płuc. Stan ten może zagrażać życiu, dlatego pracownicy ochrony zdrowia będą obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia potencjalnych objawów.
* W przypadku stosowania z innym lekiem o nazwie lazertynib; mogą wystąpić zagrażające życiu działania niepożądane (spowodowane zakrzepami krwi w żyłach). Lekarz poda dodatkowe leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi w trakcie leczenia i będzie obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia potencjalnych objawów.
* Problemy dotyczące skóry. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia problemów dotyczących skóry podczas przyjmowania tego leku pacjent powinien unikać słońca, nosić ubranie ochronne, stosować filtr przeciwsłoneczny i regularnie stosować środki nawilżające na skórę i paznokcie. Pacjent powinien kontynuować te czynności przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Lekarz może zalecić rozpoczęcie stosowania leku(-ów) w celu zapobiegania problemom skórnym, może zastosować leczenie lekiem(-ami) lub skierować pacjenta do specjalisty chorób skóry (dermatologa), jeśli podczas leczenia wystąpią reakcje skórne.
* Problemy dotyczące oczu. Jeżeli u pacjenta wystąpią problemy z widzeniem lub ból oczu, należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub pielęgniarki. Jeżeli pacjent używa soczewek kontaktowych i występują jakiekolwiek nowe objawy związane z oczami, należy zaprzestać stosowania soczewek kontaktowych i natychmiast poinformować o tym lekarza.

**Dzieci i młodzież**

Nie wolno podawać tego leku dzieciom ani młodzieży przed 18. rokiem życia. Wynika to z faktu, że nie wiadomo czy lek jest bezpieczny i skuteczny w tej grupie wiekowej.

**Rybrevant a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

**Antykoncepcja**

* Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, musi stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia lekiem Rybrevant oraz 3 miesiące po jego zakończeniu.

**Ciąża**

* Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, musi poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę przed podaniem tego leku.
* Istnieje możliwość, że ten lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia tym lekiem, powinna niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę. Pacjentka wspólnie z lekarzem zdecyduje, czy korzyści z przyjmowania leku przewyższają ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

**Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy Rybrevant przenika do mleka matki. Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Pacjentka wspólnie z lekarzem zdecyduje, czy korzyści z karmienia piersią przewyższają ryzyko dla dziecka.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jeżeli pacjent czuje się zmęczony, ma zawroty głowy, podrażnione oczy lub przyjmowanie leku Rybrevant wpływa na widzenie, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

**Rybrevant zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 milimol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”. Jednakże przed podaniem lek Rybrevant może zostać zmieszany z roztworem zawierającym sód. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent stosuje dietę ubogosodową.

**Rybrevant zawiera polisorbat**

Ten lek zawiera 0,6 mg polisorbatu 80 w każdym ml, co odpowiada 4,2 mg na fiolkę 7 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek znane reakcje alergiczne.

**3. Jak podawany jest lek Rybrevant**

**Jaka dawka jest podawana**

Lekarz ustali właściwą dawkę leku Rybrevant. Dawka leku zależy od masy ciała pacjenta na początku leczenia. Pacjent będzie otrzymywał lek Rybrevant raz na 2 lub 3 tygodnie, w zależności od sposobu leczenia ustalonego przez lekarza.

Zalecana dawka leku Rybrevant podawanego co 2 tygodnie wynosi:

* 1050 mg, u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg;
* 1400 mg, u pacjentów o masie ciała 80 kg lub więcej.

Zalecana dawka leku Rybrevant podawanego co 3 tygodnie wynosi:

* 1400 mg dla pierwszych 4 dawek i 1750 mg dla kolejnych dawek, jeśli pacjent waży mniej niż 80 kg.
* 1750 mg dla pierwszych 4 dawek i 2100 mg dla kolejnych dawek, jeśli masa ciała pacjenta jest większa lub równa 80 kg.

**Jak podawany jest lek**

Ten lek będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę. Jest on podawany w postaci wlewu kroplowego do żyły („infuzja dożylna”) przez kilka godzin.

Lek Rybrevant jest podawany w następujący sposób:

* raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie;
* następnie raz na 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5. lub raz na 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia.

W pierwszym tygodniu lekarz poda pacjentowi dawkę leku Rybrevant podzieloną na dwa dni.

**Leki podawane w trakcie leczenia lekiem Rybrevant**

Przed każdą infuzją leku Rybrevant pacjent otrzyma leki, które pomogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją. Mogą należeć do nich:

* leki przeciw reakcjom alergicznym (przeciwhistaminowe)
* leki przeciw stanowi zapalnemu (kortykosteroidy)
* leki przeciw gorączce (np. paracetamol).

Pacjent może także otrzymać dodatkowe leki w zależności od występujących u niego objawów.

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rybrevant**

Ten lek będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę. W mało prawdopodobnym przypadku podania zbyt dużej dawki (przedawkowanie) lekarz sprawdzi, czy nie występują działania niepożądane.

**Jeśli pacjent zapomni o wizycie z przyjęciem leku Rybrevant**

Bardzo ważne jest, aby pacjent brał udział we wszystkich wizytach. W razie pominięcia wizyty należy jak najszybciej umówić się na kolejną.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

**4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Ciężkie działania niepożądane**

Jeżeli pacjent zauważy u siebie wymienione poniżej cieżkie działania niepożądane, powinien natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę:

**Bardzo częste** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

* Objawy reakcji na infuzję, takie jak dreszcze, uczucie duszności, złe samopoczucie (nudności), zaczerwienienie, odczuwanie dyskomfortu w klatce piersiowej oraz wymioty w trakcie podawania tego leku. Mogą one wystąpić zwłaszcza przy pierwszej dawce. W takiej sytuacji lekarz może podać pacjentowi inne leki albo konieczne może być spowolnienie infuzji lub jej zatrzymanie.
* W przypadku podawania razem z innym lekiem o nazwie „lazertynib” może wystąpić zakrzep krwi w żyłach, zwłaszcza w płucach lub nogach. Objawy mogą obejmować ostry ból w klatce piersiowej, duszność, przyspieszony oddech, ból nóg i obrzęk rąk lub nóg.
* Problemy dotyczące skóry – takie jak wysypka (w tym trądzik), zakażenie skóry wokół paznokci, sucha skóra, swędzenie, ból i zaczerwienienie skóry. Jeżeli problemy dotyczące skóry lub paznokci nasilają się, pacjent powinien poinformować o tym lekarza.

**Częste** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

* Problemy dotyczące oczu – takie jak zespół suchego oka, opuchnięte powieki, swędzące oczy, problemy ze wzrokiem, wzrost rzęs.
* Objawy zapalenia płuc – takie jak nagłe trudności z oddychaniem, kaszel lub gorączka. Może to prowadzić do trwałego uszkodzenia płuc („śródmiąższowa choroba płuc”). W przypadku wystąpienia tego działania niepożądanego lekarz może zdecydować o zaprzestaniu podawania pacjentowi leku Rybrevant.

**Niezbyt częste** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób):

* zapalenie rogówki (przedniej części oka)
* zapalenie wnętrza oka, które może wpływać na wzrok
* zagrażająca życiu wysypka z pęcherzami i złuszczaniem się skóry na dużej powierzchni ciała (toksyczna rozpływna martwica naskórka).

W badaniach klinicznych leku Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem zgłaszano następujące działania niepożądane:

**Inne działania niepożądane**

Jeżeli pacjent zauważy którekolwiek wymienione poniżej działania niepożądane, powinien poinformować o tym lekarza:

**Bardzo częste** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

* problemy dotyczące paznokci
* małe stężenie białek - albumin we krwi
* obrzęk spowodowany nagromadzeniem płynów w organizmie
* owrzodzenia w jamie ustnej
* podwyższona aktywność enzymów wątrobowych we krwi
* uszkodzenie nerwów, które może powodować mrowienie, drętwienie, ból lub utratę czucia bólu
* uczucie dużego zmęczenia
* zaparcie
* biegunka
* zmniejszony apetyt
* małe stężenie wapnia we krwi
* nudności
* skurcze mięśni
* małe stężenie potasu we krwi
* zawroty głowy
* bóle mięśni
* wymioty
* gorączka
* ból brzucha.

**Częste** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

* hemoroidy
* zaczerwienienie, obrzęk, łuszczenie lub tkliwość, głównie na dłoniach lub stopach (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej)
* małe stężenie magnezu we krwi
* swędząca wysypka (pokrzywka).

Następujące działania niepożądane były zgłaszane w badaniach klinicznych leku Rybrevant podawanego w monoterapii:

**Inne działania niepożądane**

Jeżeli pacjent zauważy którekolwiek wymienione poniżej działania niepożądane, powinien poinformować o tym lekarza:

**Bardzo częste** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

* małe stężenie białek „albumin” we krwi
* obrzęk spowodowany gromadzeniem się płynu w organizmie
* uczucie silnego zmęczenia
* owrzodzenia w jamie ustnej
* zaparcia lub biegunka
* zmniejszony apetyt
* zwiększona aktywność enzymu wątrobowego o nazwie „aminotransferaza alaninowa” we krwi, co może wskazywać na problemy dotyczące wątroby
* zwiększona aktywność enzymu wątrobowego o nazwie „aminotransferaza asparaginianowa” we krwi, co może wskazywać na problemy dotyczące wątroby
* zawroty głowy
* zwiększona aktywność enzymu o nazwie „fosfataza alkaliczna” we krwi
* bóle mięśni
* gorączka
* małe stężenie wapnia we krwi.

**Częste** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

* ból brzucha
* małe stężenie potasu we krwi
* małe stężenie magnezu we krwi
* hemoroidy.

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania leku Rybrevant w skojarzeniu z chemioterapią zgłaszano następujące działania niepożądane:

**Inne działania niepożądane**

Jeżeli pacjent zauważy którekolwiek wymienione poniżej działania niepożądane, powinien poinformować o tym lekarza:

**Bardzo częste** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

* mała liczba pewnego rodzaju białych krwinek (neutropenia)
* mała liczba płytek krwi (które pomagają w krzepnięciu krwi)
* zakrzepy krwi w żyłach
* uczucie silnego zmęczenia
* nudności
* owrzodzenia w jamie ustnej
* zaparcia
* obrzęk spowodowany nagromadzeniem się płynów w organizmie
* zmniejszony apetyt
* małe stężenie albumin we krwi
* zwiększona aktywność enzymu wątrobowego aminotransferazy alaninowej we krwi, co może wskazywać na problemy dotyczące wątroby
* zwiększona aktywność enzymu wątrobowego aminotransferazy asparaginianowej we krwi, co może wskazywać na problemy dotyczące wątroby
* wymioty
* małe stężenie potasu we krwi
* biegunka
* gorączka
* małe stężenie magnezu we krwi
* małe stężenie wapnia we krwi.

**Częste** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

* zwiększona aktywność enzymu fosfatazy alkalicznej we krwi
* ból brzucha
* zawroty głowy
* hemoroidy
* bóle mięśni.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Rybrevant**

Lek Rybrevant będzie przechowywany w szpitalu lub klinice.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową dla czasu 10 godzin w temperaturze od 15°C do 25°C w świetle pomieszczenia. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rozcieńczenia nie uniemożliwia ryzyka skażenia mikrobiologicznego, lek należy zużyć natychmiast. Jeśli lek nie zostanie od razu zużyty, za czas i warunki przechowywania leku przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Fachowy personel medyczny wyrzuci wszelkie leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

**6. Zawartość opakowania i inne informacje**

**Co zawiera lek Rybrevant**

* Substancją czynną leku jest amiwantamab. Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg amiwantamabu. Jedna fiolka 7 ml koncentratu zawiera 350 mg amiwantamabu.
* Pozostałe składniki to: kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbat 80, sacharoza oraz woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2).

**Jak wygląda lek Rybrevant i co zawiera opakowanie**

Lek Rybrevant to koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, który jest płynem bezbarwnym do jasnożółtego. Ten lek dostępny jest w pudełku tekturowym zawierającym 1 szklaną fiolkę z 7 ml koncentratu.

**Podmiot odpowiedzialny**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

**Wytwórca**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**.

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

Tego leku nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych poniżej.

Roztwór do dożylnej infuzji należy przygotować z wykorzystaniem techniki aseptycznej w następujący sposób:

Przygotowanie

* Określić wymaganą dawkę oraz liczbę potrzebnych fiolek leku Rybrevant na podstawie masy ciała pacjenta w punkcie początkowym. Każda fiolka leku Rybrevant zawiera 350 mg amiwantamabu.
* W przypadku dawkowania co 2 tygodnie pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1050 mg, a pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymują 1400 mg raz w tygodniu przez łącznie 4 dawki, a następnie co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia.
* W przypadku dawkowania co 3 tygodnie, pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1400 mg raz w tygodniu przez łącznie 4 dawki, a następnie 1750 mg co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia, a pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymują 1750 mg raz w tygodniu przez łącznie 4 dawki, a następnie 2100 mg co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia.
* Sprawdzić, czy roztwór leku Rybrevant jest bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować, jeśli wystąpiło odbarwienie lub występują widoczne cząstki.
* Pobrać z 250 ml worka infuzyjnego, a następnie usunąć objętość 5% roztworu glukozy lub roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań równą wymaganej objętości roztworu leku Rybrevant, która ma być dodana (wyrzucić 7 ml rozcieńczalnika z worka infuzyjnego na każdą fiolkę). Worki infuzyjne muszą być wykonane z polichlorku winylu (PVC), polipropylenu (PP), polietylenu (PE) lub mieszanki poliolefinowej (PP + PE).
* Pobrać 7 ml leku Rybrevant z każdej potrzebnej fiolki i dodać do worka infuzyjnego. Każda fiolka zawiera 0,5 ml nadmiaru, aby zapewnić wystarczającą objętość do pobrania. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 250 ml. Należy wyrzucić fiolkę z całą niewykorzystaną porcją leku.
* Delikatnie odwrócić worek, aby wymieszać roztwór. Nie wstrząsać.
* Przed podaniem skontrolować wzrokowo na obecność cząstek stałych i odbarwienia. Nie stosować, jeśli wystąpiło odbarwienie lub widoczne są cząstki.

Podawanie

* Podać rozcieńczony roztwór za pomocą infuzji dożylnej z użyciem zestawu infuzyjnego z regulatorem przepływu oraz sterylnym, niepirogennym filtrem z polieterosulfonu o niskim stopniu wiązania białek (PES) na linii (rozmiar porów 0,22 lub 0,2 mikrometra). Zestaw do podawania musi być wykonany z poliuretanu (PU), polibutadienu (PBD), PVC, PP albo PE.
* Zestaw do podawania z filtrem **musi** być napełniony 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu przed rozpoczęciem każdej infuzji produktu Rybrevant.
* Nie należy prowadzić infuzji lektu Rybrevant równocześnie w tej samej linii dożylnej z innymi środkami.
* Rozcieńczony roztwór należy podać w ciągu 10 godzin (łącznie z czasem infuzji) w temperaturze pokojowej (15°C do 25°C) i w świetle pomieszczenia.
* Ze względu na częstość występowania IRR przy podawaniu pierwszej dawki, w tygodniu 1. i tygodniu 2. amiwantamab należy podawać w infuzji do żyły obwodowej; w kolejnych tygodniach, gdy ryzyko IRR jest mniejsze, można zastosować infuzję przez dożylne dojście centralne.

Usuwanie

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednokrotnego użytku i wszelkie niewykorzystane w ciągu 10 godzin resztki leku należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Rybrevant 1600 mg roztwór do wstrzykiwań**

**Rybrevant 2240 mg roztwór do wstrzykiwań**

amiwantamab

BT_1000x858pxNiniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

* Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
* W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
* Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Rybrevant i w jakim celu się go stosuje

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rybrevant

3. Jak podawany jest lek Rybrevant

4. Możliwe działania niepożądane

5. Jak przechowywać lek Rybrevant

6. Zawartość opakowania i inne informacje

**1. Co to jest lek Rybrevant i w jakim celu się go stosuje**

**Co to jest lek Rybrevant**

Rybrevant jest lekiem przeciwnowotworowym. Zawiera substancję czynną amiwantamab, która jest przeciwciałem (rodzajem białka) zaprojektowanym tak, aby rozpoznawać konkretne cele w organizmie i przyłączać się do nich.

**W jakim celu stosuje się lek Rybrevant**

Rybrevant jest stosowany u osób dorosłych z nowotworem płuc o nazwie „niedrobnokomórkowy rak płuca”. Stosuje się go, gdy rak rozprzestrzenił się do innych części ciała i przeszedł pewne zmiany w genie kodującym „EGFR”.

Rybrevant może zostać przepisany:

* jako pierwszy lek stosowany w leczeniu raka w skojarzeniu z lazertynibem, lub
* gdy chemioterapia nie jest już skuteczna w leczeniu raka.

**Jak działa lek Rybrevant**

Substancja czynna leku Rybrevant, amiwantamab, celuje w dwa białka znajdujące się na komórkach raka:

* receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) oraz
* czynnik przejścia mezenchymalno-nabłonkowego (MET).

Ten lek działa poprzez przyłączanie się do tych białek. Może to pomóc w spowolnieniu lub zatrzymaniu rozwoju raka płuca. Może to także pomóc zmniejszyć rozmiar guza.

Rybrevant może być podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Ważne jest zapoznanie się z ulotkami dołączonymi do opakowań tych innych leków. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza.

**2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rybrevant**

**Kiedy nie przyjmować leku Rybrevant**

* jeśli pacjent ma uczulenie na amiwantamab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Nie stosować tego leku, jeśli powyższe dotyczy pacjenta. Gdy pacjent nie jest pewien, przed przyjęciem tego leku powinien porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rybrevant należy omówić z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

* pacjent miał zapalenie płuc lub śródmiąższową chorobę płuc.

**Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli w trakcie przyjmowania tego leku wystąpi którykolwiek z niżej opisanych działań niepożądanych (aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 4):**

* Wszelkie działania niepożądane w trakcie wstrzykiwania.
* Nagłe trudności z oddychaniem, kaszel lub gorączka, które mogą wskazywać na zapalenie płuc. Stan ten może zagrażać życiu, dlatego pracownicy ochrony zdrowia będą obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia potencjalnych objawów.
* W przypadku stosowania z innym lekiem o nazwie lazertynib; mogą wystąpić zagrażające życiu działania niepożądane (spowodowane zakrzepami krwi w żyłach). Lekarz poda dodatkowe leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi w trakcie leczenia i będzie obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia potencjalnych objawów.
* Problemy dotyczące skóry. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia problemów dotyczących skóry podczas przyjmowania tego leku pacjent powinien unikać słońca, nosić ubranie ochronne, stosować filtr przeciwsłoneczny i regularnie stosować środki nawilżające na skórę i paznokcie. Pacjent powinien kontynuować te czynności przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Lekarz może zalecić rozpoczęcie stosowania leku(-ów) w celu zapobiegania problemom skórnym, może zastosować leczenie lekiem(-ami) lub skierować pacjenta do specjalisty chorób skóry (dermatologa), jeśli podczas leczenia wystąpią reakcje skórne.
* Problemy dotyczące oczu. Jeżeli u pacjenta wystąpią problemy z widzeniem lub ból oczu, należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub pielęgniarki. Jeżeli pacjent używa soczewek kontaktowych i występują jakiekolwiek nowe objawy związane z oczami, należy zaprzestać stosowania soczewek kontaktowych i natychmiast poinformować o tym lekarza.

**Dzieci i młodzież**

Nie wolno podawać tego leku dzieciom ani młodzieży przed 18. rokiem życia. Wynika to z faktu, że nie wiadomo czy lek jest bezpieczny i skuteczny w tej grupie wiekowej.

**Rybrevant a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

**Antykoncepcja**

* Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, musi stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia lekiem Rybrevant oraz 3 miesiące po jego zakończeniu.

**Ciąża**

* Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, musi poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę przed podaniem tego leku.
* Istnieje możliwość, że ten lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia tym lekiem, powinna niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę. Pacjentka wspólnie z lekarzem zdecyduje, czy korzyści z przyjmowania leku przewyższają ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

**Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy Rybrevant przenika do mleka matki. Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Pacjentka wspólnie z lekarzem zdecyduje, czy korzyści z karmienia piersią przewyższają ryzyko dla dziecka.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jeżeli pacjent czuje się zmęczony, ma zawroty głowy, podrażnione oczy lub przyjmowanie leku Rybrevant wpływa na widzenie, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

**Rybrevant zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 milimol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

**Rybrevant zawiera polisorbat**

Ten lek zawiera 0,6 mg polisorbatu 80 w każdym ml, co odpowiada 6 mg na fiolkę 10 ml, lub 8,4 mg na fiolkę 14 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek znane reakcje alergiczne.

**3. Jak podawany jest lek Rybrevant**

**Jaka dawka jest podawana**

Lekarz ustali właściwą dawkę leku Rybrevant. Dawka leku zależy od masy ciała pacjenta na początku leczenia.

Zalecana dawka leku Rybrevant wynosi:

* 1600 mg, u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg;
* 2240 mg, u pacjentów o masie ciała 80 kg lub więcej.

**Jak podawany jest lek**

Lek Rybrevant będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci zastrzyku podskórnego (wstrzyknięcie podskórne) przez około 5 minut. Lek podaje się w okolicę brzucha, a nie w inne miejsca na ciele, ani w miejsca na brzuchu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, tkliwa, stwardniała lub gdzie znajdują się tatuaże lub blizny.

Jeśli podczas wstrzyknięcia wystąpi ból, lekarz lub pielęgniarka może przerwać wstrzyknięcie i dokończyć wstrzyknięcie w inne miejsce na brzuchu.

Lek Rybrevant jest podawany w następujący sposób:

* raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie;
* następnie raz na 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5., dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia.

**Leki podawane w trakcie leczenia lekiem Rybrevant**

Przed każdym wstrzyknięciem leku Rybrevant pacjent otrzyma leki, które pomogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanych z podaniem. Mogą należeć do nich:

* leki przeciw reakcjom alergicznym (przeciwhistaminowe)
* leki przeciw stanowi zapalnemu (kortykosteroidy)
* leki przeciw gorączce (np. paracetamol).

Pacjent może także otrzymać dodatkowe leki w zależności od występujących u niego objawów.

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rybrevant**

Ten lek będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę. W mało prawdopodobnym przypadku podania zbyt dużej dawki (przedawkowanie) lekarz sprawdzi, czy nie występują działania niepożądane.

**Jeśli pacjent zapomni o wizycie z przyjęciem leku Rybrevant**

Bardzo ważne jest, aby pacjent brał udział we wszystkich wizytach. W razie pominięcia wizyty należy jak najszybciej umówić się na kolejną.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

**4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Ciężkie działania niepożądane**

Jeżeli pacjent zauważy u siebie wymienione poniżej cieżkie działania niepożądane, powinien natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę:

**Bardzo częste** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

* Objawy reakcji na wstrzyknięcie, takie jak dreszcze, uczucie duszności, nudności, zaczerwienienie, odczuwanie dyskomfortu w klatce piersiowej oraz gorączka. Mogą one wystąpić zwłaszcza przy pierwszej dawce. W takiej sytuacji lekarz może podać pacjentowi inne leki albo konieczne może być przerwanie wstrzyknięcia.
* Problemy dotyczące skóry – takie jak wysypka (w tym trądzik), zakażenie skóry wokół paznokci, sucha skóra, swędzenie, ból i zaczerwienienie skóry. Jeżeli problemy dotyczące skóry lub paznokci nasilają się, należy poinformować o tym lekarza.
* W przypadku podawania razem z innym lekiem o nazwie „lazertynib” może wystąpić zakrzep krwi w żyłach, zwłaszcza w płucach lub nogach. Objawy mogą obejmować ostry ból w klatce piersiowej, duszność, przyspieszony oddech, ból nóg i obrzęk rąk lub nóg.
* Problemy dotyczące oczu – takie jak zespół suchego oka, opuchnięte powieki, swędzące oczy.

**Częste** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

* Objawy zapalenia płuc – takie jak nagłe trudności z oddychaniem, kaszel lub gorączka. Może to prowadzić do trwałego uszkodzenia płuc („śródmiąższowa choroba płuc”). W przypadku wystąpienia tego działania niepożądanego lekarz może zdecydować o zaprzestaniu podawania pacjentowi leku Rybrevant.
* Problemy dotyczące oczu – takie jak problemy ze wzrokiem, wzrost rzęs.
* Zapalenie rogówki oka.

W badaniach klinicznych leku Rybrevant podawanego dożylnie w monoterapii zgłaszano następujące działania niepożądane:

**Inne działania niepożądane**

Jeżeli pacjent zauważy którekolwiek wymienione poniżej działania niepożądane, powinien poinformować o tym lekarza:

**Bardzo częste** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

* małe stężenie białek - albumin we krwi
* obrzęk spowodowany gromadzeniem się płynu w organizmie
* uczucie silnego zmęczenia
* owrzodzenia w jamie ustnej
* nudności
* wymioty
* zaparcia lub biegunka
* zmniejszony apetyt
* zwiększona aktywność enzymu wątrobowego - aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej we krwi
* zawroty głowy
* zwiększona aktywność enzymu fosfatazy alkalicznej we krwi
* bóle mięśni
* gorączka
* małe stężenie wapnia we krwi.

**Częste** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

* ból brzucha
* małe stężenie potasu we krwi
* małe stężenie magnezu we krwi
* hemoroidy.

W badaniach klinicznych leku Rybrevant (w postaci dożylnej infuzji lub wstrzyknięcia podskórnego), w skojarzeniu z lazertynibem, zgłaszano następujące działania niepożądane:

**Inne działania niepożądane**

Jeżeli pacjent zauważy którekolwiek wymienione poniżej działania niepożądane, powinien poinformować o tym lekarza:

**Bardzo częste** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

* małe stężenie białek - albumin we krwi
* owrzodzenia w jamie ustnej
* toksyczność wątrobowa
* obrzęk spowodowany nagromadzeniem płynów w organizmie
* uczucie dużego zmęczenia
* nietypowe odczucia na skórze (takie jak mrowienie lub uczucie pełzania)
* zaparcie
* biegunka
* zmniejszony apetyt
* nudności
* małe stężenie wapnia we krwi
* wymioty
* bóle mięśni
* małe stężenie potasu we krwi
* skurcze mięśni
* zawroty głowy
* gorączka
* ból brzucha.

**Częste** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

* hemoroidy
* podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia
* małe stężenie magnezu we krwi
* zaczerwienienie, obrzęk, łuszczenie lub tkliwość, głównie na dłoniach lub stopach (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej)
* swędząca wysypka (pokrzywka).

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Rybrevant**

Lek Rybrevant będzie przechowywany w szpitalu lub klinice.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przygotowanej strzykawki do 24 godzin w temperaturze od 2 °C do 8 °C, a następnie 24 godzin w temperaturze od 15 °C do 30 °C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda przygotowania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, lek należy zużyć natychmiast. Jeśli lek nie zostanie od razu zużyty, za czas i warunki przechowywania leku przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Fachowy personel medyczny wyrzuci wszelkie leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

**6. Zawartość opakowania i inne informacje**

**Co zawiera lek Rybrevant**

* Substancją czynną leku jest amiwantamab. Jeden ml roztworu zawiera 160 mg amiwantamabu. Jedna fiolka 10 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1600 mg amiwantamabu. Jedna fiolka 14 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2240 mg amiwantamabu.
* Pozostałe składniki to: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), disodu edytynian dwuwodny, kwas octowy lodowaty, L-metionina, polisorbat 80 (E433), sodu octan trójwodny, sacharoza i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Rybrevant zawiera sód” i „Rybrevant zawiera polisorbat”).

**Jak wygląda lek Rybrevant i co zawiera opakowanie**

Rybrevant, roztwór do wstrzykiwań, jest płynem bezbarwnym do jasnożółtego. Ten lek dostępny jest w pudełku tekturowym zawierającym 1 szklaną fiolkę z 10 ml roztworu lub 1 szklaną fiolkę z 14 ml roztworu.

**Podmiot odpowiedzialny**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

**Wytwórca**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**.

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

Rybrevant w postaci podskórnej powinien być podawany przez fachowy personel medyczny.

Aby zapobiec błędom w podawaniu leków, ważne jest sprawdzanie etykiet fiolek w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest odpowiednia postać leku (dożylna lub podskórna) i dawka zgodnie z zaleceniami. Rybrewant w postaci podskórnej należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, z zastosowaniem określonej dawki. Rybrevant w postaci podskórnej nie jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych poniżej.

Roztwór do wstrzyknięcia podskórnego należy przygotować z wykorzystaniem techniki aseptycznej w następujący sposób:

Przygotowanie

* Określić wymaganą dawkę i odpowiednią fiolkę leku Rybrevant do podawania podskórnego na podstawie wyjściowej masy ciała pacjenta.
* Pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1600 mg, a pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymują 2240 mg tygodniowo, od tygodnia 1. do 4., a następnie co 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5.
* Wyjąć odpowiednią fiolkę leku Rybrevant do podawania podskórnego z lodówki (2°C do 8°C).
* Sprawdzić, czy roztwór produktu Rybrevant jest bezbarwny do bladożółtego. Nie używać, jeśli obecne są nieprzezroczyste cząstki, przebarwienia lub inne ciała obce.
* Wyrównać temperaturę leku Rybrevant w postaci do podawania podskórnego do temperatury pokojowej (od 15°C do 30°C) przez co najmniej 15 minut. Nie ogrzewać leku Rybrevant w żaden inny sposób. Nie wstrząsać.
* Pobrać wymaganą objętość leku Rybrevant do wstrzykiwań podskórnych z fiolki do strzykawki o odpowiednim rozmiarze za pomocą igły transferowej. Mniejsze strzykawki wymagają mniejszej siły podczas przygotowywania i podawania.
* Rybrevant w postaci do podawania podskórnego jest zgodny z igłami do wstrzykiwań ze stali nierdzewnej, strzykawkami z polipropylenu i poliwęglanu oraz zestawami do infuzji podskórnych z polietylenu, poliuretanu i polichlorku winylu. W razie potrzeby do przepłukania zestawu infuzyjnego można również użyć roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
* Wymienić igłę transferową na odpowiednie akcesoria do przenoszenia lub podawania. Zaleca się stosowanie igły 21G do 23G lub zestawu infuzyjnego, aby zapewnić łatwość podawania.

Przechowywanie przygotowanej strzykawki

Sporządzony roztwór w strzykawce należy podać natychmiast. Jeśli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, przygotowaną strzykawkę należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 24 godziny, a następnie w temperaturze pokojowej od 15°C do 30°C przez maksymalnie 24 godziny. Przygotowaną strzykawkę należy wyrzucić, jeśli jest przechowywana dłużej niż 24 godziny w lodówce lub dłużej niż 24 godziny w temperaturze pokojowej. W przypadku przechowywania w lodówce, przed podaniem roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.

Identyfikowalność

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Usuwanie

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednokrotnego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.