Tento dokument predstavuje schválené informácie o lieku Rybrevant a sú v ňom sledované zmeny od predchádzajúcej procedúry, ktorou boli ovplyvnené informácie o lieku (EMA/H/C/5454/X/014).

Viac informácií nájdete na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>

**PRÍLOHA I**

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

**1. NÁZOV LIEKU**

Rybrevant 350 mg koncentrát na infúzny roztok

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Jeden ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 50 mg amivantamabu.

Jedna 7 ml injekčná liekovka obsahuje 350 mg amivantamabu.

Amivantamab je plne humánna bišpecifická protilátka na báze imunoglobulínu G1 (IgG1) zameraná proti receptorom epidermálneho rastového faktora (epidermal growth factor, EGF) a mezenchymálno-epidermálneho prechodu (mesenchymal‑epidermal transition, MET) produkovaná bunkovou líniou cicavcov (vaječník čínskeho škrečka [CHO]) s použitím technológie rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml roztoku obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Koncentrát na infúzny roztok.

Roztok je bezfarebný až svetložltý s pH 5,7 a osmolalitou približne 310 mOsm/kg.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Rybrevant je indikovaný:

* v kombinácii s lazertinibom ako liečba prvej línie dospelým pacientom s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) s deléciami v exóne 19 alebo substitučnými mutáciami L858R v exóne 21 receptora EGFR.
* v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom ako liečba dospelým pacientom s pokročilým NSCLC s deléciami v exóne 19 alebo substitučnými mutáciami L858R v exóne 21 génu pre EGFR po zlyhaní predchádzajúcej liečby vrátane liečby inhibítorom tyrozínkinázy (TKI) EGFR.
* v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom ako prvá línia liečby dospelým pacientom s pokročilým NSCLC s aktivujúcimi inzerčnými mutáciami v exóne 20 EGFR.
* ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s NSCLC s aktivujúcimi inzerčnými mutáciami v exóne 20 EGFR po zlyhaní liečby na báze platiny.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu Rybrevantom má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov.

Rybrevant má podávať zdravotnícky pracovník s primeraným lekárskym vybavením na zvládnutie reakcií súvisiacich s infúziou (infusion‑related reactions, IRR), ak sa vyskytnú.

Pred začatím liečby Rybrevantom sa musí stanoviť stav mutácií EGFR v nádorovom tkanive alebo vzorkách plazmy pomocou validovanej testovacej metódy. Ak sa vo vzorke plazmy nezistí žiadna mutácia, tkanivo nádoru sa má testovať, ak je k dispozícii v dostatočnom množstve a kvalite, vzhľadom na potenciál falošne negatívnych výsledkov pomocou testu vzoriek plazmy. Testovanie sa môže vykonať kedykoľvek od stanovenia počiatočnej diagnózy až do začatia liečby; testovanie sa nemusí opakovať po stanovení stavu mutácií EGFR (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Na zníženie rizika IRR sa má pri liečbe Rybrevantom podávať premedikácia (pozri nižšie „Úpravy dávky“ a „Odporúčané súbežne podávané lieky“).

*Každé 3 týždne*

Odporúčané dávkovanie Rybrevantu pri použití v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom je uvedené v Tabuľke 1 (pozri nižšie „Infúzne rýchlosti“ a Tabuľku 5).

|  |
| --- |
| **Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie Rybrevantu každé 3 týždne** |
| **Telesná hmotnosť na začiatkua** | **Dávka Rybrevantu** | **Rozvrh** | **Počet injekčných liekoviek** |
| Menej ako 80 kg | 1 400 mg | Týždenne (celkovo 4 dávky) od 1. do 4. týždňa* 1. týždeň – rozdelená infúzia 1. a 2. deň
* 2. až 4. týždeň – infúzia 1. deň
 | 4 |
| 1 750 mg | Každé 3 týždne od 7. týždňa ďalej | 5 |
| 80 kg alebo viac | 1 750 mg | Týždenne (celkovo 4 dávky) od 1. do 4. týždňa* 1. týždeň – rozdelená infúzia 1. a 2. deň
* 2. až 4. týždeň – infúzia 1. deň
 | 5 |
| 2 100 mg | Každé 3 týždne od 7. týždňa ďalej | 6 |
| a Úpravy dávky nie sú potrebné pre následné zmeny telesnej hmotnosti. |

Pri použití v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom sa má Rybrevant podávať po karboplatine a pemetrexede v nasledujúcom poradí: pemetrexed, karboplatina a potom Rybrevant. Pozri časť 5.1 a informácie o predpisovaní od výrobcu pre pokyny na dávkovanie karboplatiny a pemetrexedu.

*Každé 2 týždne*

Odporúčané dávkovanie Rybrevantu v monoterapii alebo v kombinácii s lazertinibom je uvedené v Tabuľke 2 (pozri nižšie „Infúzne rýchlosti“ a Tabuľku 6).

|  |
| --- |
| **Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie Rybrevantu každé 2 týždne** |
| **Telesná hmotnosť na začiatkua** | **Dávka Rybrevantu** | **Rozvrh** | **Počet injekčných liekoviek Rybrevantu 350 mg/7 ml** |
| Menej ako 80 kg | 1 050 mg | Týždenne (celkovo 4 dávky) od 1. do 4. týždňa* 1. týždeň – rozdelená infúzia 1. a 2. deň
* 2. až 4. týždeň – infúzia 1. deň
 | 3 |
| Každé 2 týždne od 5. týždňa ďalej |
| 80 kg alebo viac | 1 400 mg | Týždenne (celkovo 4 dávky) od 1. do 4. týždňa* 1. týždeň – rozdelená infúzia 1. a 2. deň
* 2. až 4. týždeň - infúzia 1. deň
 | 4 |
| Každé 2 týždne od 5. týždňa ďalej |
| a Úpravy dávky nie sú potrebné pre následné zmeny telesnej hmotnosti. |

Pri podávaní v kombinácii s lazertinibom sa odporúča podať Rybrevant kedykoľvek po lazertinibe, ak sa podáva v ten istý deň. Informácie o odporúčanom dávkovaní lazertinibu nájdete v časti 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku pre lazertinib.

*Trvanie liečby*

Odporúča sa, aby sa pacienti liečili Rybrevantom, kým choroba neprogreduje alebo do neprijateľnej toxicity.

*Vynechanie dávky*

Ak sa plánovaná dávka vynechá, dávka sa má podať čo najskôr a primerane sa má upraviť dávkovacia schéma, pričom sa zachová liečebný interval.

*Úpravy dávky*

Podávanie lieku sa má prerušiť pri nežiaducich reakciách 3. alebo 4. stupňa, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na ≤ 1. stupeň alebo na východiskový stav. Ak prerušenie trvá 7 dní alebo menej, znovu začnite s aktuálnou dávkou. Ak prerušenie trvá dlhšie ako 7 dní, odporúča sa opätovné začatie so zníženou dávkou, ako je uvedené v Tabuľke 3. Pozri aj špecifické úpravy dávky pre špecifické nežiaduce reakcie uvedené v Tabuľke 3.

Ak sa používa v kombinácii s lazertinibom, informácie o úprave dávky nájdete v časti 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku pre lazertinib.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 3: Odporúčané úpravy dávky pre nežiaduce reakcie** |
| **Dávka, pri ktorej sa vyskytol nežiaduci účinok** | **Dávka po 1. prerušení pre nežiaduce účinky** | **Dávka po 2. prerušení pre nežiaduce účinky** | **Dávka po 3. prerušení pre nežiaduce účinky** |
| 1 050 mg | 700 mg | 350 mg | Vysadiť Rybrevant |
| 1 400 mg | 1 050 mg | 700 mg |
| 1 750 mg | 1 400 mg | 1 050 mg |
| 2 100 mg | 1 750 mg | 1 400 mg |

*Reakcie súvisiace s infúziou*

Pri prvom prejave IRR má byť infúzia prerušená. Podľa klinickej indikácie sa majú podať ďalšie podporné lieky (napr. ďalšie glukokortikoidy, antihistaminiká, antipyretiká a antiemetiká) (pozri časť 4.4).

* 1. – 3. stupeň (mierne až závažné): Po ústupe príznakov pokračujte v infúzii rýchlosťou 50 % predchádzajúcej rýchlosti. Ak nie sú prítomné žiadne ďalšie príznaky, rýchlosť sa môže zvýšiť na odporúčanú rýchlosť infúzie (pozri Tabuľku 5 a 6). Súbežne podávané lieky sa majú podávať pri ďalšej dávke (vrátane dexametazónu (20 mg) alebo jeho ekvivalentu) (pozri Tabuľku 4).
* Opakujúci sa 3. stupeň alebo 4. stupeň (život ohrozujúce): Natrvalo ukončite podávanie Rybrevantu.

*Venózne tromboembolické udalosti (VTE) pri súbežnom užívaní s lazertinibom*

Na začiatku liečby sa majú podávať profylaktické antikoagulanciá, aby sa zabránilo udalostiam VTE u pacientov, ktorým bol podaný Rybrevant v kombinácii s lazertinibom. V súlade s klinickými usmerneniami majú pacienti dostávať profylaktické dávky buď priamo pôsobiaceho perorálneho antikoagulancia (DOAC), alebo nízkomolekulového heparínu (LMWH). Použitie antagonistov vitamínu K sa neodporúča.

V prípade udalostí VTE spojených s klinickou nestabilitou (napr. respiračné zlyhanie alebo srdcová dysfunkcia) sa má podávanie oboch liekov pozastaviť, kým pacient nie je klinicky stabilný. Potom sa môžu oba lieky začať znovu podávať v rovnakej dávke. V prípade recidívy napriek vhodnej antikoagulačnej liečbe ukončite podávanie Rybrevantu. Liečba môže pokračovať s lazertinibom v rovnakej dávke.

*Kožné reakcie a zmeny na nechtoch*

Pacienti majú byť poučení, aby obmedzili pobyt na slnku počas liečby Rybrevantom a 2 mesiace po jej ukončení. Na suché miesta sa odporúča aplikovať zmäkčujúci krém bez alkoholu. Ďalšie informácie o profylaxii kožných reakcií a zmien na nechtoch nájdete v časti 4.4. Ak sa u pacienta vyvinie kožná reakcia alebo zmena na nechtoch 1.-2. stupňa, má sa začať podporná liečba; ak po 2 týždňoch nedôjde k zlepšeniu, má sa zvážiť zníženie dávky pri pretrvávajúcej vyrážke 2. stupňa (pozri Tabuľku 3). Ak sa u pacienta vyvinie kožná reakcia alebo zmena na nechtoch 3. stupňa, má sa začať podporná liečba a má sa zvážiť prerušenie podávania Rybrevantu, kým sa nežiaduca reakcia nezlepší. Po ústupe kožnej reakcie alebo zmeny na nechtoch na ≤ 2. stupeň sa má obnoviť podávanie Rybrevantu v zníženej dávke. Ak sa u pacienta rozvinú kožné reakcie 4. stupňa, natrvalo ukončite podávanie Rybrevantu (pozri časť 4.4).

*Intersticiálna choroba pľúc*

Rybrevant sa má vysadiť, ak existuje podozrenie na intersticiálnu chorobu pľúc (interstitial lung disease, ILD) alebo nežiaduce reakcie podobné ILD (pneumonitída). Ak sa u pacienta potvrdí ILD alebo nežiaduce reakcie podobné ILD (napr. pneumonitída), natrvalo ukončite podávanie Rybrevantu (pozri časť 4.4).

Odporúčané súbežne podávané lieky

Pred infúziou (1. a 2. deň 1. týždňa) sa majú podávať antihistaminiká, antipyretiká a glukokortikoidy, aby sa znížilo riziko IRR (pozri Tabuľku 4). Pri ďalších dávkach je potrebné podávať antihistaminiká a antipyretiká. Glukokortikoidy sa majú znovu nasadiť aj po dlhšom prerušení podávania. Antiemetiká sa majú podávať podľa potreby.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 4: Dávkovacia schéma premedikácie** |
| **Premedikácia** | **Dávka** | **Cesta podania** | **Odporúčané****dávkovacie okno pred podaním Rybrevantu** |
| **Antihistaminikum\*** | difenhydramín (25 až 50 mg) alebo ekvivalent | intravenózne | 15 – 30 minút |
| perorálne | 30 – 60 minút |
| **Antipyretikum\*** | paracetamol/acetaminofén (650 až 1 000 mg)  | intravenózne  | 15 – 30 minút |
| perorálne | 30 – 60 minút |
| **Glukokortikoid‡** | dexametazón (20 mg) alebo ekvivalent | intravenózne | 60 – 120 minút |
| **Glukokortikoid**+ | dexametazón (10 mg) alebo ekvivalent | intravenózne | 45 – 60 minút |
| \* Vyžaduje sa pri všetkých dávkach.‡ Vyžaduje sa pri úvodnej dávke (1. deň 1. týždňa) alebo pri ďalšej nasledujúcej dávke v prípade IRR.+ Vyžaduje sa pri druhej dávke (2. deň 1. týždňa); voliteľné pri ďalších dávkach. |

Osobitné skupiny pacientov

*Pediatrická populácia*

Použitie amivantamabu na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc nie je v pediatrickej populácii relevantné.

*Starší pacienti*

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.8, časť 5.1 a časť 5.2).

*Porucha funkcie obličiek*

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s amivantamabom u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Na základe populačných farmakokinetických (PK) analýz nie je nutná úprava dávky u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, pretože amivantamab nebol skúmaný u tejto populácie pacientov (pozri časť 5.2). Ak sa liečba začne, u pacientov sa majú sledovať nežiaduce reakcie so zmenami dávky podľa vyššie uvedených odporúčaní.

*Porucha funkcie pečene*

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s amivantamabom u pacientov s poruchou funkcie pečene. Na základe populačných PK analýz nie je nutná úprava dávky u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, pretože amivantamab nebol skúmaný u tejto populácie pacientov (pozri časť 5.2). Ak sa liečba začne, u pacientov sa majú sledovať nežiaduce reakcie so zmenami dávky podľa vyššie uvedených odporúčaní.

Spôsob podávania

Rybrevant je na intravenózne použitie. Podáva sa ako intravenózna infúzia po zriedení sterilným 5 % roztokom glukózy alebo roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekčné podanie. Rybrevant sa musí podávať s in‑line filtráciou.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním sú uvedené v časti 6.6.

*Rýchlosti infúzie*

Po zriedení sa má infúzia podávať intravenózne s rýchlosťami infúzie, ktoré sú uvedené v Tabuľke 5 alebo 6 nižšie. Vzhľadom na frekvenciu IRR pri prvej dávke sa má amivantamab podávať infúziou do periférnej žily v 1. týždni a v 2. týždni; infúziu do centrálnej žily je možné podávať počas nasledujúcich týždňov, keď je riziko IRR nižšie (pozri časť 6.6). Odporúča sa, aby bola prvá dávka pripravená čo najkratšie pred podaním, aby sa maximalizovala pravdepodobnosť dokončenia infúzie v prípade IRR.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 5: Rýchlosti infúzie pre Rybrevant každé 3 týždne** |
| **Telesná hmotnosť menej ako 80 kg** |
| **Týždeň** | **Dávka****(na 250 ml vak)** | **Počiatočná rýchlosť infúzie** | **Následná rýchlosť infúzie†** |
| **1. týždeň (infúzie s rozdelenou dávkou)** |  |
| 1. týždeň *1. deň* | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| 1. týždeň *2. deň* | 1 050 mg | 33 ml/h | 50 ml/h |
| **2. týždeň** | 1 400 mg | 65 ml/h |
| **3. týždeň** | 1 400 mg | 85 ml/h |
| **4. týždeň** | 1 400 mg | 125 ml/h |
| **Ďalšie** **týždne**\* | 1 750 mg | 125 ml/h |
| **Telesná hmotnosť 80 kg alebo viac** |
| **Týždeň** | **Dávka****(na 250 ml vak)** | **Počiatočná rýchlosť infúzie** | **Následná rýchlosť infúzie†** |
| **1. týždeň (infúzie s rozdelenou dávkou)** |  |
| 1. týždeň *1. deň* | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| 1. týždeň *2. deň* | 1 400 mg | 25 ml/h | 50 ml/h |
| **2. týždeň** | 1 750 mg | 65 ml/h |
| **3. týždeň** | 1 750 mg | 85 ml/h |
| **4. týždeň** | 1 750 mg | 125 ml/h |
| **Ďalšie** **týždne**\* | 2 100 mg | 125 ml/h |
| \* Počnúc 7. týždňom sa pacientom podáva dávka každé 3 týždne.† Zvýšte počiatočnú rýchlosť infúzie na následnú rýchlosť infúzie po 2 hodinách, ak nie sú prítomné reakcie súvisiace s infúziou. |

|  |
| --- |
| **Tabuľka 6: Rýchlosti infúzie pre Rybrevant každé 2 týždne** |
| **Telesná hmotnosť menej ako 80 kg** |
| **Týždeň** | **Dávka****(na 250 ml vak)** | **Počiatočná rýchlosť infúzie** | **Následná rýchlosť infúzie‡** |
| **1. týždeň (infúzie s rozdelenou dávkou)** |  |
| 1. týždeň *1. deň* | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| 1. týždeň *2. deň* | 700 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| **2. týždeň**  | 1 050 mg | 85 ml/h |
| **Ďalšie** **týždne\*** | 1 050 mg | 125 ml/h |
| **Telesná hmotnosť 80 kg alebo viac**  |
| **Týždeň** | **Dávka****(na 250 ml vak)** | **Počiatočná rýchlosť infúzie** | **Následná rýchlosť infúzie‡** |
| **1. týždeň (infúzie s rozdelenou dávkou)** |  |
| 1. týždeň *1. deň* | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| 1. týždeň *2. deň* | 1 050 mg | 35 ml/h | 50 ml/h |
| **2. týždeň** | 1 400 mg | 65 ml/h |
| **3. týždeň** | 1 400 mg | 85 ml/h |
| **Ďalšie** **týždne\*** | 1 400 mg | 125 ml/h |
| \* Po 5. týždni sa pacientom podáva dávka každé 2 týždne.‡ Zvýšte počiatočnú rýchlosť infúzie na následnú rýchlosť infúzie po 2 hodinách, ak nie sú prítomné IRR. |

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo/liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov liečených amivantamabom sa často vyskytli reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.8).

Pred úvodnou infúziou (1. týždeň) sa majú podávať antihistaminiká, antipyretiká a glukokortikoidy, aby sa znížilo riziko IRR. Pri ďalších dávkach sa majú podávať antihistaminiká a antipyretiká. Úvodná infúzia sa má podávať v rozdelených dávkach v 1. týždni, a to 1. a 2. deň.

Pacienti sa majú liečiť v prostredí s vhodnou lekárskou podporou na liečbu IRR. Infúzie sa majú prerušiť pri prvom prejave IRR akejkoľvek závažnosti a lieky podávané po infúzii sa majú podávať podľa klinickej indikácie. Po ústupe príznakov sa má v infúzii pokračovať s rýchlosťou 50 % predchádzajúcej rýchlosti. Pri opakovaných IRR 3. alebo 4. stupňa sa má Rybrevant natrvalo vysadiť (pozri časť 4.2).

Intersticiálna choroba pľúc

U pacientov liečených amivantamabom bola hlásená intersticiálna choroba pľúc (ILD) alebo nežiaduce reakcie podobné ILD (napr. pneumonitída) vrátane fatálnych udalostí (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať príznaky svedčiace o ILD/pneumonitíde (napr. dyspnoe, kašeľ, horúčka). Ak sa objavia príznaky, liečba Rybrevantom sa má prerušiť až do vyšetrenia týchto príznakov. Podozrenie na ILD alebo nežiaduce reakcie podobné ILD sa majú zhodnotiť a podľa potreby sa má začať vhodná liečba. U pacientov s potvrdenou ILD alebo nežiaducimi reakciami podobnými ILD sa má Rybrevant natrvalo vysadiť (pozri časť 4.2).

Venózne tromboembolické udalosti (VTE) pri súbežnom užívaní s lazertinibom

U pacientov, ktorí dostávali Rybrevant v kombinácii s lazertinibom, boli hlásené VTE udalosti vrátane hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) vrátane fatálnych udalostí (pozri časť 4.8). V súlade s klinickými usmerneniami majú pacienti dostávať profylaktické dávky buď priameho perorálneho antikoagulancia (DOAC), alebo nízkomolekulového heparínu (LMWH). Použitie antagonistov vitamínu K sa neodporúča.

Prejavy a príznaky udalostí VTE sa majú monitorovať. Pacienti s udalosťami VTE majú byť liečení antikoagulačnou liečbou podľa klinickej indikácie. V prípade udalostí VTE spojených s klinickou nestabilitou sa má liečba pozastaviť, kým pacient nie je klinicky stabilný. Potom sa môžu oba lieky začať znovu podávať v rovnakej dávke.

V prípade recidívy napriek vhodnej antikoagulačnej liečbe sa má podávanie Rybrevantu ukončiť. Liečba môže pokračovať s lazertinibom v rovnakej dávke (pozri časť 4.2).

Kožné reakcie a zmeny na nechtoch

U pacientov liečených amivantamabom sa vyskytla vyrážka (vrátane akneiformnej dermatitídy), pruritus a suchá koža (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, aby obmedzili pobyt na slnku počas liečby Rybrevantom a 2 mesiace po jej ukončení. Odporúča sa používať ochranný odev a opaľovací krém s ochranou pred širokým spektrom UVB a UVA žiarenia. Na suché miesta sa odporúča aplikovať zmäkčujúci krém bez alkoholu. Má sa zvážiť profylaktický prístup k prevencii vyrážok. Zahŕňa to profylaktickú liečbu perorálnym antibiotikom (napr. doxycyklín alebo minocyklín, 100 mg dvakrát denne) počnúc 1. dňom počas prvých 12 týždňov liečby a po ukončení perorálnej antibiotickej liečby lokálny antibiotický roztok na pokožku hlavy (napr. klindamycín 1 %) počas nasledujúcich 9 mesiacov liečby. Má sa zvážiť nekomedogénny hydratačný krém na tvár a celé telo (okrem pokožky hlavy) a roztok chlórhexidínu na umývanie rúk a nôh od 1. dňa a pokračovanie počas prvých 12 mesiacov liečby.

Odporúča sa, aby boli v čase prvého podania dávky k dispozícii predpisy na lokálne a/alebo perorálne antibiotiká a lokálne kortikosteroidy, aby sa minimalizovalo akékoľvek oneskorenie reaktívnej liečby, ak by sa napriek profylaktickej liečbe objavila vyrážka. Ak sa objavia kožné reakcie, majú sa podávať lokálne kortikosteroidy a lokálne a/alebo perorálne antibiotiká. V prípade nežiaducich udalostí 3. stupňa alebo zle tolerovaných udalostí 2. stupňa sa majú podávať systémové antibiotiká a perorálne steroidy. Pacienti, u ktorých sa vyskytne závažná vyrážka, ktorá má atypický vzhľad alebo distribúciu alebo sa jej stav nezlepšuje do 2 týždňov, majú byť bezodkladne vyšetrení dermatológom. Podľa závažnosti sa má dávka Rybrevantu znížiť, prerušiť alebo sa má jeho podávanie natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

U jedného pacienta bola hlásená toxická epidermálna nekrolýza (TEN). Ak sa potvrdí TEN, liečba týmto liekom sa má ukončiť.

Poruchy oka

U pacientov liečených amivantamabom sa vyskytli poruchy oka vrátane keratitídy (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa prejavujú zhoršujúce sa očné príznaky, majú byť bezodkladne vyšetrení oftalmológom a majú prerušiť používanie kontaktných šošoviek, kým sa nevyhodnotia príznaky. Úpravy dávky pri poruchách oka 3. alebo 4. stupňa, pozri časť 4.2.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Tento liek sa môže riediť infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). To sa má vziať do úvahy u pacientov s diétou s kontrolovaným obsahom sodíka (pozri časť 6.6).

Obsah polysorbátu

Tento liek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v každom ml, čo zodpovedá 4,2 mg na 7 ml injekčnú liekovku. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Keďže ide o monoklonálnu protilátku IgG1, je nepravdepodobné, že hlavnou cestou eliminácie nezmeneného amivantamabu je renálna exkrécia a metabolizmus sprostredkovaný pečeňovými enzýmami. Takisto sa nepredpokladá, že zmeny v enzýmoch metabolizujúcich liek ovplyvnia elimináciu amivantamabu. Vzhľadom na vysokú afinitu k jedinečnému epitopu na EGFR a MET sa nepredpokladá, že amivantamab zmení enzýmy metabolizujúce liečivá.

Očkovacie látky

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti očkovania u pacientov užívajúcich amivantamab. Počas užívania amivantamabu nepodávajte pacientom živé alebo živé oslabené očkovacie látky.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby amivantamabom a ešte 3 mesiace po jej ukončení.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí, ktoré by hodnotili riziko používania amivantamabu počas gravidity. Neuskutočnili sa žiadne reprodukčné štúdie na zvieratách, ktoré by informovali o riziku súvisiacom s liekom. Podávanie molekúl inhibítora EGFR a MET u gravidných zvierat malo za následok zvýšený výskyt poškodenia embryofetálneho vývoja, embryonálnej letality a potratov. Amivantamab by preto na základe mechanizmu účinku a zistení na zvieracích modeloch mohol spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidnej žene. Amivantamab sa nemá podávať počas gravidity, pokiaľ prínos liečby pre ženu neprevažuje nad možnými rizikami pre plod. Ak pacientka otehotnie počas používania tohto lieku, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa amivantamab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že ľudské IgG sa vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po narodení, čo sa čoskoro zníži na nízke koncentrácie. Riziko pre dojčené dieťa sa počas tohto krátkeho obdobia tesne po narodení nedá vylúčiť, hoci IgG sa pravdepodobne degradujú v gastrointestinálnom trakte dojčeného dieťaťa a neabsorbujú sa. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu amivantamabom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinku amivantamabu na fertilitu u ľudí. Účinky na samčiu a samičiu fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Rybrevant môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pozri časť 4.8 (napr. závrat, únava, porucha zraku). Ak sa u pacientov objavia príznaky súvisiace s liečbou vrátane nežiaducich reakcií súvisiacich so zrakom, ktoré ovplyvňujú ich schopnosť sústrediť sa a reagovať, odporúča sa, aby neviedli vozidlo a neobsluhovali stroje, kým účinok neustúpi.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

V súbore údajov amivantamabu v monoterapii (N = 380) boli najčastejšími nežiaducimi reakciami vo všetkých stupňoch vyrážka (76 %), reakcie súvisiace s infúziou (67 %), toxicita prejavujúca sa na nechtoch (47 %), hypoalbuminémia (31 %), edém (26 %), únava (26 %), stomatitída (24 %), nauzea (23 %) a zápcha (23 %). Závažné nežiaduce reakcie zahŕňali ILD (1,3 %), IRR (1,1 %) a vyrážku (1,1 %). Tri percentá pacientov ukončili liečbu Rybrevantom z dôvodu nežiaducich reakcií. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k ukončeniu liečby boli IRR (1,1 %), ILD (0,5 %) a toxicita prejavujúca sa na nechtoch (0,5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 7 sumarizuje nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa vyskytli u pacientov, ktorým bol podaný amivantamab v monoterapii.

Údaje odrážajú expozíciu amivantamabu u 380 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní chemoterapie na báze platiny. Pacienti dostávali amivantamab 1 050 mg (pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 80 kg) alebo 1 400 mg (pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg). Medián expozície amivantamabu bol 4,1 mesiaca (rozsah: 0,0 až 39,7 mesiaca).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených amivantamabom v monoterapii** |
| **Trieda orgánových systémov**Nežiaduca reakcia | **Kategória frekvencie** | **Akýkoľvek stupeň (%)** | **Stupeň 3-4 (%)** |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** |
| Hypoalbuminémia\* (pozri časť 5.1) | Veľmi časté | 31 | 2† |
| Znížená chuť do jedla | 16 | 0,5† |
| Hypokalciémia | 10 | 0,3† |
| Hypokaliémia | Časté | 9 | 2 |
| Hypomagneziémia | Časté | 8 | 0 |
| **Poruchy nervového systému** |
| Závrat\* | Veľmi časté | 13 | 0,3† |
| **Poruchy oka** |
| Porucha zraku\* | Časté | 3 | 0 |
| Rast mihalníc\* | 1 | 0 |
| Iné poruchy oka\* | 6 | 0 |
| Keratitída | Menej časté | 0,5 | 0 |
| Uveitída | 0,3 | 0 |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** |
| Intersticiálna choroba pľúc\* | Časté | 3 | 0,5† |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** |
| Hnačka | Veľmi časté | 11 | 2† |
| Stomatitída\* | 24 | 0,5† |
| Nauzea | 23 | 0,5† |
| Zápcha | 23 | 0 |
| Vracanie | 12 | 0,5† |
| Bolesť brucha\* | Časté | 9 | 0,8† |
| Hemoroidy | 3,7 | 0 |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** |
| Zvýšená hladina alanínaminotransferázy | Veľmi časté | 15 | 2 |
| Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy | 13 | 1 |
| Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi | 12 | 0,5† |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** |
| Vyrážka\* | Veľmi časté | 76 | 3† |
| Toxicita prejavujúca sa na nechtoch\* | 47 | 2† |
| Suchá koža\* | 19 | 0 |
| Pruritus | 18 | 0 |
| Toxická epidermálna nekrolýza | Menej časté | 0,3 | 0,3† |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** |
| Myalgia | Veľmi časté | 11 | 0,3† |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** |
| Edém\* | Veľmi časté | 26 | 0,8† |
| Únava\* | 26 | 0,8† |
| Pyrexia | 11 | 0 |
| **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu** |
| Reakcia súvisiaca s infúziou | Veľmi časté | 67 | 2 |
| \* Zlúčené termíny† Iba reakcie 3. stupňa |

Súhrn bezpečnostného profilu

V súbore údajov amivantamabu v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom (N = 301) boli najčastejšími nežiaducimi reakciami vo všetkých stupňoch vyrážka (83 %), neutropénia (57 %), toxicitaprejavujúca sa na nechtoch (53 %), reakcie súvisiace s infúziou (51 %), únava (43 %), stomatitída (39 %), nauzea (43 %), trombocytopénia (40 %), zápcha (40 %), edém (40 %), znížená chuť do jedla (33 %), hypoalbuminémia (32 %), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (26 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (23 %), vracanie (22 %) a hypokaliémia (20 %). Závažné nežiaduce reakcie zahŕňali vyrážku (2,7 %), venózny tromboembolizmus (2,3 %), trombocytopéniu (2,3 %) a ILD (2,0 %). Osem percent pacientov ukončilo liečbu Rybrevantom z dôvodu nežiaducich reakcií. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k ukončeniu liečby boli IRR (2,7 %), vyrážka (2,3 %), ILD (2,3 %) a toxicita prejavujúca sa na nechtoch (1,0 %).

Tabuľka 8 sumarizuje nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa vyskytli u pacientov, ktorým bol podaný amivantamab v kombinácii s chemoterapiou.

Údaje odrážajú expozíciu amivantamabu v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom u 301 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc. Pacienti dostávali amivantamab 1 400 mg (pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 80 kg) alebo 1 750 mg (pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg) jedenkrát týždenne počas 4 týždňov. Od 7. týždňa pacienti dostávali amivantamab 1 750 mg (pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 80 kg) alebo 2 100 mg (pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg) každé 3 týždne. Medián expozície amivantamabu v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom bol 7,7 mesiaca (rozsah: 0,0 až 28,1 mesiaca).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 8: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených amivantamabom v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom** |
| **Trieda orgánových systémov**Nežiaduca reakcia | **Kategória frekvencie** | **Akýkoľvek stupeň (%)** | **Stupeň 3 – 4 (%)** |
| **Poruchy krvi a lymfatického systému** |
| Neutropénia | Veľmi časté | 57 | 39 |
| Trombocytopénia | 40 | 12 |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** |
| Znížená chuť do jedla | Veľmi časté | 33 | 1,3 |
| Hypoalbuminémia\* | 32 | 3,7 |
| Hypokaliémia | 20 | 6,6 |
| Hypomagneziémia | 13 | 1,3 |
| Hypokalciémia | 12 | 1,0 |
| **Poruchy nervového systému** |
| Závrat\* | Časté | 10 | 0,3 |
| **Poruchy ciev** |
| Venózny tromboembolizmus\* | Veľmi časté | 14 | 3,0 |
| **Poruchy oka** |
| Iné poruchy oka\* | Časté | 7,3 | 0 |
| Porucha zraku\* | 3,0 | 0 |
| Rast mihalníc | Menej časté | 0,3 | 0 |
| Keratitída | 0,3 | 0 |
| Uveitída |  | 0,3 | 0 |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** |
| Intersticiálna choroba pľúc\* | Časté | 2,3 | 1,7 |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** |
| Nevoľnosť | Veľmi časté | 43 | 1,0 |
| Zápcha | 40 | 0,3 |
| Stomatitída\* | 39 | 3,0 |
| Vracanie | 22 | 2,0 |
| Hnačka | 19 | 2,3 |
| Bolesť brucha\* | Časté | 11 | 0,3 |
| Hemoroidy | 9,3 | 0,7 |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** |
| Zvýšená hladina alanínaminotransferázy | Veľmi časté | 26 | 4,3 |
| Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy | 23 | 0,7 |
| Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi | Časté | 10 | 0,3 |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** |
| Vyrážka\* | Veľmi časté | 83 | 14 |
| Toxicita prejavujúca sa na nechtoch\* | 53 | 4,3 |
| Suchá koža\* | 16 | 0 |
| Pruritus | 10 | 0 |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** |
| Myalgia | Časté | 5,0 | 0,7 |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** |
| Únava\* | Veľmi časté | 43 | 4,7 |
| Edém\* | 40 | 1,3 |
| Pyrexia | 14 | 0 |
| **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu** |
| Reakcia súvisiaca s infúziou | Veľmi časté | 51 | 3,0 |
| \* Zlúčené termíny |

Súhrn bezpečnostného profilu

V súbore údajov o amivantamabe v kombinácii s lazertinibom (N = 421) boli najčastejšími nežiaducimi reakciami všetkých stupňov vyrážka (89 %), toxicita prejavujúca sa na nechtoch (71 %), reakcie súvisiace s infúziou (63 %), hypoalbuminémia (48 %), hepatotoxicita (47 %), edém (47 %), stomatitída (43 %), venózny tromboembolizmus (37 %), parestézia (lazertinib) (34 %), únava (32 %), hnačka (29 %), zápcha (29 %), suchá koža (26 %), pruritis (24 %), znížená chuť do jedla (24 %), hypokalciémia (21 %), nevoľnosť (21 %) a iné očné poruchy (21 %). Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie zahŕňali venózny tromboembolizmus (11 %), pneumóniu (4,0 %), vyrážku (3,1 %), ILD/pneumonitídu (2,9 %), hepatotoxicitu (2,4 %), COVID-19 (2,4 %) a IRR a pleurálny výpotok (2,1 %). Dvadsaťtri percent pacientov ukončilo liečbu Rybrevantom z dôvodu nežiaducich reakcií. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k ukončeniu liečby Rybrevantom boli vyrážka (5,5 %), reakcie súvisiace s infúziou (4,5 %), toxicita prejavujúca sa na nechtoch (3,6 %), ILD (2,9 %) a VTE (2,9 %).

V tabuľke 9 sú zhrnuté nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov dostávajúcich amivantamab v kombinácii s lazertinibom.

Údaje odrážajú expozíciu amivantamabu v kombinácii s lazertinibom u 421 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc. Pacienti dostávali amivantamab v dávke 1 050 mg (pacienti s telesnou hmotnosťou < 80 kg) alebo 1 400 mg (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg) jedenkrát týždenne počas 4 týždňov, potom každé 2 týždne. Medián expozície skúšanej liečbe v skupine s kombináciou amivantamabu a lazertinibu bol 18,5 mesiaca (rozsah: 0,2 až 31,4 mesiaca).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu).

V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 9: Nežiaduce reakcie amivantamabu u pacientov dostávajúcich amivantamab v kombinácii s lazertinibom** |
| **Trieda orgánových systémov**Nežiaduca reakcia | **Kategória frekvencie** | **Akýkoľvek stupeň (%)** | **Stupeň 3 – 4 (%)** |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** |
| Hypoalbuminémia\* | Veľmi časté | 48 | 5 |
| Znížená chuť do jedla | 24 | 1,0 |
| Hypokalciémia | 21 | 2,1 |
| Hypokaliémia | 14 | 3,1 |
| Hypomagneziémia | Časté | 5,0 | 0 |
| **Poruchy nervového systému** |
| Parestézia\*‡ | Veľmi časté | 34 | 1,7 |
| Závrat\* | 13 | 0 |
| **Poruchy ciev** |
| Venózny tromboembolizmus\* | Veľmi časté | 37 | 11 |
| **Poruchy oka** |
| Iné poruchy oka\* | Veľmi časté | 21 | 0,5 |
| Porucha zraku\* | Časté | 4,5 | 0 |
| Keratitída | 2,6 | 0,5 |
| Rast mihalníc\* | 1,9 | 0 |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** |
| Choroba pľúcneho interstícia/pneumonitída\* | Časté | 3,1 | 1,2 |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** |
| Stomatitída\* | Veľmi časté | 43 | 2,4 |
| Hnačka | 29 | 2,1 |
| Zápcha | 29 | 0 |
| Nevoľnosť | 21 | 1,2 |
| Vracanie | 12 | 0,5 |
| Bolesť brucha\* | 11 | 0 |
| Hemoroidy | Časté | 10 | 0,2 |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** |
| Hepatotoxicita† | Veľmi časté | 47 | 9 |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** |
| Vyrážka\* | Veľmi časté | 89 | 27 |
| Toxicita prejavujúca sa na nechtoch\* | 71 | 11 |
| Suchá koža\* | 26 | 1,0 |
| Pruritus | 24 | 0,5 |
| Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie | Časté | 6 | 0,2 |
| Urtikária | 1,2 | 0 |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** |
| Svalové kŕče | Veľmi časté | 17 | 0,5 |
| Myalgia | 13 | 0,7 |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** |
| Edém\* | Veľmi časté | 47 | 2,9 |
| Únava\* | 32 | 3,8 |
| Pyrexia | 12 | 0 |
| **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu** |
| Reakcia súvisiaca s infúziou | Veľmi časté | 63 | 6 |
| \* Zlúčené termíny‡ Hodnotené ako ADR len pre lazertinib.† Medzi najčastejšie udalosti patrilo zvýšenie ALT (36 %), zvýšenie AST (29 %) a zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi (12 %). |

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Reakcie súvisiace s infúziou*

U pacientov liečených amivantamabom v monoterapii sa reakcie súvisiace s infúziou vyskytli u 67 % pacientov liečených amivantamabom. Deväťdesiatosem percent IRR bolo 1. až 2. stupňa. Deväťdesiatdeväť percent IRR sa objavilo pri prvej infúzii s mediánom času do nástupu 60 minút a väčšina sa vyskytla do 2 hodín od začiatku infúzie. Najčastejšie prejavy a príznaky zahŕňajú zimnicu, dyspnoe, nevoľnosť, návaly horúčavy, nepríjemné pocity v hrudníku a vracanie (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených amivantamabom v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom sa reakcie súvisiace s infúziou vyskytli u 50 % pacientov. Viac ako 94 % IRR bolo 1. až 2. stupňa. Väčšina IRR sa objavila pri prvej infúzii s mediánom času do nástupu 60 minút (rozsah 0 – 7 hodín) a väčšina sa vyskytla do 2 hodín od začiatku infúzie.

Príležitostne sa IRR môže vyskytnúť pri opätovnom začatí liečby amivantamabom po prerušení dávky dlhšom ako 6 týždňov.

U pacientov liečených amivantamabom v kombinácii s lazertinibom sa reakcie súvisiace s infúziou vyskytli u 63 % pacientov. Deväťdesiatštyri percent IRR bolo 1. až 2. stupňa. Väčšina IRR sa objavila pri prvej infúzii s mediánom času do nástupu 1 hodina a väčšina sa vyskytla do 2 hodín od začiatku infúzie. Najčastejšie prejavy a príznaky zahŕňajú zimnicu, dyspnoe, nevoľnosť, návaly horúčavy, nepríjemné pocity v hrudníku a vracanie (pozri časť 4.4).

Príležitostne sa IRR môže vyskytnúť pri opätovnom začatí liečby amivantamabom po prerušení dávky dlhšom ako 6 týždňov.

*Intersticiálna choroba pľúc*

Intersticiálna choroba pľúc alebo nežiaduce reakcie podobné ILD boli hlásené pri použití amivantamabu, ako aj pri iných inhibítoroch EGFR. Intersticiálna choroba pľúc alebo pneumonitída bola hlásená u 2,6 % pacientov liečených amivantamabom v monoterapii, u 2,3 % pacientov liečených amivantamabom v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom a u 3,1 % pacientov liečených amivantamabom v kombinácii s lazertinibom vrátane 1 (0,2 %) fatálneho prípadu. Pacienti s anamnézou ILD, ILD indukovanou liekmi, radiačnou pneumonitídou, ktorá vyžadovala liečbu steroidmi, alebo s akýmkoľvek dôkazom klinicky aktívnej ILD boli z klinickej štúdie vylúčení (pozri časť 4.4).

*Venózne tromboembolické udalosti (VTE) pri súbežnom užívaní s lazertinibom*

Pri použití Rybrevantu v kombinácii s lazertinibom boli hlásené udalosti VTE vrátane hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) u 37 % zo 421 pacientov, ktorí dostávali Rybrevant v kombinácii s lazertinibom. Väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa, pričom udalosti 3. – 4. stupňa sa vyskytli u 11 % pacientov dostávajúcich Rybrevant v kombinácii s lazertinibom a smrť sa vyskytla u 0,5 % pacientov dostávajúcich Rybrevant v kombinácii s lazertinibom. Informácie o profylaktických antikoagulanciách a liečbe udalostí VTE sú uvedené v častiach 4.2 a 4.4.

U pacientov, ktorí dostávali Rybrevant v kombinácii s lazertinibom, bol medián času do prvého výskytu udalosti VTE 84 dní. Udalosti VTE viedli k ukončeniu liečby Rybrevantom u 2,9 % pacientov.

*Kožné reakcie a zmeny na nechtoch*

Vyrážka (vrátane akneiformnej dermatitídy), pruritus a suchá koža sa vyskytla u 76 % pacientov liečených amivantamabom samostatne. Väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa, pričom výskyt vyrážok 3. stupňa sa vyskytol u 3 % pacientov. Vyrážka vedúca k prerušeniu podávania amivantamabu sa vyskytla u 0,3 % pacientov. Vyrážka sa zvyčajne vyvinula počas prvých 4 týždňov liečby s mediánom času do nástupu 14 dní. U pacientov liečených amivantamabom sa vyskytla toxicita prejavujúca sa na nechtoch. Väčšina udalostí bola 1. alebo 2. stupňa, pričom toxicita prejavujúca sa na nechtoch 3. stupňa sa vyskytla u 1,8 % pacientov.

Vyrážka (vrátane akneiformnej dermatitídy) sa vyskytla u 83 % pacientov liečených amivantamabom v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom. Väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa, pričom výskyt vyrážok 3. stupňa sa vyskytol u 14 % pacientov. Vyrážka vedúca k prerušeniu podávania amivantamabu sa vyskytla u 2,3 % pacientov. Vyrážka sa zvyčajne vyvinula počas prvých 4 týždňov liečby s mediánom času do nástupu 14 dní. U pacientov liečených amivantamabom v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom sa vyskytla toxicita prejavujúca sa na nechtoch. Väčšina udalostí bola 1. alebo 2. stupňa, pričom toxicita prejavujúca sa na nechtoch 3. stupňa sa vyskytla u 4,3 % pacientov (pozri časť 4.4).

Vyrážka (vrátane akneiformnej dermatitídy) sa vyskytla u 89 % pacientov liečených amivantamabom v kombinácii s lazertinibom. Väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa, pričom vyrážka 3. stupňa sa vyskytla u 27 % pacientov. Vyrážka vedúca k prerušeniu podávania amivantamabu sa vyskytla u 5,5 % pacientov. Vyrážka sa zvyčajne vyvinula počas prvých 4 týždňov liečby s mediánom času do nástupu 14 dní. U pacientov liečených amivantamabom v kombinácii s lazertinibom sa vyskytla toxicita prejavujúca sa na nechtoch. Väčšina udalostí bola 1. alebo 2. stupňa, pričom toxicita prejavujúca sa na nechtoch 3. stupňa sa vyskytla u 11 % pacientov (pozri časť 4.4).

*Poruchy oka*

Poruchy oka, vrátane keratitídy (0,5 %), sa vyskytli u 9 % pacientov liečených amivantamabom samostatne. Ďalšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali rast mihalníc, poruchu zraku a iné poruchy oka. Všetky udalosti boli 1. až 2. stupňa.

Poruchy oka, vrátane keratitídy (0,3 %), sa vyskytli u 11 % pacientov liečených amivantamabom v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom. Ďalšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali rast mihalníc, poruchu zraku, uveitídu a iné poruchy oka. Všetky udalosti boli 1. až 2. stupňa (pozri časť 4.4).

Poruchy oka vrátane keratitídy (2,6 %) sa vyskytli u pacientov liečených amivantamabom v kombinácii s lazertinibom. Ďalšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali rast mihalníc, poruchu zraku a iné očné poruchy. Väčšina udalostí bola 1. až 2. stupňa (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

*Starší pacienti*

U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú k dispozícii obmedzené klinické údaje s amivantamabom (pozri časť 5.1). Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a pacientmi vo veku < 65 rokov sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti.

Imunogenicita

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, existuje možnosť imunogenicity. V klinických štúdiách s pacientmi s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC liečených amivantamabom boli 4 z 1 862 (0,2 %) účastníkov, ktorí boli liečení Rybrevantom a hodnotiteľní na prítomnosť protilátok proti lieku (anti-drug antibodies, ADA), pozitívne testovaní na protilátky proti amivantamabu vznikajúce pri liečbe. Nezistil sa žiadny dôkaz o zmene farmakokinetického alebo bezpečnostného profilu ani o zmene účinnosti z dôvodu protilátok proti amivantamabu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Predávkovanie**

V klinickej štúdii, v ktorej pacienti dostávali až 2 100 mg intravenózne, nebola stanovená žiadna maximálna tolerovaná dávka. Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní amivantamabom. V prípade predávkovania sa má liečba Rybrevantom ukončiť, u pacienta sa majú sledovať akékoľvek známky alebo príznaky nežiaducich udalostí a okamžite sa majú začať vhodné všeobecné podporné opatrenia, až kým sa klinická toxicita nezníži alebo nevymizne.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: monoklonálne protilátky a konjugáty protilátka-liečivo, ATC kód: L01FX18.

Mechanizmus účinku

Amivantamab je nízko fukózová, plne humánna bišpecifická protilátka na báze IgG1 proti EGFR-MET s aktivitou zameranou na imunitné bunky, ktorá sa zameriava na nádory s aktivujúcimi mutáciami EGFR, ako sú delécie v exóne 19, substitúcia L858R v exóne 21 a inzerčné mutácie v exóne 20. Amivantamab sa viaže na extracelulárne domény EGFR a MET.

Amivantamab narúša signálne funkcie EGFR a MET blokovaním väzby ligandu a zvýšením degradácie EGFR a MET, čím bráni rastu a progresii nádoru. Prítomnosť EGFR a MET na povrchu nádorových buniek tiež umožňuje zacielenie týchto buniek na deštrukciu imunitnými efektorovými bunkami, ako sú NK-bunky (prirodzené zabíjačské bunky) a makrofágy, prostredníctvom mechanizmov bunkovej cytotoxicity závislej od protilátky (ADCC) a trogocytózy.

Farmakodynamické účinky

*Albumín*

Amivantamab znižoval koncentráciu sérového albumínu, čo je farmakodynamický účinok inhibície MET, zvyčajne počas prvých 8 týždňov (pozri časť 4.8); potom sa koncentrácia albumínu stabilizovala po zvyšok liečby amivantamabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Predtým neliečený NSCLC s deléciami v exóne 19 alebo so substitučnými mutáciami L858R v exóne 21 EGFR (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) je randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná, multicentrická štúdia fázy 3, v ktorej sa hodnotí účinnosť a bezpečnosť Rybrevantu v kombinácii s lazertinibom v porovnaní s monoterapiou osimertinibom ako prvá línia liečby u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciou EGFR, u ktorých nie je možné použiť kuratívnu liečbu. Vyžadovalo sa, aby vzorky pacientov mali jednu z dvoch bežných mutácií EGFR (delécia v exóne 19 alebo substitučná mutácia L858R v exóne 21), ktoré boli identifikované lokálnym testovaním. Vzorky nádorového tkaniva (94 %) a/alebo plazmy (6 %) všetkých pacientov boli lokálne testované na určenie stavu delécie v exóne 19 a/alebo substitučnej mutácie L858R v exóne 21 EGFR pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (polymerase chain reaction, PCR) u 65 % a masívneho paralelného sekvenovania (next generation sequencing, NGS) u 35 % pacientov.

Celkovo bolo randomizovaných 1 074 pacientov (2:2:1), ktorí dostávali Rybrevant v kombinácii s lazertinibom, monoterapiu osimertinibom alebo monoterapiu lazertinibu až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Rybrevant sa podával intravenózne v dávke 1 050 mg (pacientom s telesnou hmotnosťou < 80 kg) alebo 1 400 mg (pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg) jedenkrát týždenne počas 4 týždňov, potom každé 2 týždne od 5. týždňa. Lazertinib sa podával v dávke 240 mg perorálne jedenkrát denne. Osimertinib sa podával v dávke 80 mg perorálne jedenkrát denne. Randomizácia bola stratifikovaná podľa typu mutácie EGFR (delécia v exóne 19 alebo L858R v exóne 21), rasy (ázijská alebo neázijská) a anamnézy metastáz v mozgu (áno alebo nie).

Základné demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli v jednotlivých liečebných skupinách vyvážené. Medián veku bol 63 (rozsah: 25 – 88) rokov, pričom 45 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov; 62 % boli ženy a 59 % boli Ázijci a 38 % boli belosi. Východisková hodnota výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bola 0 (34 %) alebo 1 (66 %); 69 % nikdy nefajčilo; 41 % už malo metastázy v mozgu a 90 % malo rakovinu v 4. štádiu pri počiatočnej diagnóze. Pokiaľ ide o stav mutácií EGFR, v 60 % išlo o delécie v exóne 19 a v 40 % o substitučné mutácie L858R v exóne 21.

Rybrevant v kombinácii s lazertinibom preukázal štatisticky významné zlepšenie prežívania bez progresie (PFS) podľa hodnotenia BICR.

Pri mediáne sledovania približne 31 mesiacov bola aktualizovaná hodnota HR OS 0,77 (95 % IS: 0,61; 0,96; p = 0,0185). To nebolo štatisticky významné v porovnaní s 2-strannou hladinou významnosti 0,00001.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 10: Výsledky účinnosti v štúdii MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant + lazertinib****(N = 429)** | **Osimertinib****(N = 429)** |
| **Prežívanie bez progresie (PFS)a** |
| Počet výskytov | 192 (45 %)  | 252 (59 %) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| Pomer šancí (95 % IS); hodnota p | 0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002 |
| **Celkové prežívanie (OS)** |
| Počet výskytov | 142 (33 %) | 177 (41 %) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | NO (NO, NO) | 37,3 (32,5; NO) |
| Pomer šancí (95 % IS); hodnota pb | 0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185 |
| **Miera objektívnej odpovede (ORR)a,c** |
| ORR % (95 % IS) | 80 % (76 %, 84 %) | 77 % (72 %, 81 %) |
| **Trvanie odpovede (DOR)a,c** |
| Medián (95 % IS), mesiace | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = zaslepené nezávislé centrálne hodnotenie; IS = interval spoľahlivosti; NO = nemožno odhadnúťVýsledky PFS sú z času ukončenia zberu údajov 11. augusta 2023 s mediánom sledovania 22,0 mesiacov. Výsledky OS, DOR a ORR sú z času ukončenia zberu údajov 13. mája 2024 s mediánom sledovania 31,3 mesiaca.a BICR podľa RECIST v1.1.b Hodnota p je porovnávaná s 2-strannou hladinou významnosti 0,00001. Výsledky OS teda nie sú podľa poslednej priebežnej analýzy štatisticky významné.c Na základe potvrdených pacientov s odpoveďou. |

**Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS u predtým neliečených pacientov s NSCLC podľa hodnotenia BICR**



**Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka OS u predtým neliečených pacientov s NSCLC**

****

Intrakraniálna ORR a DOR podľa BICR boli vopred špecifikované koncové ukazovatele v štúdii MARIPOSA. V podskupine pacientov s intrakraniálnymi léziami na začiatku liečby sa pri kombinácii Rybrevantu a lazertinibu preukázala podobná intrakraniálna ORR ako v kontrolnej skupine. Podľa protokolu absolvovali všetci pacienti v štúdii MARIPOSA sériové vyšetrenia MRI mozgu na posúdenie intrakraniálnej odpovede a trvania. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 11.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 11: Intrakraniálna ORR a DOR podľa hodnotenia BICR u pacientov s intrakraniálnymi léziami na začiatku vyšetrenia – MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant + lazertinib****(N = 180)** | **Osimertinib****(N = 186)** |
| **Hodnotenie odpovede intrakraniálneho nádoru** |
| Trvanie intrakraniálnej odpovede ORR (CR + PR), % (95 % IS) | 77 %(70 %, 83 %) | 77 %(70 %, 82 %) |
| Úplná odpoveď  | 63 % | 59 % |
| **Intrakraniálna DOR** |
| Počet účastníkov s odpoveďou | 139 | 144 |
| Medián, mesiace (95 % IS) | NO (21,4; NO) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| IS = interval spoľahlivostiNO = nemožno odhadnúťVýsledky intrakraniálnej ORR a DOR sú z času ukončenia zberu údajov 13. mája 2024 s mediánom sledovania 31,3 mesiaca. |

*Predtým liečený NSCLC s deléciami v exóne 19 alebo so substitučnými mutáciami L858R v exóne 21 EGFR (MARIPOSA-2)*

MARIPOSA-2 je randomizovaná (2:2:1) otvorená, multicentrická štúdia fázy 3 s pacientmi s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s deléciami v exóne 19 alebo so substitučnými mutáciami L858R v exóne 21 EGFR (testovanie mutácií sa mohlo uskutočniť v čase stanovenia diagnózy lokálne pokročilého alebo metastatického ochorenia alebo po ňom. Testovanie sa nemuselo pri vstupe do štúdie opakovať, ak bol stav mutácií EGFR potvrdený predtým) po zlyhaní predchádzajúcej liečby vrátane inhibítora tyrozínkinázy EGFR tretej generácie (TKI). V štúdii bolo randomizovaných celkovo 657 pacientov, z ktorých 263 dostávalo karboplatinu a pemetrexed (CP) a 131 dostávalo Rybrevant v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom (Rybrevant‑CP)*.* Okrem toho bolo 263 pacientov randomizovaných na liečbu Rybrevantom v kombinácii s lazertinibom, karboplatinou a pemetrexedom v samostatnej skupine štúdie. Rybrevant sa podával intravenózne v dávke 1 400 mg (u pacientov < 80 kg) alebo 1 750 mg (u pacientov ≥ 80 kg) jedenkrát týždenne počas 4 týždňov, potom každé 3 týždne v dávke 1 750 mg (u pacientov < 80 kg) alebo 2 100 mg (u pacientov ≥ 80 kg) počnúc 7. týždňom až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Karboplatina sa podávala intravenózne pri ploche pod krivkou koncentrácie v čase 5 mg/ml za minútu (AUC 5) jedenkrát za 3 týždne až počas 12 týždňov. Pemetrexed sa podával intravenózne v dávke 500 mg/m2 jedenkrát za 3 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Pacienti boli stratifikovaní podľa línie liečby osimertinibom (prvá alebo druhá línia), predchádzajúcich metastáz v mozgu (áno alebo nie) a príslušnosti k ázijskej rase (áno alebo nie).

Medián veku 394 pacientov randomizovaných do skupiny Rybrevant‑CP alebo do skupiny CP bol 62 (rozsah: 31 – 85) rokov, pričom 38 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov, 60 % boli ženy, 48 % boli Ázijci a 46 % boli belosi. Východisková hodnota výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bola 0 (40 %) alebo 1 (60 %); 66 % nikdy nefajčilo; 45 % malo metastázy v mozgu v anamnéze a 92 % malo pri počiatočnej diagnóze rakovinu v 4. štádiu.

Rybrevant v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom preukázal štatisticky významné zlepšenie prežívania bez progresie ochorenia (PFS) v porovnaní s karboplatinou a pemetrexedom s HR 0,48 (95 % IS: 0,36; 0,64; p < 0,0001). V čase druhej priebežnej analýzy OS, s mediánom sledovania približne 18,6 mesiaca pre Rybrevant‑CP a približne 17,8 mesiaca pre CP, bol OS HR 0,73; 95 % IS: 0,54; 0,99; p = 0,0386). Nebolo to štatisticky významné (testované pri vopred stanovenej hladine 0,0142).

Výsledky účinnosti zhrnuté v Tabuľke 12.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 12: Výsledky účinnosti v štúdii MARIPOSA-2** |
|  | **Rybrevant +****karboplatina +****pemetrexed****(N = 131)** | **karboplatina +****pemetrexed****(N = 263)** |
| **Prežívanie bez progresie (PFS)a** |
| Počet výskytov (%) | 74 (57) | 171 (65) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | 6,3 (5,6; 8,4) | 4,2 (4,0; 4,4) |
| HR (95 % IS); hodnota p | 0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001 |
| **Celkové prežívanie (OS)** |
| Počet výskytov (%) | 65 (50) | 143 (54) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | 17,7 (16,0; 22,4) | 15,3 (13,7; 16,8) |
| HR (95 % IS); hodnota pb | 0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386 |
| **Miera objektívnej odpovedea** |
| ORR, % (95 % IS) | 64 % (55 %; 72 %) | 36 % (30 %; 42 %) |
| Pomer šancí (95 % IS); hodnota p | 3,10 (2,00; 4,80); p < 0,0001 |
| **Trvanie odpovede (DOR)a** |
| Medián, mesiace (95 % IS) | 6,90 (5,52; NO) | 5,55 (4,17; 9,56) |
| Pacienti s DOR ≥ 6 mesiacov | 31,9 % | 20,0 % |
| IS = interval spoľahlivostiNO = nemožno odhadnúťVýsledky PFS, DOR a ORR sú z času ukončenia zberu údajov 10. júla 2023, keď sa vykonalo testovanie hypotéz a konečná analýza týchto cieľových ukazovateľov. Výsledky OS sú z času ukončenia zberu údajov 26. apríla 2024 z druhej priebežnej analýzy OS.a Hodnotenie BICRb Hodnota p je porovnaná s 2-strannou hladinou významnosti 0,0142. Výsledky OS teda nie sú významné podľa druhej priebežnej analýzy.  |

**Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka PFS u predtým liečených pacientov s NSCLC podľa hodnotenia BICR**



Prínos kombinácie Rybrevant-CP z hľadiska PFS v porovnaní s CP bol konzistentný vo všetkých vopred definovaných analyzovaných podskupinách vrátane etnickej príslušnosti, veku, pohlavia, fajčenia v anamnéze a stavu metastáz v CNS pri vstupe do štúdie.

**Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka OS u predtým liečených pacientov s NSCLC podľa hodnotenia BICR**



*Údaje o účinnosti pri intrakraniálnych metastázach*

Pacienti s asymptomatickými alebo predtým liečenými a stabilnými intrakraniálnymi metastázami boli vhodní na randomizáciu v štúdii MARIPOSA‑2.

Liečba kombináciou Rybrevant‑CP bola spojená s numerickým nárastom intrakraniálnej ORR (23,3 % pre Rybrevant-CP oproti 16,7 % pre CP, pomer šancí 1,52; 95 % IS (0,51; 4,50) a intrakraniálnym DOR (13,3 mesiaca; 95 % IS (1,4; NO) v skupine Rybrevant‑CP v porovnaní s 2,2 mesiaca; 95 % IS (1,4; NO) v skupine CP). Medián follow-up pre Rybrevant-CP bol približne 18,6 mesiaca.

*Predtým neliečený nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC) s inzerčnými mutáciami v exóne 20 (PAPILLON)*

PAPILLON je randomizovaná otvorená multicentrická štúdia fázy 3 porovnávajúca liečbu Rybrevantom v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom so samotnou chemoterapiou (karboplatina a pemetrexed) u predtým neliečených pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi inzerčnými mutáciami v exóne 20 EGFR. Vzorky nádorového tkaniva (92,2 %) a/alebo plazmy (7,8 %) pre všetkých 308 pacientov boli lokálne testované na stanovenie stavu inzerčných mutácií v exóne 20 EGFR pomocou sekvenovania novej generácie (next generation sequencing, NGS) u 55,5 % pacientov a/alebo polymerázovou reťazovou reakciou (polymerase chain reaction, PCR) u 44,5 % pacientov. Vykonalo sa aj centrálne testovanie pomocou tkanivového testu AmoyDx® LC10, testu Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test a testu vzoriek plazmy Guardant 360® CDx.

Pacienti s metastázami v mozgu pri skríningu boli zaradení, ak boli definitívne liečení, klinicky stabilní, asymptomatickí a najmenej 2 týždne pred randomizáciou neboli liečení kortikosteroidmi.

Rybrevant sa podával intravenózne v dávke 1 400 mg (u pacientov < 80 kg) alebo 1 750 mg (u pacientov ≥ 80 kg) jedenkrát týždenne počas 4 týždňov, potom každé 3 týždne v dávke 1 750 mg (u pacientov < 80 kg) alebo 2 100 mg (u pacientov ≥ 80 kg) počnúc 7. týždňom až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Karboplatina sa podávala intravenózne pri ploche pod krivkou koncentrácie v čase 5 mg/ml za minútu (AUC 5) jedenkrát za 3 týždne až počas 12 týždňov. Pemetrexed sa podával intravenózne v dávke 500 mg/m2 jedenkrát za 3 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Randomizácia bola stratifikovaná podľa výkonnostného stavu ECOG (0 alebo 1) a predchádzajúcich mozgových metastáz (áno alebo nie). Pacienti randomizovaní do skupiny s karboplatinou a pemetrexedom, u ktorých bola potvrdená progresia ochorenia, mohli prejsť na liečbu Rybrevantom v monoterapii.

Celkovo bolo randomizovaných 308 pacientov (1:1) na Rybrevant v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom (N = 153) alebo na karboplatinu a pemetrexed (N = 155). Medián veku bol 62 rokov (rozsah: 27 – 92) rokov, pričom 39 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov, 58 % boli ženy a 61 % boli Ázijci a 36 % boli belosi. Východisková hodnota výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bola 0 (35 %) alebo 1 (64 %); 58 % nikdy nefajčilo; 23 % malo metastázy v mozgu v anamnéze a 84 % malo rakovinu v 4. štádiu pri počiatočnej diagnóze.

Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdii PAPILLON bol PFS, podľa hodnotenia BICR. Medián sledovania bol 14,9 mesiaca (rozsah: 0,3 až 27,0).

Výsledky účinnosti zhrnuté v Tabuľke 13.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 13: Výsledky účinnosti v štúdii PAPILLON** |
|  | **Rybrevant +****karboplatina +****pemetrexed****(N = 153)** | **karboplatina +****pemetrexed****(N = 155)** |
| **Prežívanie bez progresie (PFS)a** |
| Počet výskytov  | 84 (55 %) | 132 (85 %) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | 11,4 (9,8; 13,7) | 6,7 (5,6; 7,3) |
| HR (95 % IS); hodnota p | 0,395 (0,29; 0,52); p < 0,0001 |
| **Miera objektívnej odpovedea, b** |
| ORR, % (95 % IS) | 73 % (65 %, 80 %) | 47 % (39 %, 56 %) |
| Pomer šancí (95 % IS); hodnota p | 3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001 |
| Úplná odpoveď | 3,9 % | 0,7 % |
| Čiastočná odpoveď | 69 % | 47 % |
| **Celkové prežívanie (OS)c** |
| Počet výskytov  | 40 | 52 |
| Medián OS, mesiace (95 % IS) | NO (28,3; NO) | 28,6 (24,4; NO) |
| HR (95 % IS); hodnota p | 0,756 (0,50; 1,14); p = 0,1825 |
| IS = interval spoľahlivostiNO = nemožno odhadnúťa Zaslepené nezávislé centrálne hodnotenie podľa RECIST v1.1b Na základe Kaplanovho‑Meierovho odhadu.c Na základe výsledkov aktualizovaného OS s mediánom sledovania 20,9 mesiaca. Analýza OS nebola upravená vzhľadom na potenciálne mätúce účinky skríženej liečby (78 [50,3 %] pacientov v skupine karboplatina + pemetrexed, ktorí následne dostávali Rybrevant v monoterapii). |

**Obrázok 5: Kaplanova-Meierova krivka PFS u predtým neliečených pacientov s NSCLC podľa hodnotenia BICR**



Prínos Rybrevantu v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom z hľadiska PFS v porovnaní s karboplatinou a pemetrexedom bol konzistentný vo všetkých vopred definovaných podskupinách mozgových metastáz pri vstupe do štúdie (áno alebo nie), veku (< 65 rokov alebo ≥ 65 rokov), pohlavia (muži alebo ženy), rasy (ázijská alebo neázijská), hmotnosti (< 80 kg alebo ≥ 80 kg), výkonnostného stavu podľa ECOG (0 alebo 1) a fajčenia v anamnéze (áno alebo nie).

**Obrázok 6: Kaplanova-Meierova krivka OS u predtým neliečených pacientov s NSCLC podľa hodnotenia BICR**



*Predtým liečený nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC) s inzerčnými mutáciami v exóne 20 (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS je multicentrická, otvorená, multikohortová štúdia vykonaná s cieľom posúdiť bezpečnosť a účinnosť Rybrevantu u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC. Účinnosť sa hodnotila u 114 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, ktorí mali inzerčné mutácie v exóne 20 EGFR, u ktorých ochorenie progredovalo počas liečby chemoterapiou na báze platiny alebo po nej a ktorých medián sledovania bol 12,5 mesiaca. U všetkých pacientov sa testovali vzorky nádorového tkaniva (93 %) a/alebo plazmy (10 %) za účelom stanovenia stavu inzerčnej mutácie v exóne 20 EGFR pomocou masívneho paralelného sekvenovania (next generation sequencing, NGS) u 46 % pacientov a/alebo polymerázovou reťazovou reakciou (polymerase chain reaction, PCR) u 41 % pacientov; u 4 % pacientov metóda testovania nebola špecifikovaná. Pacienti s neliečenými mozgovými metastázami alebo s anamnézou ILD vyžadujúcou liečbu steroidmi s predĺženým účinkom alebo inými imunosupresívami v priebehu posledných 2 rokov neboli zaradení do štúdie. Rybrevant sa podával intravenózne v dávke 1 050 mg pacientom s telesnou hmotnosťou < 80 kg alebo 1 400 mg pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg jedenkrát týždenne počas 4 týždňov, potom každé 2 týždne od 5. týždňa až do straty klinického prínosu alebo neprijateľnej toxicity. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola celková miera odpovede (overall response rate, ORR) hodnotená skúšajúcim, definovaná ako potvrdená úplná odpoveď (complete response, CR) alebo čiastočná odpoveď (partial response, PR) na základe RECIST v1.1. Primárny cieľový ukazovateľ bol okrem toho hodnotený zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (blinded independent central review, BICR). Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali trvanie odpovede (duration of response, DOR).

Priemerný vek bol 62 rokov (rozsah: 36 – 84) rokov, pričom 41 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov, 61 % boli ženy a 52 % boli Ázijci a 37 % boli belosi. Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozsah: 1 až 7 terapií). Na začiatku malo 29 % pacientov výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 a 70 % malo výkonnostný stav podľa ECOG 1; 57 % nikdy nefajčilo; 100 % malo rakovinu v 4. štádiu a 25 % malo predchádzajúcu liečbu metastáz v mozgu. Pri 8 rôznych zvyškoch sa pozorovali inzercie v exóne 20; najčastejšími zvyškami boli A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) a N771 (11 %).

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v Tabuľke 14.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 14: Výsledky účinnosti v štúdii CHRYSALIS** |
|  | **Hodnotenie skúšajúcim****(N = 114)** |
| **Celková miera odpovede**a, b(95 % IS) | 37 % (28 %, 46 %) |
| Úplná odpoveď | 0 % |
| Čiastočná odpoveď | 37 % |
| **Trvanie odpovede** |
| Mediánc (95 % IS), mesiace | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Pacienti s DOR ≥ 6 mesiacov | 64 % |
| IS = interval spoľahlivostia Potvrdená odpoveďb Výsledky ORR a DOR podľa hodnotenia skúšajúceho boli v súlade s výsledkami uvedenými v hodnotení BICR; ORR podľa hodnotenia BICR bola 43 % (34 %, 53 %), s 3 % mierou CR a 40 % mierou PR, medián DOR podľa hodnotenia BICR bol 10,8 mesiaca (95 % IS: 6,9; 15,0) a pacienti s DOR ≥ 6 mesiacov podľa hodnotenia BICR tvorili 55 %.c Na základe Kaplanovho‑Meierovho odhadu. |

Protinádorová aktivita bola pozorovaná naprieč skúmanými podtypmi mutácií.

Starší pacienti

Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a pacientmi vo veku < 65 rokov sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v účinnosti.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rybrevantom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s nemalobunkovým karcinómom pľúc (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Na základe údajov o Rybrevante v monoterapii sa plocha amivantamabu pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC1 týždeň) v rozsahu dávok od 350 do 1 750 mg úmerne zvyšuje.

Na základe simulácií z populačného farmakokinetického modelu bola AUC1 týždeň približne 2,8-násobne väčšia po piatej dávke pri 2-týždňovom dávkovacom režime a 2,6-násobne vyššia po štvrtej dávke pri 3-týždňovom dávkovacom režime. Ustálené koncentrácie amivantamabu sa dosiahli do 13. týždňa pri 3-týždňovom a 2-týždňovom dávkovacom režime a systémová akumulácia bola 1,9-násobná.

Distribúcia

Na základe odhadov jednotlivých parametrov PK amivantamabu v populačnej PK analýze je po podaní odporúčanej dávky Rybrevantu geometrický priemer (CV %) celkového distribučného objemu 5,12 (27,8 %) l.

Eliminácia

Na základe individuálnych odhadov parametrov PK amivantamabu v populačnej PK analýze je geometrický priemer (CV %) lineárneho klírensu (CL) a terminálneho polčasu spojeného s lineárnym klírensom 0,266 (30,4 %) l/deň a 13,7 (31,9 %) dní v uvedenom poradí.

Špeciálne skupiny pacientov

*Starší pacienti*

Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike amivantamabu v závislosti od veku (21 – 88 rokov).

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou (60 ≤ klírens kreatinínu [CrCl] < 90 ml/min), stredne závažnou (29 ≤ CrCl < 60 ml/min) alebo závažnou (15 ≤ CrCl < 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa nepozoroval žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku amivantamabu. Údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené (n = 1), ale neexistujú dôkazy, ktoré by naznačovali, že u týchto pacientov je potrebná úprava dávky. Vplyv ochorenia obličiek v terminálnom štádiu (CrCl < 15 ml/min) na farmakokinetiku amivantamabu nie je známy.

*Porucha funkcie pečene*

Je nepravdepodobné, že zmeny funkcie pečene budú mať nejaký vplyv na elimináciu amivantamabu, pretože molekuly na báze IgG1, ako je amivantamab, nie sú metabolizované pečeňovými enzýmami.

V dôsledku mierneho [(celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN) alebo (ULN < celkový bilirubín ≤ 1,5 x ULN)] alebo stredne závažného (1,5 x ULN < celkový bilirubín ≤ 3 x ULN a akékoľvek AST) poškodenia funkcie pečene nebol pozorovaný žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku amivantamabu. Údaje u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie pečene sú obmedzené (n = 1), ale neexistujú dôkazy, ktoré by naznačovali, že u týchto pacientov je potrebná úprava dávky. Účinok závažného (celkový bilirubín > 3-násobok ULN) poškodenia funkcie pečene na farmakokinetiku amivantamabu nie je známy.

*Pediatrická populácia*

Farmakokinetika Rybrevantu u pediatrických pacientov nebola skúmaná.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogenita a mutagenita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách na stanovenie karcinogénneho potenciálu amivantamabu. Bežné štúdie genotoxicity a karcinogenity nie sú vo všeobecnosti aplikovateľné na biologické liečivá, keďže veľké bielkoviny sa nemôžu rozptýliť do buniek a nemôžu interagovať s DNA alebo chromozómovým materiálom.

Reprodukčná toxikológia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách, ktoré by hodnotili účinky na reprodukciu a vývoj plodu; na základe mechanizmu účinku však amivantamab môže spôsobiť poškodenie plodu alebo vývojové anomálie. Ako sa uvádza v literatúre, redukcia, eliminácia alebo narušenie embryofetálnej alebo materskej signalizácie EGFR môže zabrániť implantácii, spôsobiť stratu embrya alebo plodu v rôznych štádiách gravidity (účinkami na placentárny vývoj), spôsobiť vývojové anomálie vo viacerých orgánoch alebo predčasnú smrť prežívajúcich plodov. Podobne zacielenie na MET alebo jeho ligand hepatocytový rastový faktor (HGF) bolo embryonálne smrteľné pre vážne defekty v placentárnom vývoji a u plodov sa prejavili defekty vo vývoji svalov vo viacerých orgánoch. Je známe, že ľudský IgG1 prechádza placentou, preto má amivantamab potenciál prenosu z matky na vyvíjajúci sa plod.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Dihydrát disodnej soli kyseliny etyléndiamíntetraoctovej (EDTA)

L‑histidín

L‑histidínium-chlorid, monohydrát

L‑metionín

Polysorbát 80 (E433)

Sacharóza

Voda na injekcie

**6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

**6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená liekovka

3 roky

Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita pri použití bola preukázaná počas 10 hodín pri teplote 15 °C až 25 °C pri izbovom svetle. Z mikrobiologického hľadiska platí, že ak spôsob riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, sú časy a podmienky uchovávania na zodpovednosti používateľa.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

7 ml koncentrátu v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomérovým uzáverom a hliníkovým tesnením s odklápacím viečkom obsahujúci 350 mg amivantamabu. Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pripravte roztok na intravenóznu infúziu použitím aseptickej techniky nasledovne:

Príprava

* Na základe východiskovej hmotnosti pacienta stanovte potrebnú dávku a potrebný počet injekčných liekoviek Rybrevantu (pozri časť 4.2). Jedna injekčná liekovka obsahuje 350 mg amivantamabu.
* Pri dávkovaní každé 2 týždne dostávajú pacienti s hmotnosťou < 80 kg 1 050 mg a pacienti s hmotnosťou ≥ 80 kg 1 400 mg jedenkrát týždenne, celkovo 4 dávky, potom každé 2 týždne počnúc 5. týždňom.
* Pri dávkovaní každé 3 týždne pacienti s hmotnosťou < 80 kg dostávajú 1 400 mg jedenkrát týždenne, celkovo 4 dávky, potom 1 750 mg každé 3 týždne počnúc 7. týždňom a pacienti s hmotnosťou ≥ 80 kg 1 750 mg jedenkrát týždenne, celkovo 4 dávky, potom 2 100 mg každé 3 týždne počnúc 7. týždňom.
* Skontrolujte, či je roztok Rybrevantu bezfarebný až svetložltý. Nepoužívajte, ak došlo k zmene farby alebo ak sú v roztoku prítomné viditeľné častice.
* Odoberte a potom odstráňte objem buď 5 % roztoku glukózy, alebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekčné podanie z 250 ml infúzneho vaku, ktorý sa rovná požadovanému objemu roztoku Rybrevantu, ktorý sa má pridať (odstráňte 7 ml rozpúšťadla z infúzneho vaku pre každú injekčnú liekovku). Infúzne vaky musia byť vyrobené z polyvinylchloridu (PVC), polypropylénu (PP), polyetylénu (PE) alebo zmesi polyolefínov (PP + PE).
* Odoberte 7 ml Rybrevantu z každej potrebnej injekčnej liekovky a potom ho pridajte do infúzneho vaku. Každá injekčná liekovka obsahuje 0,5 ml navyše, aby sa zabezpečil dostatočný extrahovateľný objem. Konečný objem v infúznom vaku má byť 250 ml. Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
* Opatrne obracajte vak za účelom premiešania roztoku. Netraste.
* Pred podaním parenterálne lieky vizuálne skontrolujte, či neobsahujú pevné častice a nemajú zmenenú farbu. Nepoužívajte, ak spozorujete zmenu farby alebo viditeľné častice.

Podávanie

* Zriedený roztok podajte intravenóznou infúziou použitím infúznej súpravy s regulátorom prietoku a in-line, sterilným, nepyrogénnym, proteíny málo viažucim polyetersulfónovým (protein‑binding polyethersulfone, PES) filtrom (veľkosť pórov 0,22 alebo 0,2 mikrometra). Musia sa použiť aplikačné súpravy vyrobené z polyuretánu (PU), polybutadiénu (PBD), PVC, PP alebo PE.
* Pred začatím každej infúzie Rybrevantu sa musí aplikačná súprava s filtrom naplniť buď 5 % roztokom glukózy, alebo 0,9 % roztokom chloridu sodného.
* Nepodávajte infúziu Rybrevantu súbežne v tej istej intravenóznej linke s inými liečivami.
* Zriedený roztok sa má podať do 10 hodín (vrátane času infúzie) pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C) a pri izbovom svetle.
* Vzhľadom na frekvenciu IRR pri prvej dávke sa má amivantamab podávať infúziou do periférnej žily v 1. týždni a v 2. týždni; infúziu do centrálnej žily je možné podávať počas nasledujúcich týždňov, keď je riziko IRR nižšie. Pozri infúzne rýchlosti v časti 4.2.

Likvidácia

Tento liek je určený len na jednorazové použitie a všetok nepoužitý liek, ktorý sa nepodá do 10 hodín, sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgicko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/21/1594/001

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. december 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. septembra 2023

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

**1. NÁZOV LIEKU**

Rybrevant 1 600 mg injekčný roztok

Rybrevant 2 240 mg injekčný roztok

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Rybrevant 1 600 mg injekčný rozok

Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 160 mg amivantamabu.

Jedna 10 ml injekčná liekovka injekčného roztoku obsahuje 1 600 mg amivantamabu.

Rybrevant 2 240 mg injekčný roztok

Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 160 mg amivantamabu.

Jedna 14 ml injekčná liekovka injekčného roztoku obsahuje 2 240 mg amivantamabu.

Amivantamab je plne humánna bišpecifická protilátka na báze imunoglobulínu G1 (IgG1) zameraná proti receptorom epidermálneho rastového faktora (epidermal growth factor, EGF) a mezenchymálno-epidermálneho prechodu (mesenchymal epidermal transition, MET) produkovaná bunkovou líniou cicavcov (vaječník čínskeho škrečka [CHO]) s použitím technológie rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml roztoku obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Injekčný roztok.

Roztok je bezfarebný až svetložltý.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Rybrevant subkutánna forma je indikovaný:

* v kombinácii s lazertinibom ako liečba prvej línie dospelým pacientom s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) s deléciami v exóne 19 alebo substitučnými mutáciami L858R v exóne 21 receptora EGFR.
* ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s NSCLC s aktivujúcimi inzerčnými mutáciami v exóne 20 EGFR po zlyhaní liečby na báze platiny.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu Rybrevantom subkutánnou formou má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov.

Pred začatím podávania Rybrevantu subkutánnej formy sa musí stanoviť stav mutácií EGFR v nádorovom tkanive alebo vzorkách plazmy pomocou validovanej testovacej metódy. Ak sa vo vzorke plazmy nezistí žiadna mutácia, tkanivo nádoru sa má testovať, ak je k dispozícii v dostatočnom množstve a kvalite, vzhľadom na potenciál falošne negatívnych výsledkov pomocou testu vzoriek plazmy. Testovanie sa nemusí opakovať po stanovení stavu mutácií EGFR (pozri časť 5.1).

Rybrevant subkutánnu formu má podávať zdravotnícky pracovník s primeraným lekárskym vybavením na zvládnutie reakcií súvisiacich s podaním, ak sa vyskytnú.

Dávkovanie

Na zníženie rizika reakcií súvisiacich s podaním Rybrevantu subkutánnej formy sa má podávať premedikácia (pozri nižšie „Úpravy dávky“ a „Odporúčané súbežne podávané lieky“).

Odporúčané dávky Rybrevantu subkutánnej formy v kombinácii s lazertinibom alebo v monoterapii na základe telesnej hmotnosti na začiatku sú uvedené v tabuľke 1.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie Rybrevantu subkutánnej formy** |
| **Telesná hmotnosť na začiatku\*** | **Odporúčaná dávka** | **Rozvrh dávkovania** |
| Menej ako 80 kg | 1 600 mg | * Týždenne (celkovo 4 dávky) od 1. do 4. týždňa
* Každé 2 týždne od 5. týždňa ďalej
 |
| Väčšia alebo rovná 80 kg | 2 240 mg | * Týždenne (celkovo 4 dávky) od 1. do 4. týždňa
* Každé 2 týždne od 5. týždňa ďalej
 |
| \* Úpravy dávky nie sú potrebné pre následné zmeny telesnej hmotnosti |

Pri podávaní v kombinácii s lazertinibom sa odporúča podať Rybrevant subkutánnu formu kedykoľvek po lazertinibe, ak sa podáva v ten istý deň. Informácie o odporúčanom dávkovaní lazertinibu nájdete v časti 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku pre lazertinib.

*Trvanie liečby*

Odporúča sa, aby sa pacienti liečili Rybrevantom subkutánnou formou, kým choroba neprogreduje alebo do neprijateľnej toxicity.

*Vynechanie dávky*

Ak sa vynechá dávka Rybrevantu subkutánnej formy v 1. až 4. týždni, má sa podať do 24 hodín. Ak sa vynechá dávka Rybrevantu subkutánnej formy od 5. týždňa, má sa podať do 7 dní. V opačnom prípade sa vynechaná dávka nemá podávať a ďalšia dávka sa má podať podľa zvyčajného rozvrhu dávkovania.

*Úpravy dávky*

Podávanie lieku sa má prerušiť pri nežiaducich reakciách 3. alebo 4. stupňa, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na ≤ 1. stupeň alebo na východiskový stav. Ak prerušenie trvá 7 dní alebo menej, znovu začnite s aktuálnou dávkou. Ak prerušenie trvá dlhšie ako 7 dní, odporúča sa opätovné začatie so zníženou dávkou, ako je uvedené v Tabuľke 2. Pozri aj špecifické úpravy dávky pre špecifické nežiaduce reakcie uvedené v Tabuľke 2.

Ak sa používa v kombinácii s lazertinibom, informácie o úprave dávky nájdete v časti 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku pre lazertinib.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávky pre nežiaduce reakcie** |
| **Dávka\*** | **Dávka po 1. prerušení pre nežiaduce účinky** | **Dávka po 2. prerušení pre nežiaduce účinky** | **Dávka po 3. prerušení pre nežiaduce účinky** |
| 1 600 mg | 1 050 mg | 700 mg | Vysadiť Rybrevant subkutánnu formu |
| 2 240 mg | 1 600 mg | 1 050 mg |
| \* Dávka, pri ktorej sa vyskytol nežiaduci účinok |

*Reakcie súvisiace s podaním*

Na zníženie rizika reakcií súvisiacich s podaním Rybrevantu subkutánnej formy sa má podávať premedikácia (pozri „Odporúčané súbežne podávané lieky“). Injekcie sa majú prerušiť pri prvom prejave reakcií súvisiacich s podaním. Ďalšie podporné lieky (napr. ďalšie glukokortikoidy, antihistaminiká, antipyretiká a antiemetiká) sa majú podávať podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4).

* 1. – 3. stupeň (mierne až stredne závažné): Po ústupe príznakov pokračujte v podávaní injekcií subkutánnej formy Rybrevantu. Súbežne podávané lieky sa majú podávať pri ďalšej dávke, vrátane dexametazónu (20 mg) alebo jeho ekvivalentu (pozri Tabuľku 3).
* Opakujúci sa 3. stupeň alebo 4. stupeň (život ohrozujúce): Natrvalo ukončite podávanie Rybrevantu.

*Venózne tromboembolické udalosti (VTE) pri súbežnom užívaní s lazertinibom*

Na začiatku liečby sa majú podávať profylaktické antikoagulanciá, aby sa zabránilo udalostiam VTE u pacientov, ktorým bol podaný Rybrevant subkutánna forma v kombinácii s lazertinibom.

V súlade s klinickými usmerneniami majú pacienti dostávať profylaktické dávky buď priamo pôsobiaceho perorálneho antikoagulancia (DOAC), alebo nízkomolekulového heparínu (LMWH). Použitie antagonistov vitamínu K sa neodporúča.

V prípade udalostí VTE spojených s klinickou nestabilitou (napr. respiračné zlyhanie alebo srdcová dysfunkcia) sa má podávanie oboch liekov pozastaviť, kým pacient nie je klinicky stabilný. Potom sa môžu oba lieky začať znovu podávať v rovnakej dávke. V prípade recidívy napriek vhodnej antikoagulačnej liečbe ukončite podávanie Rybrevantu. Liečba môže pokračovať s lazertinibom v rovnakej dávke (pozri časť 4.4).

*Kožné reakcie a zmeny na nechtoch*

Pacienti majú byť poučení, aby obmedzili pobyt na slnku počas liečby Rybrevantom a 2 mesiace po jej ukončení. Na suché miesta sa odporúča aplikovať zmäkčujúci krém bez alkoholu. Ďalšie informácie o profylaxii kožných reakcií a zmien na nechtoch nájdete v časti 4.4. Ak sa u pacienta vyvinie kožná reakcia alebo zmena na nechtoch 1.-2. stupňa, má sa začať podporná liečba; ak po 2 týždňoch nedôjde k zlepšeniu, má sa zvážiť zníženie dávky pri pretrvávajúcej vyrážke 2. stupňa (pozri Tabuľku 2). Ak sa u pacienta vyvinie kožná reakcia alebo zmena na nechtoch 3. stupňa, má sa začať podporná liečba a má sa zvážiť prerušenie podávania Rybrevantu subkutánnej formy, kým sa nežiaduca reakcia nezlepší. Po ústupe kožnej reakcie alebo zmeny na nechtoch na ≤ 2. stupeň sa má obnoviť podávanie Rybrevantu subkutánnej formy v zníženej dávke. Ak sa u pacienta rozvinú kožné reakcie 4. stupňa, natrvalo ukončite podávanie Rybrevantu (pozri časť 4.4).

*Intersticiálna choroba pľúc*

Rybrevant subkutánna forma sa má vysadiť, ak existuje podozrenie na intersticiálnu chorobu pľúc (interstitial lung disease, ILD) alebo nežiaduce reakcie podobné ILD (pneumonitída). Ak sa u pacienta potvrdí ILD alebo nežiaduce reakcie podobné ILD (napr. pneumonitída), natrvalo ukončite podávanie Rybrevantu (pozri časť 4.4).

Odporúčané súbežne podávané lieky

Pred úvodnou dávkou (1. deň 1. týždňa) sa majú podávať antihistaminiká, antipyretiká a glukokortikoidy, aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s podaním (pozri Tabuľku 3). Pri ďalších dávkach je potrebné podávať antihistaminiká a antipyretiká. Glukokortikoidy sa majú znovu nasadiť aj po dlhšom prerušení podávania. Antiemetiká sa majú podávať podľa potreby.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 3: Dávkovacia schéma premedikácie** |
| **Premedikácia** | **Dávka** | **Cesta podania** | **Odporúčané dávkovacie okno pred podaním subkutánnej formy Rybrevantu** |
| **Antihistaminikum\*** | difenhydramín (25 až 50 mg) alebo ekvivalent | intravenózne | 15 – 30 minút |
| perorálne | 30 – 60 minút |
| **Antipyretikum\*** | paracetamol/acetaminofén (650 až 1 000 mg) alebo ekvivalent | intravenózne | 15 – 30 minút |
| perorálne | 30 – 60 minút |
| **Glukokortikoid**† | dexametazón (20 mg) alebo ekvivalent | intravenózne | 45 – 60 minút |
| perorálne | najmenej 60 minút |
| **Glukokortikoid**‡ | dexametazón (10 mg) alebo ekvivalent | intravenózne | 45 – 60 minút |
| perorálne | 60 – 90 minút |
| \* Vyžaduje sa pri všetkých dávkach.† Vyžaduje sa pri úvodnej dávke (1. deň 1. týždňa) alebo pri ďalšej nasledujúcej dávke v prípade reakcie súvisiacej s podaním.‡ Voliteľné pre nasledujúce dávky. |

Osobitné skupiny pacientov

*Pediatrická populácia*

Použitie amivantamabu na liečbu NSCLC nie je v pediatrickej populácii relevantné.

*Starší pacienti*

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.8, časť 5.1 a časť 5.2).

*Porucha funkcie obličiek*

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s amivantamabom u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Na základe populačných farmakokinetických (PK) analýz nie je nutná úprava dávky u pacientov s ľahkou až stredne závažnou u poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s závažnou poruchou funkcie obličiek, pretože amivantamab nebol skúmaný u tejto populácie pacientov (pozri časť 5.2). Ak sa liečba začne, u pacientov sa majú sledovať nežiaduce reakcie so zmenami dávky podľa vyššie uvedených odporúčaní.

*Porucha funkcie pečene*

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s amivantamabom u pacientov s poruchou funkcie pečene. Na základe populačných PK analýz nie je nutná úprava dávky u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, pretože amivantamab nebol skúmaný u tejto populácie pacientov (pozri časť 5.2). Ak sa liečba začne, u pacientov sa majú sledovať nežiaduce reakcie so zmenami dávky podľa vyššie uvedených odporúčaní.

Spôsob podávania

Rybrevant injekčný roztok je len na subkutánne použitie.

Rybrevant subkutánna forma nie je určená na intravenózne podanie a má sa podávať len subkutánnou injekciou s použitím uvedených dávok. Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred podaním sú uvedené v časti 6.6.

Požadovaný objem Rybrevantu subkutánnej formy vstreknite do podkožného tkaniva brucha v priebehu približne 5 minút. Nepodávajte na iné miesta tela, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Ak pacient pociťuje bolesť, pozastavte alebo spomaľte rýchlosť podávania. V prípade, že bolesť sa nezmierni pozastavením alebo spomalením rýchlosti podávania, môže sa na podanie zvyšnej dávky zvoliť druhé miesto na opačnej strane brucha.

Ak sa podáva subkutánnou infúznou súpravou, zabezpečte, aby sa celá dávka podala infúznou súpravou. Na prepláchnutie zvyšného lieku cez linku sa môže použiť roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Nepodávajte injekciu do tetovania alebo jaziev alebo do oblastí, kde je koža červená, pomliaždená, citlivá, tvrdá, nejako porušená alebo do vzdialenosti 5 cm okolo periumbilikálnej oblasti.

Miesta vpichu sa majú striedať.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo/liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s podaním

U pacientov liečených Rybrevantom subkutánnou formou sa vyskytli reakcie súvisiace s podaním (pozri časť 4.8).

Pred úvodnou injekciou (1. deň 1. týždňa) sa majú podávať antihistaminiká, antipyretiká a glukokortikoidy, aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s podaním. Pri ďalších dávkach sa majú podávať antihistaminiká a antipyretiká.

Pacienti sa majú liečiť v prostredí s vhodnou lekárskou podporou na liečbu reakcií súvisiacich s podaním. Pri prvom prejave reakcií súvisiacich s podaním akejkoľvek závažnosti sa má podávanie injekcií prerušiť, ak pokračujú, a lieky podávané po injekcii sa majú podávať podľa klinickej indikácie. Po ústupe príznakov sa má v podávaní injekcie pokračovať. V prípade reakcií súvisiacich s podaním 4. stupňa alebo opakujúcich sa reakcií 3. stupňa sa má podávanie Rybrevantu natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Intersticiálna choroba pľúc

U pacientov liečených amivantamabom bola hlásená intersticiálna choroba pľúc (ILD) alebo nežiaduce reakcie podobné ILD (napr. pneumonitída) vrátane fatálnych udalostí (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať príznaky svedčiace o ILD/pneumonitíde (napr. dyspnoe, kašeľ, horúčka). Ak sa objavia príznaky, liečba Rybrevantom sa má prerušiť až do vyšetrenia týchto príznakov. Podozrenie na ILD alebo nežiaduce reakcie podobné ILD sa majú zhodnotiť a podľa potreby sa má začať vhodná liečba. U pacientov s potvrdenou ILD alebo nežiaducimi reakciami podobnými ILD sa má Rybrevant natrvalo vysadiť (pozri časť 4.2).

Venózne tromboembolické udalosti (VTE) pri súbežnom užívaní s lazertinibom

U pacientov, ktorí dostávali amivantamab v kombinácii s lazertinibom, boli hlásené VTE udalosti vrátane hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) (pozri časť 4.8). S amivantamabom intravenóznou formou boli pozorované smrteľné udalosti.

V súlade s klinickými usmerneniami majú pacienti dostávať profylaktické dávky buď priameho perorálneho antikoagulancia (DOAC), alebo nízkomolekulového heparínu (LMWH). Použitie antagonistov vitamínu K sa neodporúča.

Prejavy a príznaky udalostí VTE sa majú monitorovať. Pacienti s udalosťami VTE majú byť liečení antikoagulačnou liečbou podľa klinickej indikácie. V prípade udalostí VTE spojených s klinickou nestabilitou sa má liečba pozastaviť, kým pacient nie je klinicky stabilný. Potom sa môžu oba lieky začať znovu podávať v rovnakej dávke.

V prípade recidívy napriek vhodnej antikoagulačnej liečbe sa má podávanie Rybrevantu ukončiť. Liečba môže pokračovať s lazertinibom v rovnakej dávke (pozri časť 4.2).

Kožné reakcie a zmeny na nechtoch

U pacientov liečených amivantamabom sa vyskytla vyrážka (vrátane akneiformnej dermatitídy), pruritus a suchá koža (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, aby obmedzili pobyt na slnku počas liečby Rybrevantom a 2 mesiace po jej ukončení. Odporúča sa používať ochranný odev a opaľovací krém s ochranou pred širokým spektrom UVB a UVA žiarenia. Na suché miesta sa odporúča aplikovať zmäkčujúci krém bez alkoholu. Má sa zvážiť profylaktický prístup k prevencii vyrážok. Zahŕňa to profylaktickú liečbu perorálnym antibiotikom (napr. doxycyklín alebo minocyklín, 100 mg dvakrát denne) počnúc 1. dňom počas prvých 12 týždňov liečby a po ukončení perorálnej antibiotickej liečby lokálny antibiotický roztok na pokožku hlavy (napr. klindamycín 1 %) počas nasledujúcich 9 mesiacov liečby. Má sa zvážiť nekomedogénny hydratačný krém na tvár a celé telo (okrem pokožky hlavy) a roztok chlórhexidínu na umývanie rúk a nôh od 1. dňa a pokračovanie počas prvých 12 mesiacov liečby.

Odporúča sa, aby boli v čase prvého podania dávky k dispozícii predpisy na lokálne a/alebo perorálne antibiotiká a lokálne kortikosteroidy, aby sa minimalizovalo akékoľvek oneskorenie reaktívnej liečby, ak by sa napriek profylaktickej liečbe objavila vyrážka. Ak sa objavia kožné reakcie, majú sa podávať lokálne kortikosteroidy a lokálne a/alebo perorálne antibiotiká. V prípade nežiaducich udalostí 3. stupňa alebo zle tolerovaných udalostí 2. stupňa sa majú podávať systémové antibiotiká a perorálne steroidy. Pacienti, u ktorých sa vyskytne závažná vyrážka, ktorá má atypický vzhľad alebo distribúciu alebo sa jej stav nezlepšuje do 2 týždňov, majú byť bezodkladne vyšetrení dermatológom. Podľa závažnosti sa má dávka Rybrevantu znížiť, prerušiť alebo sa má jeho podávanie natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Bola hlásená toxická epidermálna nekrolýza (TEN). Liečba týmto liekom sa má prerušiť, ak sa potvrdí TEN.

Poruchy oka

U pacientov liečených amivantamabom sa vyskytli poruchy oka vrátane keratitídy (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa prejavujú zhoršujúce sa očné príznaky, majú byť bezodkladne vyšetrení oftalmológom a majú prerušiť používanie kontaktných šošoviek, kým sa nevyhodnotia príznaky. Úpravy dávky pri poruchách oka 3. alebo 4. stupňa, pozri časť 4.2.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka (pozri časť 6.6).

Obsah polysorbátu

Tento liek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v každom ml, čo zodpovedá 6 mg na 10 ml injekčnú liekovku alebo 8,4 mg na 14 ml injekčnú liekovku. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Keďže ide o monoklonálnu protilátku IgG1, je nepravdepodobné, že hlavnou cestou eliminácie nezmeneného amivantamabu je renálna exkrécia a metabolizmus sprostredkovaný pečeňovými enzýmami. Takisto sa nepredpokladá, že zmeny v enzýmoch metabolizujúcich liek ovplyvnia elimináciu amivantamabu. Vzhľadom na vysokú afinitu k jedinečnému epitopu na EGFR a MET sa nepredpokladá, že amivantamab zmení enzýmy metabolizujúce liečivá.

Očkovacie látky

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti očkovania u pacientov užívajúcich amivantamab. Počas užívania amivantamabu nepodávajte pacientom živé alebo živé oslabené očkovacie látky.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby amivantamabom a ešte 3 mesiace po jej ukončení.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí, ktoré by hodnotili riziko používania amivantamabu počas gravidity. Neuskutočnili sa žiadne reprodukčné štúdie na zvieratách, ktoré by informovali o riziku súvisiacom s liekom. Podávanie molekúl inhibítora EGFR a MET u gravidných zvierat malo za následok zvýšený výskyt poškodenia embryofetálneho vývoja, embryonálnej letality a potratov. Amivantamab by preto na základe mechanizmu účinku a zistení na zvieracích modeloch mohol spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidnej žene. Amivantamab sa nemá podávať počas gravidity, pokiaľ prínos liečby pre ženu neprevažuje nad možnými rizikami pre plod. Ak pacientka otehotnie počas používania tohto lieku, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa amivantamab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že ľudské IgG sa vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po narodení, čo sa čoskoro zníži na nízke koncentrácie. Riziko pre dojčené dieťa sa počas tohto krátkeho obdobia tesne po narodení nedá vylúčiť, hoci IgG sa pravdepodobne degradujú v gastrointestinálnom trakte dojčeného dieťaťa a neabsorbujú sa. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu amivantamabom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinku amivantamabu na fertilitu u ľudí. Účinky na samčiu a samičiu fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Rybrevant môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pozri časť 4.8 (napr. závrat, únava, porucha zraku). Ak sa u pacientov objavia príznaky súvisiace s liečbou vrátane nežiaducich reakcií súvisiacich so zrakom, ktoré ovplyvňujú ich schopnosť sústrediť sa a reagovať, odporúča sa, aby neviedli vozidlo a neobsluhovali stroje, kým účinok neustúpi.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

*Rybrevant ako monoterapia*

V súbore údajov intravenóznej formy Rybrevantu v monoterapii (N = 380) boli najčastejšími nežiaducimi reakciami vo všetkých stupňoch vyrážka (76 %), reakcie súvisiace s infúziou (67 %), toxicita prejavujúca sa na nechtoch (47 %), hypoalbuminémia (31 %), edém (26 %), únava (26 %), stomatitída (24 %), nauzea (23 %) a zápcha (23 %). Závažné nežiaduce reakcie zahŕňali ILD (1,3 %), IRR (1,1 %) a vyrážku (1,1 %). Tri percentá pacientov ukončili liečbu Rybrevantom z dôvodu nežiaducich reakcií. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k ukončeniu liečby boli IRR (1,1 %), ILD (0,5 %) a toxicita prejavujúca sa na nechtoch (0,5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 4 sumarizuje nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa vyskytli u pacientov, ktorým bol podaný Rybrevant v monoterapii.

Údaje odrážajú expozíciu Rybrevantu intravenóznej formy u 380 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní chemoterapie na báze platiny. Pacienti dostávali amivantamab 1 050 mg (pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 80 kg) alebo 1 400 mg (pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg). Medián expozície amivantamabu bol 4,1 mesiaca (rozsah: 0,0 až 39,7 mesiaca).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených Rybrevantom v monoterapii (N = 380)** |
| **Trieda orgánových systémov**Nežiaduca reakcia | **Kategória frekvencie** | **Akýkoľvek stupeň (%)** | **Stupeň 3-4 (%)** |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** |
| Hypoalbuminémia\* (pozri časť 5.1) | Veľmi časté | 31 | 2† |
| Znížená chuť do jedla | 16 | 0,5† |
| Hypokalciémia | 10 | 0,3† |
| Hypokaliémia | Časté | 9 | 2 |
| Hypomagneziémia | 8 | 0 |
| **Poruchy nervového systému** |
| Závrat\* | Veľmi časté | 13 | 0,3† |
| **Poruchy oka** |
| Porucha zraku\* | Časté | 3 | 0 |
| Rast mihalníc\* | 1 | 0 |
| Iné poruchy oka\* | 6 | 0 |
| Keratitída | Menej časté | 0,5 | 0 |
| Uveitída | 0,3 | 0 |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** |
| Intersticiálna choroba pľúc\* | Časté | 3 | 0,5† |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** |
| Hnačka | Veľmi časté | 11 | 2† |
| Stomatitída\* | 24 | 0,5† |
| Nevoľnosť | 23 | 0,5† |
| Zápcha | 23 | 0 |
| Vracanie | 12 | 0,5† |
| Bolesť brucha\* | Časté | 9 | 0,8† |
| Hemoroidy | 3,7 | 0 |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** |
| Zvýšená hladina alanínaminotransferázy | Veľmi časté | 15 | 2 |
| Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy | 13 | 1 |
| Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi | 12 | 0,5† |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** |
| Vyrážka\* | Veľmi časté | 76 | 3† |
| Toxicita prejavujúca sa na nechtoch\* | 47 | 2† |
| Suchá koža\* | 19 | 0 |
| Pruritus | 18 | 0 |
| Toxická epidermálna nekrolýza | Menej časté | 0,3 | 0,3† |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** |
| Myalgia | Veľmi časté | 11 | 0,3† |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** |
| Edém\* | Veľmi časté | 26 | 0,8† |
| Únava\* | 26 | 0,8† |
| Pyrexia | 11 | 0 |
| **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu** |
| Reakcia súvisiaca s infúziou | Veľmi časté | 67 | 2 |
| \* Zlúčené termíny†Iba reakcie 3. stupňa |

*Rybrevant v kombinácii s lazertinibom*

Celkovo bol bezpečnostný profil Rybrevantu subkutánnej formy konzistentný so stanoveným bezpečnostným profilom Rybrevantu intravenóznej formy, pričom pri subkutánnej forme bol pozorovaný nižší výskyt reakcií súvisiacich s podaním a VTE v porovnaní s intravenóznou formou.

V súbore údajov Rybrevantu (buď intravenózna alebo subkutánna forma) v kombinácii s lazertinibom (N = 752) boli najčastejšími nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa (≥ 20 % pacientov) vyrážka (87 %), toxicita prejavujúca sa na nechtoch (67 %), hypoalbuminémia (48 %), hepatotoxicita (43 %), stomatitída (43 %), edém (42 %), únava (35 %), parestézia (29 %), zápcha (26 %), hnačka (26 %), suchá koža (25 %), znížená chuť do jedla (24 %), nevoľnosť (24 %) a pruritus (23 %).

Klinicky relevantné rozdiely medzi intravenóznou a subkutánnou formou pri podávaní v kombinácii s lazertinibom sa pozorovali v prípade reakcií súvisiacich s podaním (63 % pri intravenóznej forme oproti 14 % pri subkutánnej forme) a VTE (37 % pri intravenóznej forme oproti 11 % pri subkutánnej forme).

Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené u 14 % pacientov, ktorí dostávali Rybrevant subkutánnu formu v kombinácii s lazertinibom vrátane ILD (4,2 %), VTE (2,7 %), hepatotoxicity (2,1 %) a únavy (1,5 %). Sedem percent pacientov prerušilo liečbu subkutánnou formou lieku Rybrevant z dôvodu nežiaducich reakcií. U pacientov liečených Rybrevantom subkutánnou formou v kombinácii s lazertinibom boli najčastejšími nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa (≥ 1 % pacientov), ktoré viedli k prerušeniu liečby Rybrevantom subkutánnou formou, ILD (3,6 %) a vyrážka (1,5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na Rybrevant (buď intravenóznu alebo subkutánnu formu) pri podávaní v kombinácii s lazertinibom sú zhrnuté v tabuľke 5.

Nižšie uvedené údaje o bezpečnosti odrážajú expozíciu Rybrevantu (buď intravenózna alebo subkutánna forma) v kombinácii s lazertinibom u 752 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, vrátane 421 pacientov v štúdii MARIPOSA, 125 pacientov v kohortách 1 a 6 štúdie PALOMA-2 a 206 pacientov v subkutánnom ramene štúdie PALOMA-3. Pacienti dostávali Rybrevant (buď intravenóznu alebo subkutánnu formu) až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Medián trvania liečby amivantamabom celkovo pre intravenóznu aj subkutánnu formu bol 9,9 mesiaca (rozsah: 0,1 až 31,4 mesiaca). Medián trvania liečby subkutánnou formou bol 5,7 mesiaca (rozsah: 0,1 až 13,2 mesiaca), zatiaľ čo medián trvania liečby intravenóznou formou bol 18,5 mesiaca (rozsah: 0,2 až 31,4 mesiaca).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu).

|  |
| --- |
| **Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie na Rybrevant (buď intravenózna alebo subkutánna forma), keď sa podával v kombinácii s lazertinibom (N = 752)** |
| **Trieda orgánových systémov**Nežiaduci účinok | **Frekvenčná kategória** | **Všetky stupne****(%)** | **Stupeň 3‑4****(%)** |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** |
| Hypoalbuminémia\* | Veľmi časté | 48 | 4,5 |
| Znížená chuť do jedla | 24 | 0,8 |
| Hypokalciémia | 19 | 1,2 |
| Hypokaliémia | 13 | 2,7 |
| Hypomagneziémia | Časté | 6 | 0 |
| **Poruchy nervového systému** |
| Parestézia\*, a | Veľmi časté | 29 | 1,3 |
| Závrat\* | 12 | 0 |
| **Poruchy oka** |
| Iné poruchy oka\* | Veľmi časté | 19 | 0,5 |
| Porucha zraku\* | Časté | 3,6 | 0 |
| Keratitída | 1,7 | 0,3 |
| Rast mihalníc\* | 1,7 | 0 |
| **Poruchy ciev** |
| Venózny tromboembolizmus |
| Amivantamab intravenózne\* b | Veľmi časté | 37 | 11 |
| Amivantamab subkutánne\*, c | Veľmi časté | 11 | 0,9 |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** |
| Intersticiálna choroba pľúc\* | Časté | 3,6 | 1,7 |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** |
| Stomatitída\* | Veľmi časté | 43 | 2,0 |
| Zápcha | 26 | 0 |
| Hnačka | 26 | 1,7 |
| Nevoľnosť | 24 | 0,8 |
| Vracanie | 15 | 0,5 |
| Bolesť brucha\* | 10 | 0,1 |
| Hemoroidy | Časté | 8 | 0,1 |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** |
| Hepatotoxicita\* | Veľmi časté | 43 | 7 |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** |
| Vyrážka\* | Veľmi časté | 87 | 23 |
| Toxicita prejavujúca sa na nechtoch\* | 67 | 8 |
| Suchá koža\* | 25 | 0,7 |
| Pruritus | 23 | 0,3 |
| Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie | Časté | 3,9 | 0,1 |
| Urtikária | 1,6 | 0 |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** |
| Myalgia | Veľmi časté | 15 | 0,5 |
| Svalové kŕče | 13 | 0,4 |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** |
| Edém\* | Veľmi časté | 42 | 2,7 |
| Únava\* | 35 | 3,5 |
| Pyrexia | 11 | 0 |
| Reakcie v mieste podania\*, c, d | Časté | 8 | 0 |
| **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu** |
| Reakcie súvisiace s infúziou/podaním |
| Amivantamab intravenózneb, e | Veľmi časté | 63 | 6 |
| Amivantamab subkutánnec, f | Veľmi časté | 14 | 0,3 |
| \* Zlúčené termínya Platí len pre lazertinib.b Frekvencia založená len na štúdii s intravenóznym amivantamabom (MARIPOSA [N = 421]).c Frekvencia založená len na štúdiách so subkutánnym amivantamabom (kohorty 1 a 6 štúdie PALOMA-2 [N = 125] a subkutánne rameno štúdie PALOMA-3 [N = 206]).d Reakcie v mieste podania sú lokálne prejavy a príznaky spojené so subkutánnym spôsobom podania.e Reakcie súvisiace s infúziou sú systémové prejavy a príznaky spojené s intravenóznou infúziou amivantamabu.f Reakcie súvisiace s podaním sú systémové prejavy a príznaky spojené so subkutánnym podaním amivantamabu. |

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Reakcie súvisiace s podaním*

Celkovo sa reakcie súvisiace s podaním vyskytli u 14 % pacientov liečených Rybrevantom subkutánnou formou v kombinácii s lazertinibom. V štúdii PALOMA-3 boli reakcie súvisiace s podávaním hlásené u 13 % pacientov liečených Rybrevantom subkutánnou formou v kombinácii s lazertinibom v porovnaní so 66 % pri liečbe Rybrevantom intravenóznou formou v kombinácii s lazertinibom. Medzi najčastejšie prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s podaním patria dyspnoe, sčervenanie, horúčka, zimnica, nevoľnosť a nepríjemné pocity na hrudníku. Medián času do nástupu prvých reakcií súvisiacich s podaním bol 2,1 hodiny (rozsah: 0,0 až 176,5 hodín). Väčšina reakcií súvisiacich s podaním (98 %) bola 1. alebo 2. stupňa závažnosti.

*Reakcie v mieste podania*

Celkovo sa reakcie v mieste podania vyskytli u 8 % pacientov liečených Rybrevantom subkutánnou formou v kombinácii s lazertinibom. Všetky reakcie v mieste podania boli 1. alebo 2. stupňa závažnosti. Najčastejším príznakom reakcií v mieste podania bol erytém.

*Intersticiálna choroba pľúc*

Intersticiálna choroba pľúc (ILD) alebo nežiaduce reakcie podobné ILD boli hlásené pri použití amivantamabu, ako aj pri iných inhibítoroch EGFR. ILD bola hlásená u 3,6 % pacientov liečených Rybrevantom (buď intravenóznou alebo subkutánnou formou) v kombinácii s lazertinibom vrátane 2 (0,3 %) pacientov s fatálnou reakciou. Pacienti s ILD v anamnéze vrátane ILD indukovanej liekmi alebo radiačnej pneumonitídy boli vylúčení zo štúdií PALOMA‑2 a PALOMA‑3.

*Venózne tromboembolické udalosti (VTE) pri súbežnom užívaní s lazertinibom*

U 11 % pacientov, ktorí dostávali Rybrevant subkutánnu formu v kombinácii s lazertinibom v štúdiách PALOMA‑2 a PALOMA‑3, boli hlásené udalosti VTE vrátane hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE). Väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa, pričom udalosti 3. stupňa sa vyskytli u 3 (0,9 %) pacientov. Okrem toho 269 (81 %) z týchto 331 pacientov, ktorí dostávali Rybrevant subkutánnu formu, užívalo profylaktické antikoagulanciá s priamym perorálnym antikoagulantom alebo heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou počas prvých štyroch mesiacov liečby v štúdii. V štúdii PALOMA‑3 bol výskyt reakcií VTE 9 % u pacientov liečených Rybrevantom subkutánnou formou v kombinácii s lazertinibom v porovnaní s 13 % pri liečbe Rybrevantom intravenóznou formou v kombinácii s lazertinibom, pričom v oboch ramenách liečby bola podobná miera profylaktického užívania antikoagulancií (80 % v subkutánnom ramene oproti 81 % v intravenóznom ramene). U pacientov, ktorí nedostávali profylaktické antikoagulanciá, bol celkový výskyt VTE 17 % u pacientov liečených Rybrevantom subkutánnou formou v kombinácii s lazertinibom, pričom všetky reakcie VTE boli hlásené ako reakcie 1. až 2. stupňa a závažné reakcie VTE boli hlásené u 4,8 % týchto pacientov, v porovnaní s celkovým výskytom 23 % u pacientov liečených Rybrevantom intravenóznou formou v kombinácii s lazertinibom, pričom reakcie VTE 3. stupňa boli hlásené u 10 % a závažné reakcie VTE boli hlásené u 8 % týchto pacientov.

*Kožné reakcie a zmeny na nechtoch*

Vyrážka (vrátane akneiformnej dermatitídy), pruritus a suchá koža sa vyskytli u pacientov liečených Rybrevantom (buď intravenóznou alebo subkutánnou formou) v kombinácii s lazertinibom. Vyrážka sa vyskytla u 87 % pacientov, čo viedlo k ukončeniu liečby Rybrevantom u 0,7 % pacientov. Väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa, pričom reakcie 3. a 4. stupňa sa vyskytli u 23 % a 0,1 % pacientov.

*Poruchy oka*

U pacientov liečených Rybrevantom (buď intravenóznou alebo subkutánnou formou) sa vyskytli poruchy oka vrátane keratitídy (1,7 %). Ďalšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali rast mihalníc, poruchu zraku a iné poruchy oka.

Osobitné skupiny pacientov

*Starší pacienti*

U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú k dispozícii obmedzené klinické údaje s amivantamabom (pozri časť 5.1). Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a pacientmi vo veku < 65 rokov sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Predávkovanie**

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o predávkovaní Rybrevantom subkutánnou formou a nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní. V prípade predávkovania sa má liečba Rybrevantom ukončiť, u pacienta sa majú sledovať akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich udalostí a okamžite sa majú začať vhodné všeobecné podporné opatrenia, až kým sa klinická toxicita nezníži alebo nevymizne.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: monoklonálne protilátky a konjugáty protilátka-liečivo, ATC kód: L01FX18.

Rybrevant subkutánna forma obsahuje rekombinantnú ľudskú hyaluronidázu (rHuPH20). rHuPH20 účinkuje lokálne a prechodne a spôsobuje degradáciu hyaluronanu ((HA), prírodne sa vyskytujúceho glykoaminoglykánu, ktorý sa nachádza v tele) v extracelulárnej matrici subkutánneho priestoru štiepením väzby medzi dvoma cukrami (N-acetylglukozamín a kyselina glukurónová), ktoré obsahujú HA.

Mechanizmus účinku

Amivantamab je nízko fukózová, plne humánna bišpecifická protilátka na báze IgG1 proti EGFR-MET s aktivitou zameranou na imunitné bunky, ktorá sa zameriava na nádory s aktivujúcimi mutáciami EGFR, ako sú delécie v exóne 19, substitúcia L858R v exóne 21 a inzerčné mutácie v exóne 20. Amivantamab sa viaže na extracelulárne domény EGFR a MET.

Amivantamab narúša signálne funkcie EGFR a MET blokovaním väzby ligandu a zvýšením degradácie EGFR a MET, čím bráni rastu a progresii nádoru. Prítomnosť EGFR a MET na povrchu nádorových buniek tiež umožňuje zacielenie týchto buniek na deštrukciu imunitnými efektorovými bunkami, ako sú NK-bunky (prirodzené zabíjačské bunky) a makrofágy, prostredníctvom mechanizmov bunkovej cytotoxicity závislej od protilátky (ADCC) a trogocytózy.

Farmakodynamické účinky

Po prvej plnej dávke Rybrevantu subkutánnej formy sa priemerné sérové koncentrácie EGFR a MET výrazne znížili a zostali potlačené počas celého trvania liečby pri všetkých skúmaných dávkach.

*Albumín*

Rybrevant subkutánna forma znižoval koncentráciu sérového albumínu, čo je farmakodynamický účinok inhibície MET, zvyčajne počas prvých 8 týždňov (pozri časť 4.8); potom sa koncentrácia albumínu stabilizovala po zvyšok liečby amivantamabom.

Klinické skúsenosti s Rybrevantom subkutánnou formou

Účinnosť Rybrevantu subkutánnej formy u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciou EGFR je založená na dosiahnutí neinferiórnej PK expozície v porovnaní s intravenóznym amivantamabom v štúdii neinferiority PALOMA-3 (pozri časť 5.2). Štúdia preukázala neinferiórnu účinnosť subkutánneho amivantamabu v porovnaní s intravenóznym amivantamabom podávaným v kombinácii s lazertinibom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciou EGFR, ktorých ochorenie progredovalo pri liečbe alebo po liečbe osimertinibom a chemoterapii na báze platiny.

Klinické skúsenosti s Rybrevantom intravenóznou formou

*Predtým neliečený NSCLC s deléciami v exóne 19 alebo so substitučnými mutáciami L858R v exóne 21 EGFR (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) je randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná, multicentrická štúdia fázy 3, v ktorej sa hodnotí účinnosť a bezpečnosť Rybrevantu intravenóznej formy v kombinácii s lazertinibom v porovnaní s monoterapiou osimertinibom ako prvá línia liečby u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciou EGFR, u ktorých nie je možné použiť kuratívnu liečbu. Vyžadovalo sa, aby vzorky pacientov mali jednu z dvoch bežných mutácií EGFR (delécia v exóne 19 alebo substitučná mutácia L858R v exóne 21), ktoré boli identifikované lokálnym testovaním. Vzorky nádorového tkaniva (94 %) a/alebo plazmy (6 %) všetkých pacientov boli lokálne testované na určenie stavu delécie v exóne 19 a/alebo substitučnej mutácie L858R v exóne 21 EGFR pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (polymerase chain reaction, PCR) u 65 % a masívneho paralelného sekvenovania (next generation sequencing, NGS) u 35 % pacientov.

Celkovo bolo randomizovaných 1 074 pacientov (2:2:1), ktorí dostávali Rybrevant intravenóznu formu v kombinácii s lazertinibom, monoterapiu osimertinibom alebo monoterapiu lazertinibu až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Rybrevant intravenózna forma sa podávala intravenózne v dávke 1 050 mg (pacientom s telesnou hmotnosťou < 80 kg) alebo 1 400 mg (pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg) jedenkrát týždenne počas 4 týždňov, potom každé 2 týždne od 5. týždňa. Lazertinib sa podával v dávke 240 mg perorálne jedenkrát denne. Osimertinib sa podával v dávke 80 mg perorálne jedenkrát denne. Randomizácia bola stratifikovaná podľa typu mutácie EGFR (delécia v exóne 19 alebo L858R v exóne 21), rasy (ázijská alebo neázijská) a anamnézy metastáz v mozgu (áno alebo nie).

Základné demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli v jednotlivých liečebných skupinách vyvážené. Medián veku bol 63 (rozsah: 25 – 88) rokov, pričom 45 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov; 62 % boli ženy a 59 % boli Ázijci a 38 % boli belosi. Východisková hodnota výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bola 0 (34 %) alebo 1 (66 %); 69 % nikdy nefajčilo; 41 % už malo metastázy v mozgu a 90 % malo rakovinu v 4. štádiu pri počiatočnej diagnóze. Pokiaľ ide o stav mutácií EGFR, v 60 % išlo o delécie v exóne 19 a v 40 % o substitučné mutácie L858R v exóne 21.

Rybrevant intravenózna forma v kombinácii s lazertinibom preukázal štatisticky významné zlepšenie prežívania bez progresie (PFS) podľa hodnotenia BICR.

Pri mediáne sledovania približne 31 mesiacov bola aktualizovaná hodnota HR OS 0,77 (95 % IS: 0,61; 0,96; p = 0,0185). To nebolo štatisticky významné v porovnaní s 2-strannou hladinou významnosti 0,00001.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v štúdii MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant intravenózna forma + lazertinib****(N = 429)** | **Osimertinib****(N = 429)** |
| **Prežívanie bez progresie (PFS)a** |
| Počet výskytov | 192 (45 %) | 252 (59 %) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| Pomer šancí (95 % IS); hodnota p | 0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002 |
| **Celkové prežívanie (OS)** |
| Počet výskytov | 142 (33 %) | 177 (41 %) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | NO (NO, NO) | 37,3 (32,5; NO) |
| Pomer šancí (95 % IS); hodnota pb  | 0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185 |
| **Miera objektívnej odpovede (ORR)a, c** |
| ORR % (95 % IS) | 80% (76%, 84 %) | 77% (72%, 81 %) |
| **Trvanie odpovede (DOR)a, c** |
| Medián (95% IS), mesiace | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = zaslepené nezávislé centrálne hodnotenie; IS = interval spoľahlivosti; NO = nemožno odhadnúťVýsledky PFS sú z času ukončenia zberu údajov 11. augusta 2023 s mediánom sledovania 22,0 mesiacov. Výsledky OS, DOR a ORR sú z času ukončenia zberu údajov 13. mája 2024 s mediánom sledovania 31,3 mesiaca.a BICR podľa RECIST v1.1.b Hodnota p je porovnávaná s 2-strannou hladinou významnosti 0,00001. Výsledky OS teda nie sú podľa poslednej priebežnej analýzy štatisticky významné.c Na základe potvrdených pacientov s odpoveďou. |

**Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS u predtým neliečených pacientov s NSCLC podľa hodnotenia BICR**



**Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka OS u predtým neliečených pacientov s NSCLC**

****

Intrakraniálna ORR a DOR podľa BICR boli vopred špecifikované koncové ukazovatele v štúdii MARIPOSA. V podskupine pacientov s intrakraniálnymi léziami na začiatku liečby sa pri kombinácii Rybrevantu intravenóznej formy a lazertinibu preukázala podobná intrakraniálna ORR ako v kontrolnej skupine. Podľa protokolu absolvovali všetci pacienti v štúdii MARIPOSA sériové vyšetrenia MRI mozgu na posúdenie intrakraniálnej odpovede a trvania. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 7.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 7: Intrakraniálna ORR a DOR podľa hodnotenia BICR u pacientov s intrakraniálnymi léziami na začiatku vyšetrenia – MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant intravenózna forma + lazertinib****(N = 180)** | **Osimertinib****(N = 186)** |
| **Hodnotenie odpovede intrakraniálneho nádoru** |
| Trvanie intrakraniálnej odpovede (CR + PR), % (95 % IS) | 77 %(70 %; 83 %) | 77 %(70 %; 82 %) |
| Úplná odpoveď | 63 % | 59 % |
| **Intrakraniálna DOR** |
| Počet účastníkov s odpoveďou | 139 | 144 |
| Medián, m (95 % IS) | NO (21,4; NO) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| IS = interval spoľahlivostiNO = nemožno odhadnúťVýsledky intrakraniálnej ORR a DOR sú z času ukončenia zberu údajov 13. mája 2024 s mediánom sledovania 31,3 mesiaca. |

*Predtým liečený nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC) s inzerčnými mutáciami v exóne 20 (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS je multicentrická, otvorená, multikohortová štúdia vykonaná s cieľom posúdiť bezpečnosť a účinnosť Rybrevantu intravenóznej formy u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC. Účinnosť sa hodnotila u 114 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, ktorí mali inzerčné mutácie v exóne 20 EGFR, u ktorých ochorenie progredovalo počas liečby chemoterapiou na báze platiny alebo po nej a ktorých medián sledovania bol 12,5 mesiaca. U všetkých pacientov sa testovali vzorky nádorového tkaniva (93 %) a/alebo plazmy (10 %) za účelom stanovenia stavu inzerčnej mutácie v exóne 20 EGFR pomocou masívneho paralelného sekvenovania (next generation sequencing, NGS) u 46 % pacientov a/alebo polymerázovou reťazovou reakciou (polymerase chain reaction, PCR) u 41 % pacientov; u 4 % pacientov metóda testovania nebola špecifikovaná. Pacienti s neliečenými mozgovými metastázami alebo s anamnézou ILD vyžadujúcou liečbu steroidmi s predĺženým účinkom alebo inými imunosupresívami v priebehu posledných 2 rokov neboli zaradení do štúdie. Rybrevant intravenózna forma sa podával intravenózne v dávke 1 050 mg pacientom s telesnou hmotnosťou < 80 kg alebo 1 400 mg pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg jedenkrát týždenne počas 4 týždňov, potom každé 2 týždne od 5. týždňa až do straty klinického prínosu alebo neprijateľnej toxicity. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola celková miera odpovede (overall response rate, ORR) hodnotená skúšajúcim, definovaná ako potvrdená úplná odpoveď (complete response, CR) alebo čiastočná odpoveď (partial response, PR) na základe RECIST v1.1. Primárny cieľový ukazovateľ bol okrem toho hodnotený zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (blinded independent central review, BICR). Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali trvanie odpovede (duration of response, DOR).

Priemerný vek bol 62 (rozsah: 36 – 84) rokov, pričom 41 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov, 61 % boli ženy a 52 % boli Ázijci a 37 % boli belosi. Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozsah: 1 až 7 terapií). Na začiatku malo 29 % pacientov výkonnostný stav podľa ECOG 0 a 70 % malo výkonnostný stav podľa ECOG 1; 57 % nikdy nefajčilo; 100 % malo rakovinu v 4. štádiu a 25 % malo predchádzajúcu liečbu metastáz v mozgu. Pri 8 rôznych zvyškoch sa pozorovali inzercie v exóne 20; najčastejšími zvyškami boli A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) a N771 (11 %).

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v Tabuľke 8.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 8: Výsledky účinnosti v štúdii CHRYSALIS** |
|  | **Hodnotenie skúšajúcim****(N = 114)** |
| **Celková miera odpovedea, b** (95 % IS) | 37 % (28 %, 46 %) |
| Úplná odpoveď | 0 % |
| Čiastočná odpoveď | 37 % |
| **Trvanie odpovede** |
| Mediánc (95 % IS), mesiace | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Pacienti s DOR ≥ 6 mesiacov | 64 % |
| IS = interval spoľahlivostia Potvrdená odpoveďb Výsledky ORR a DOR podľa hodnotenia skúšajúceho boli v súlade s výsledkami uvedenými v hodnotení BICR; ORR podľa hodnotenia BICR bola 43 % (34 %, 53 %), s 3 % mierou CR a 40 % mierou PR, medián DOR podľa hodnotenia BICR bol 10,8 mesiaca (95 % IS: 6,9; 15,0) a pacienti s DOR ≥ 6 mesiacov podľa hodnotenia BICR tvorili 55 %c Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu. |

Protinádorová aktivita bola pozorovaná naprieč skúmanými podtypmi mutácií.

Immunogenicita

Protilátky proti lieku (ADA, z angl. anti-drug antibodies) boli zriedka zistené po liečbe Rybrevantom subkutánnou formou. Neboli pozorované žiadne dôkazy o vplyve ADA na farmakokinetiku, účinnosť alebo bezpečnosť. Spomedzi 389 účastníkov, ktorí dostávali Rybrevant subkutánnu formu ako monoterapiu alebo ako súčasť kombinovanej liečby, bolo 37 účastníkov (10 %) pozitívnych na protilátky proti rHuPH20 vznikajúce pri liečbe. Imunogenicita voči rHuPH20 pozorovaná u týchto účastníkov nemala vplyv na farmakokinetiku amivantamabu.

Starší pacienti

Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a pacientmi vo veku < 65 rokov sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v účinnosti.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rybrevantom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s NSCLC (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

Po subkutánnom podaní je geometrický priemer (% CV) biologickej dostupnosti amivantamabu 66,6 % (14,9 %) s mediánom času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie 3 dni na základe individuálnych odhadov parametrov PK amivantamabu pre účastníkov, ktorí dostávali liek subkutánne v populačnej analýze PK.

Pri režime subkutánneho podávania každé 2 týždne bol geometrický priemer (% CV) najvyššej minimálnej koncentrácie amivantamabu po 4. týždennej dávke 335 µg/ml (32,7 %). Priemerná hodnota AUC1 týždeň sa od prvej dávky do 1. dňa 2. cyklu zvýšila 3,5-násobne. Najvyššia minimálna koncentrácia amivantamabu po subkutánnom podaní v monoterapii a v kombinácii s lazertinibom sa zvyčajne pozoruje na konci týždenného dávkovania (1. deň 2. cyklu). Ustálená koncentrácia amivantamabu sa dosiahne približne v 13. týždni. Geometrický priemer (% CV) minimálnej ustálenej koncentrácie amivantamabu v 1. deň 4. cyklu bol 206 µg/ml (39,1 %).

V tabuľke 9 sú uvedené pozorované geometrické priemery (% CV) najvyšších minimálnych koncentrácií (Ctrough v 1. deň 2. cyklu) a plocha pod krivkou koncentrácie v čase v 2. cykle (AUCdeň 1-15) po odporúčaných dávkach amivantamabu podávaných subkutánne a intravenózne u pacientov s NSCLC. Tieto cieľové ukazovatele PK boli základom na preukázanie neinferiority, ktorá podporuje premostenie z intravenóznej na subkutánnu liečbu.

|  |
| --- |
| **Tabuľka 9: Súhrn parametrov sérovej farmakokinetiky amivantamabu u pacientov s NSCLC (štúdia PALOMA-3)** |
| **Parameter** | **Rybrevant subkutánna forma****1 600 mg****(2 240 mg pre telesnú hmotnosť ≥ 80 kg)** | **Rybrevant intravenózna forma****1 050 mg****(1 400 mg pre telesnú hmotnosť ≥ 80 kg)** |
| **Geometrický priemer (% CV)** |
| Ctrough (µg/ml) 1. deň 2. cyklu | 335 (32,7 %) | 293 (31,7 %) |
| AUC(deň 1-15) 2. cyklus (µg/ml) | 135 861 (30,7 %) | 131 704 (24,0 %) |

Distribúcia

Na základe odhadov jednotlivých parametrov PK amivantamabu pre účastníkov, ktorí ho dostávali subkutánne v populačnej analýze PK, je geometrický priemer (% CV) celkového distribučného objemu pre amivantamab podávaný subkutánne 5,69 l (23,8 %).

Eliminácia

Na základe odhadov jednotlivých parametrov PK amivantamabu pre účastníkov, ktorí ho dostávali subkutánne v populačnej analýze PK, je odhadovaný geometrický priemer (% CV) lineárneho klírensu (CL) a terminálneho polčasu spojeného s lineárnym klírensom 0,224 l/deň (26,0 %) a 18,8 dňa (34,3 %) v uvedenom poradí.

Špeciálne skupiny pacientov

*Starší pacienti*

Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike amivantamabu v závislosti od veku (21 – 88 rokov).

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou (60 ≤ klírens kreatinínu [CrCl] < 90 ml/min), stredne závažnou (29 ≤ CrCl < 60 ml/min) alebo závažnou (15 ≤ CrCl < 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa nepozoroval žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku amivantamabu. Údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené (n = 1), ale neexistujú dôkazy, ktoré by naznačovali, že u týchto pacientov je potrebná úprava dávky. Vplyv ochorenia obličiek v terminálnom štádiu (CrCl < 15 ml/min) na farmakokinetiku amivantamabu nie je známy.

*Porucha funkcie pečene*

Je nepravdepodobné, že zmeny funkcie pečene budú mať nejaký vplyv na elimináciu amivantamabu, pretože molekuly na báze IgG1, ako je amivantamab, nie sú metabolizované pečeňovými enzýmami.

V dôsledku mierneho [(celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN) alebo (ULN < celkový bilirubín ≤ 1,5 x ULN)] alebo stredne závažného (1,5 x ULN < celkový bilirubín ≤ 3 x ULN a akékoľvek AST) poškodenia funkcie pečene nebol pozorovaný žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku amivantamabu. Údaje u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie pečene sú obmedzené (n = 1), ale neexistujú dôkazy, ktoré by naznačovali, že u týchto pacientov je potrebná úprava dávky. Účinok závažného (celkový bilirubín > 3-násobok ULN) poškodenia funkcie pečene na farmakokinetiku amivantamabu nie je známy.

*Pediatrická populácia*

Farmakokinetika amivantamabu u pediatrických pacientov nebola skúmaná.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogenita a mutagenita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách na stanovenie karcinogénneho potenciálu amivantamabu. Bežné štúdie genotoxicity a karcinogenity nie sú vo všeobecnosti aplikovateľné na biologické liečivá, keďže veľké bielkoviny sa nemôžu rozptýliť do buniek a nemôžu interagovať s DNA alebo chromozómovým materiálom.

Reprodukčná toxikológia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách, ktoré by hodnotili účinky na reprodukciu a vývoj plodu; na základe mechanizmu účinku však amivantamab môže spôsobiť poškodenie plodu alebo vývojové anomálie. Ako sa uvádza v literatúre, redukcia, eliminácia alebo narušenie embryofetálnej alebo materskej signalizácie EGFR môže zabrániť implantácii, spôsobiť stratu embrya alebo plodu v rôznych štádiách gravidity (účinkami na placentárny vývoj), spôsobiť vývojové anomálie vo viacerých orgánoch alebo predčasnú smrť prežívajúcich plodov. Podobne zacielenie na MET alebo jeho ligand hepatocytový rastový faktor (HGF) bolo embryonálne smrteľné pre vážne defekty v placentárnom vývoji a u plodov sa prejavili defekty vo vývoji svalov vo viacerých orgánoch. Je známe, že ľudský IgG1 prechádza placentou, preto má amivantamab potenciál prenosu z matky na vyvíjajúci sa plod.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20)

Dihydrát disodnej soli EDTA

Ľadová kyselina octová

L‑metionín

Polysorbát 80 (E433)

Trihydrát octanu sodného

Sacharóza

Voda na injekciu

**6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

**6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená liekovka

2 roky

Pripravená striekačka

Chemická a fyzikálna stabilita pri použití bola preukázaná do 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a následne do 24 hodín pri teplote 15 °C až 30 °C. Z mikrobiologického hľadiska platí, že ak spôsob prípravy dávky nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, sú časy a podmienky uchovávania na zodpovednosti používateľa.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po príprave injekčnej striekačky, pozri časť 6.3.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

10 ml roztoku v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomérovým uzáverom a hliníkovým tesnením s odklápacím viečkom s obsahom 1 600 mg amivantamabu. Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

14 ml roztoku v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomérovým uzáverom a hliníkovým tesnením s odklápacím viečkom s obsahom 2 240 mg amivantamabu. Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Rybrevant subkutánna forma je len na jednorazové použitie a je pripravený na použitie.

Injekčný roztok sa má pripraviť pomocou aseptickej techniky nasledovne:

Príprava

* Na základe východiskovej hmotnosti pacienta stanovte potrebnú dávku a potrebnú injekčnú liekovku s Rybrevantom subkutánnou formou (pozri časť 4.2).
* Pacienti s hmotnosťou < 80 kg dostávajú 1 600 mg a pacienti s hmotnosťou ≥ 80 kg 2 240 mg týždenne od 1. do 4. týždňa a potom každé 2 týždne počnúc 5. týždňom.
* Vyberte príslušnú injekčnú liekovku s Rybrevantom subkutánnou formou z chladničky (2 °C až 8 °C).
* Skontrolujte, či je roztok Rybrevantu bezfarebný až svetložltý. Nepoužívajte, ak sú prítomné nepriehľadné častice, ak došlo k zmene farby alebo ak sú v roztoku prítomné iné cudzie častice.
* Rybrevant subkutánnu formu nechajte pri izbovej teplote (15 °C až 30 °C) najmenej počas 15 minút. Rybrevant subkutánnu formu nezahrievajte žiadnym iným spôsobom. Netraste.
* Odoberte požadovaný objem Rybrevantu subkutánnej formy z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky vhodnej veľkosti pomocou prenosovej ihly. Menšie injekčné striekačky si vyžadujú menšiu silu počas prípravy a podávania.
* Rybrevant subkutánna forma je kompatibilný s injekčnými ihlami z nehrdzavejúcej ocele, polypropylénovými a polykarbonátovými injekčnými striekačkami a polyetylénovými, polyuretánovými a polyvinylchloridovými subkutánnymi infúznymi súpravami. Na prepláchnutie infúznej súpravy sa v prípade potreby môže použiť aj roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
* Prenosovú ihlu vymeňte za príslušnú pomôcku na prepravu alebo podanie. Na zabezpečenie jednoduchého podávania sa odporúča použiť ihlu veľkosti 21 G až 23 G alebo infúznu súpravu.

Uchovávanie pripravenej injekčnej striekačky

Pripravená injekčná striekačka sa má podať okamžite. Ak nie je možné okamžité podanie, pripravenú injekčnú striekačku uchovávajte v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C maximálne 24 hodín a následne pri izbovej teplote 15 °C až 30 °C maximálne 24 hodín. Pripravená injekčná striekačka sa má zlikvidovať, ak sa uchováva dlhšie ako 24 hodín v chladničke alebo dlhšie ako 24 hodín pri izbovej teplote. Ak sa uchováva v chladničke, roztok má pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.

Likvidácia

Tento liek je určený len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgicko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/21/1594/002

EU/1/21/1594/003

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. december 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. september 2023

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

**PRÍLOHA II**

**A.** **VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Janssen Sciences Ireland UC

Barnahely

Ringaskiddy, Co. Cork

Írsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holandsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

* **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

* Plán riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

* na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
* vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Rybrevant 350 mg koncentrát na infúzny roztok

amivantamab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna 7 ml injekčná liekovka obsahuje 350 mg amivantamabu (50 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: kyselina etyléndiamíntetraoctová (EDTA), L-histidín, L-histidínium-chlorid, monohydrát, L-metionín, polysorbát 80, sacharóza a voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na intravenózne použitie po zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Netraste.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/21/1594/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Rybrevant 350 mg sterilný koncentrát

amivantamab

i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

7 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Rybrevant 1 600 mg injekčný roztok

amivantamab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 1 600 mg amivantamabu (160 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20), dihydrát disodnej soli EDTA, ľadová kyselina octová, L-metionín, polysorbát 80, trihydrát octanu sodného, sacharóza a voda na injekciu.

Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

1 600 mg/10 ml

1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Len na subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Netraste.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/21/1594/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Rybrevant 1 600 mg injekčný roztok

amivantamab

Subkutánne použitie

s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Len na subkutánne použitie.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

1 600 mg/10 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Rybrevant 2 240 mg injekčný roztok

amivantamab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna 14 ml injekčná liekovka obsahuje 2 240 mg amivantamabu (160 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20), dihydrát disodnej soli EDTA, ľadová kyselina octová, L-metionín, polysorbát 80, trihydrát octanu sodného, sacharóza a voda na injekciu.

Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

2 240 mg/14 ml

1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Len na subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Netraste.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/21/1594/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Rybrevant 2 240 mg injekčný roztok

amivantamab

Subkutánne použitie

s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Len na subkutánne použitie.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

2 240 mg/14 ml

**6. INÉ**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Rybrevant 350 mg koncentrát na infúzny roztok**

amivantamab

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

* Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
* Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
* Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Rybrevant a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Rybrevant

3. Ako používať Rybrevant

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Rybrevant

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Rybrevant a na čo sa používa**

**Čo je Rybrevant**

Rybrevant je liek proti rakovine. Obsahuje liečivo „amivantamab“, čo je protilátka (typ bielkoviny), ktorej úlohou je rozpoznať a prichytiť sa k špecifickým cieľom v tele.

**Na čo sa Rybrevant používa**

Rybrevant sa používa u dospelých s typom rakoviny pľúc nazývaným „nemalobunkový karcinóm pľúc“. Používa sa vtedy, keď sa rakovina rozšírila na iné časti vášho tela a prešla určitými zmenami v géne nazývanom „EGFR“.

Rybrevant vám môže byť predpísaný:

* ako prvý liek, ktorý dostanete na rakovinu v kombinácii s lazertinibom.
* v kombinácii s chemoterapiou po zlyhaní predchádzajúcej liečby vrátane inhibítora tyrozínkinázy EGFR (TKI).
* ako prvý liek, ktorý dostanete na rakovinu v kombinácii s chemoterapiou, alebo
* keď vám chemoterapia už nezaberá proti rakovine.

**Ako Rybrevant účinkuje**

Liečivo v Rybrevante, amivantamab, sa zameriava na dve bielkoviny, ktoré sa nachádzajú na rakovinových bunkách:

* receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR) a
* faktor mezenchymálno-epidermálneho prechodu (MET).

Tento liek účinkuje tak, že sa viaže na tieto bielkoviny. To môže pomôcť spomaliť alebo zastaviť rast rakoviny pľúc. Môže to tiež pomôcť zmenšiť veľkosť nádoru.

Rybrevant sa môže podávať v kombinácii s inými liekmi proti rakovine. Je dôležité, aby ste si prečítali aj písomnú informáciu týchto iných liekov. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, obráťte sa na svojho lekára.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Rybrevant**

**Nepoužívajte Rybrevant**

* ak ste alergický na amivantamab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Nepoužívajte tento liek, ak sa vás týka to, čo je uvedené vyššie. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou skôr, ako dostanete tento liek.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Rybrevant, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

* ak ste trpeli zápalom pľúc (ochorenie nazývané „intersticiálna choroba pľúc“ alebo „pneumonitída“).

**Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre (ďalšie informácie nájdete v časti 4):**

* Akýkoľvek vedľajší účinok počas podávania lieku do žily.
* Náhle ťažkosti s dýchaním, kašeľ alebo horúčka, ktoré môžu naznačovať zápal pľúc. Tento stav môže byť život ohrozujúci, preto vás budú zdravotnícki pracovníci sledovať kvôli možným príznakom.
* Pri použití s iným liekom nazývaným lazertinib sa môžu vyskytnúť život ohrozujúce vedľajšie účinky (v dôsledku krvných zrazenín v žilách). Váš lekár vám počas liečby podá ďalšie lieky na prevenciu vzniku krvných zrazenín a bude vás sledovať kvôli prípadným príznakom.
* Kožné problémy. Aby ste znížili riziko kožných problémov, počas užívania tohto lieku sa vyhýbajte slnku, noste ochranný odev, používajte opaľovací krém a pravidelne používajte hydratačné prípravky na pokožku a nechty. Je potrebné, aby ste to naďalej robili ešte 2 mesiace po ukončení liečby. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste začali užívať liek (lieky) na prevenciu kožných problémov, môže vás liečiť liekom (liekmi) alebo vás poslať ku kožnému lekárovi (dermatológovi), ak sa u vás počas liečby objavia kožné reakcie.
* Problémy s očami. Ak máte problémy so zrakom alebo bolesť očí, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Ak používate kontaktné šošovky a máte akékoľvek nové očné príznaky, prestaňte používať kontaktné šošovky a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

**Deti a dospievajúci**

Nedávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Je to preto, lebo nie je známe, či je liek v tejto vekovej skupine bezpečný a účinný.

**Iné lieky a Rybrevant**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

**Antikoncepcia**

* Ak by ste mohli otehotnieť, musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby Rybrevantom a ešte 3 mesiace po jej ukončení.

**Tehotenstvo**

* Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.
* Je možné, že tento liek môže poškodiť nenarodené dieťa. Ak otehotniete počas liečby týmto liekom, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Vy a váš lekár rozhodnete o tom, či je prínos používania lieku väčší ako riziko pre vaše nenarodené dieťa.

**Dojčenie**

Nie je známe, či Rybrevant prechádza do materského mlieka. Predtým, ako začnete používať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom. Vy a váš lekár rozhodnete o tom, či je prínos dojčenia väčší ako riziko pre vaše dieťa.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Ak sa po použití Rybrevantu cítite unavený, ak máte závraty alebo máte podráždené oči alebo máte zhoršené videnie, neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

**Rybrevant obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Avšak predtým, ako vám bude Rybrevant podaný, môže sa zmiešať s roztokom, ktorý obsahuje sodík. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak máte diétu s nízkym obsahom soli.

**Rybrevant obsahuje polysorbát**

Tento liek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v každom ml, čo zodpovedá 4,2 mg v 7 ml injekčnej liekovke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

**3. Ako používať Rybrevant**

**Aké množstvo lieku sa podáva**

Váš lekár vám určí správnu dávku Rybrevantu. Dávka tohto lieku bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti na začiatku liečby. Rybrevantom sa budete liečiť jedenkrát za 2 alebo 3 týždne podľa liečby, ktorú pre vás určí lekár.

Odporúčaná dávka Rybrevantu každé 2 týždne je:

* 1 050 mg, ak vážite menej ako 80 kg
* 1 400 mg, ak vážite 80 kg alebo viac.

Odporúčaná dávka Rybrevantu každé 3 týždne je:

* 1 400 mg pri prvých 4 dávkach a 1 750 mg pri nasledujúcich dávkach, ak vážite menej ako 80 kg.
* 1 750 mg pri prvých 4 dávkach a 2 100 mg pri nasledujúcich dávkach, ak vážite 80 kg alebo viac.

**Ako sa liek podáva**

Tento liek vám podá lekár alebo zdravotná sestra. Podáva sa niekoľko hodín vo forme infúzie do žily („intravenózna infúzia“).

Rybrevant sa podáva takto:

* jedenkrát týždenne počas prvých 4 týždňov
* potom od 5. týždňa jedenkrát za 2 týždne alebo od 7. týždňa jedenkrát za 3 týždne, pokiaľ budete mať z liečby úžitok.

V prvom týždni vám lekár podá dávku Rybrevantu rozdelenú na dva dni.

**Lieky podávané počas liečby Rybrevantom**

Pred každou infúziou Rybrevantu dostanete lieky, ktoré pomáhajú znížiť pravdepodobnosť reakcií spojených s infúziou. Tie môžu zahŕňať:

* lieky proti alergickej reakcii (antihistaminiká)
* lieky proti zápalu (kortikosteroidy)
* lieky proti horúčke (napríklad paracetamol).

Môžete dostať aj ďalšie lieky na základe prípadných príznakov, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť.

**Ak dostanete viac Rybrevantu, ako máte**

Tento liek vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra. V nepravdepodobnom prípade, že by ste dostali príliš veľa lieku (predávkovanie), váš lekár vás bude kontrolovať, či sa u vás nevyskytnú vedľajšie účinky.

**Ak zabudnete prísť na podanie Rybrevantu**

Je veľmi dôležité, aby ste prišli na všetky dohodnuté termíny. Ak na niektorý termín neprídete, čo najskôr si dohodnite ďalší.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Závažné vedľajšie účinky**

Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete nasledujúce závažné vedľajšie účinky:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

* Prejavy reakcie na infúziu – ako je zimnica, dýchavičnosť, nevoľnosť (nauzea), návaly horúčavy, nepríjemné pocity na hrudníku a vracanie počas podávania lieku. To sa môže stať najmä pri prvej dávke. Váš lekár vám môže dať iné lieky alebo možno bude potrebné infúziu spomaliť alebo zastaviť.
* Pri podávaní spolu s iným liekom nazývaným „lazertinib“ sa môže vyskytnúť krvná zrazenina v žilách, najmä v pľúcach alebo nohách. Prejavy môžu zahŕňať prudkú bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, zrýchlené dýchanie, bolesť nôh a opuch rúk alebo nôh.
* Kožné problémy – ako je vyrážka (vrátane akné), infikovaná koža okolo nechtov, suchá koža, svrbenie, bolesť a začervenanie. Ak sa problémy s kožou alebo nechtami zhoršia, povedzte to svojmu lekárovi.

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

* Problémy s očami – ako je suché oko, opuchnuté očné viečko, svrbenie očí, problémy so zrakom, rast mihalníc.
* Prejavy zápalu v pľúcach – ako sú náhle ťažkosti s dýchaním, kašeľ alebo horúčka. To môže viesť k trvalému poškodeniu („intersticiálna choroba pľúc“). Ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok, váš lekár bude možno chcieť ukončiť liečbu Rybrevantom.

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

* Zapálená rohovka (predná časť oka)
* Zápal vnútri oka, ktorý môže ovplyvniť videnie
* Život ohrozujúca vyrážka s pľuzgiermi a odlupovanie kože na veľkej časti tela (toxická epidermálna nekrolýza).

V klinických štúdiách s Rybrevantom v kombinácii s lazertinibom boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky:

**Ďalšie vedľajšie účinky**

Informujte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

* problémy s nechtami
* nízka hladina bielkoviny „albumín“ v krvi
* opuch spôsobený nahromadením tekutiny v tele
* vredy v ústach
* zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi
* poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť tŕpnutie, znecitlivenie, bolesť alebo stratu vnímania bolesti
* pocit silnej únavy
* zápcha
* hnačka
* znížená chuť do jedla
* nízka hladina vápnika v krv
* nevoľnosť (nauzea)
* svalové kŕče
* nízka hladina draslíka v krvi
* závrat
* svalové bolesti
* vracanie
* horúčka
* bolesti brucha

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

* hemoroidy
* sčervenanie, opuch, odlupovanie alebo citlivosť, najmä na rukách alebo nohách (syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie)
* nízka hladina horčíka v krvi
* svrbivá vyrážka (žihľavka)

V klinických štúdiách s Rybrevantom boli pri samostatnom podávaní hlásené nasledujúce vedľajšie účinky:

**Ďalšie vedľajšie účinky**

Informujte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

* nízka hladina bielkoviny „albumín“ v krvi
* opuch spôsobený nahromadením tekutiny v tele
* pocit silnej únavy
* vredy v ústach
* zápcha alebo hnačka
* znížená chuť do jedla
* zvýšená hladina pečeňového enzýmu „alanínaminotransferáza“ v krvi, možný prejav problémov s pečeňou
* zvýšená hladina enzýmu „aspartátaminotransferáza“ v krvi, možný prejav problémov s pečeňou
* závrat
* zvýšená hladina enzýmu „alkalická fosfatáza“ v krvi
* svalové bolesti
* horúčka
* nízka hladina vápnika v krvi

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

* bolesť brucha
* nízka hladina draslíka v krvi
* nízka hladina horčíka v krvi
* hemoroidy

V klinických štúdiách s Rybrevantom v kombinácii s chemoterapiou boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky:

**Ďalšie vedľajšie účinky**

Informujte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

* nízky počet typu bielych krviniek (neutropénia)
* nízky počet „krvných doštičiek‟ (bunky, ktoré pomáhajú krvi zrážať sa)
* krvná zrazenina v žilách
* pocit silnej únavy
* nevoľnosť
* vredy v ústach
* zápcha
* opuch spôsobený nahromadením tekutiny v tele
* znížená chuť do jedla
* nízka hladina bielkoviny „albumín“ v krvi
* zvýšená hladina pečeňového enzýmu „alanínaminotransferáza“ v krvi, možný prejav problémov s pečeňou
* zvýšená hladina enzýmu „aspartátaminotransferáza“ v krvi, možný prejav problémov s pečeňou
* vracanie
* nízka hladina draslíka v krvi
* hnačka
* horúčka
* nízka hladina horčíka v krvi
* nízka hladina vápnika v krvi

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

* zvýšená hladina enzýmu „alkalická fosfatáza“ v krvi
* bolesti brucha
* závrat
* hemoroidy
* svalové bolesti

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V.](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Rybrevant**

Rybrevant bude uchovávaný v nemocnici alebo na klinike.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Chemická a fyzikálna stabilita pri použití bola preukázaná počas 10 hodín pri teplote 15 °C až 25 °C pri izbovom svetle. Z mikrobiologického hľadiska platí, že ak spôsob riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, je doba a podmienky uchovávania na zodpovednosti používateľa.

Uchovávajte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Zdravotnícky pracovník zlikviduje všetky lieky, ktoré sa už nepoužívajú. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Rybrevant** **obsahuje**

* Liečivo je amivantamab. Jeden ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 50 mg amivantamabu. Jedna injekčná liekovka so 7 ml koncentrátu obsahuje 350 mg amivantamabu.
* Ďalšie zložky sú kyselina etyléndiamíntetraoctová (EDTA), L-histidín, L-histidínium-chlorid, monohydrát, L-metionín, polysorbát 80, sacharóza a voda na injekcie (pozri časť 2).

**Ako vyzerá Rybrevant a obsah balenia**

Rybrevant je koncentrát na infúzny roztok a je to bezfarebná až svetložltá tekutina. Tento liek je dostupný v škatuli obsahujúcej 1 sklenenú injekčnú liekovku so 7 ml koncentrátu.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgicko

**Výrobca**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**.

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu.

**Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie.

Pripravte roztok na intravenóznu infúziu použitím aseptickej techniky nasledovne:

Príprava

* Stanovte požadovanú dávku a počet potrebných injekčných liekoviek Rybrevantu na základe východiskovej hmotnosti pacienta. Každá injekčná liekovka Rybrevantu obsahuje 350 mg amivantamabu.
* Pri dávkovaní každé 2 týždne dostávajú pacienti s hmotnosťou < 80 kg 1 050 mg a pacienti s hmotnosťou ≥ 80 kg 1 400 mg jedenkrát týždenne, celkovo 4 dávky, potom každé 2 týždne počnúc 5. týždňom.
* Pri dávkovaní každé 3 týždne pacienti s hmotnosťou < 80 kg dostávajú 1 400 mg jedenkrát týždenne, celkovo 4 dávky, potom 1 750 mg každé 3 týždne počnúc 7. týždňom a pacienti s hmotnosťou ≥ 80 kg 1 750 mg jedenkrát týždenne, celkovo 4 dávky, potom 2 100 mg každé 3 týždne počnúc 7. týždňom.
* Skontrolujte, či je roztok Rybrevantu bezfarebný až svetložltý. Nepoužívajte, ak došlo k zmene farby alebo ak sú v roztoku prítomné viditeľné častice.
* Odoberte a potom odstráňte objem buď 5 % roztoku glukózy, alebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekčné podanie z 250 ml infúzneho vaku, ktorý sa rovná požadovanému objemu roztoku Rybrevantu, ktorý sa má pridať (odstráňte 7 ml rozpúšťadla z infúzneho vaku pre každú injekčnú liekovku). Infúzne vaky musia byť vyrobené z polyvinylchloridu (PVC), polypropylénu (PP), polyetylénu (PE) alebo zmesi polyolefínov (PP + PE).
* Odoberte 7 ml Rybrevantu z každej potrebnej injekčnej liekovky a potom ho pridajte do infúzneho vaku. Každá injekčná liekovka obsahuje 0,5 ml navyše, aby sa zabezpečil dostatočný extrahovateľný objem. Konečný objem v infúznom vaku má byť 250 ml. Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
* Opatrne obracajte vak za účelom premiešania roztoku. Netraste.
* Pred podaním parenterálne lieky vizuálne skontrolujte, či neobsahujú pevné častice a nemajú zmenenú farbu. Nepoužívajte, ak spozorujete zmenu farby alebo viditeľné častice.

Podávanie

* Zriedený roztok podajte intravenóznou infúziou použitím infúznej súpravy s regulátorom prietoku a in-line, sterilným, nepyrogénnym, proteíny málo viažucim polyetersulfónovým (PES) filtrom (veľkosť pórov 0,22 alebo 0,2 mikrometra). Musia sa použiť aplikačné súpravy vyrobené z polyuretánu (PU), polybutadiénu (PBD), PVC, PP alebo PE.
* Pred začatím každej infúzie Rybrevantu sa **musí** aplikačná súprava s filtrom naplniť buď 5 % roztokom glukózy, alebo 0,9 % roztokom chloridu sodného.
* Nepodávajte infúziu Rybrevantu súbežne v tej istej intravenóznej linke s inými liečivami.
* Zriedený roztok sa má podať do 10 hodín (vrátane času infúzie) pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C) a pri izbovom svetle.
* Vzhľadom na frekvenciu IRR pri prvej dávke sa má amivantamab podávať infúziou do periférnej žily v 1. týždni a v 2. týždni; infúziu do centrálnej žily je možné podávať počas nasledujúcich týždňov, keď je riziko IRR nižšie.

Likvidácia

Tento liek je len na jednorazové použitie a akýkoľvek nepoužitý liek, ktorý sa nepodá do 10 hodín, sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**Písomná informácia pre používateľa**

**Rybrevant 1 600 mg injekčný roztok**

**Rybrevant 2 240 mg injekčný roztok**

amivantamab

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

* Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
* Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
* Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Rybrevant a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Rybrevant

3. Ako používať Rybrevant

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Rybrevant

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Rybrevant a na čo sa používa**

**Čo je Rybrevant**

Rybrevant je liek proti rakovine. Obsahuje liečivo „amivantamab“, čo je protilátka (typ bielkoviny), ktorej úlohou je rozpoznať a prichytiť sa k špecifickým cieľom v tele.

**Na čo sa Rybrevant používa**

Rybrevant sa používa u dospelých s typom rakoviny pľúc nazývaným „nemalobunkový karcinóm pľúc“. Používa sa vtedy, keď sa rakovina rozšírila na iné časti vášho tela a prešla určitými zmenami v géne nazývanom „EGFR“.

Rybrevant vám môže byť predpísaný:

* ako prvý liek, ktorý dostanete na rakovinu v kombinácii s lazertinibom, alebo
* keď vám chemoterapia už nezaberá proti rakovine.

**Ako Rybrevant účinkuje**

Liečivo v Rybrevante, amivantamab, sa zameriava na dve bielkoviny, ktoré sa nachádzajú na rakovinových bunkách:

* receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR) a
* faktor mezenchymálno-epidermálneho prechodu (MET).

Tento liek účinkuje tak, že sa viaže na tieto bielkoviny. To môže pomôcť spomaliť alebo zastaviť rast rakoviny pľúc. Môže to tiež pomôcť zmenšiť veľkosť nádoru.

Rybrevant sa môže podávať v kombinácii s inými liekmi proti rakovine. Je dôležité, aby ste si prečítali aj písomnú informáciu týchto iných liekov. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, obráťte sa na svojho lekára.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Rybrevant**

**Nepoužívajte Rybrevant**

* ak ste alergický na amivantamab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Nepoužívajte tento liek, ak sa vás týka to, čo je uvedené vyššie. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou skôr, ako dostanete tento liek.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Rybrevant, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

* ak ste trpeli zápalom pľúc (ochorenie nazývané „intersticiálna choroba pľúc“ alebo „pneumonitída“).

**Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre (ďalšie informácie nájdete v časti 4):**

* Akýkoľvek vedľajší účinok počas injekčného podania lieku.
* Náhle ťažkosti s dýchaním, kašeľ alebo horúčka, ktoré môžu naznačovať zápal pľúc. Tento stav môže byť život ohrozujúci, preto vás budú zdravotnícki pracovníci sledovať kvôli možným príznakom.
* Pri použití s iným liekom nazývaným lazertinib sa môžu vyskytnúť život ohrozujúce vedľajšie účinky (v dôsledku krvných zrazenín v žilách). Váš lekár vám počas liečby podá ďalšie lieky na prevenciu vzniku krvných zrazenín a bude vás sledovať kvôli prípadným príznakom.
* Kožné problémy. Aby ste znížili riziko kožných problémov, počas užívania tohto lieku sa vyhýbajte slnku, noste ochranný odev, používajte opaľovací krém a pravidelne používajte hydratačné prípravky na pokožku a nechty. Je potrebné, aby ste to naďalej robili ešte 2 mesiace po ukončení liečby. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste začali užívať liek (lieky) na prevenciu kožných problémov, môže vás liečiť liekom (liekmi) alebo vás poslať ku kožnému lekárovi (dermatológovi), ak sa u vás počas liečby objavia kožné reakcie.
* Problémy s očami. Ak máte problémy so zrakom alebo bolesť očí, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Ak používate kontaktné šošovky a máte akékoľvek nové očné príznaky, prestaňte používať kontaktné šošovky a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

**Deti a dospievajúci**

Nedávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Je to preto, lebo nie je známe, či je liek v tejto vekovej skupine bezpečný a účinný.

**Iné lieky a Rybrevant**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

**Antikoncepcia**

* Ak by ste mohli otehotnieť, musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby Rybrevantom a ešte 3 mesiace po jej ukončení.

**Tehotenstvo**

* Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.
* Je možné, že tento liek môže poškodiť nenarodené dieťa. Ak otehotniete počas liečby týmto liekom, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Vy a váš lekár rozhodnete o tom, či je prínos používania lieku väčší ako riziko pre vaše nenarodené dieťa.

**Dojčenie**

Nie je známe, či Rybrevant prechádza do materského mlieka. Predtým, ako začnete používať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom. Vy a váš lekár rozhodnete o tom, či je prínos dojčenia väčší ako riziko pre vaše dieťa.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Ak sa po použití Rybrevantu cítite unavený, ak máte závraty alebo máte podráždené oči alebo máte zhoršené videnie, neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

**Rybrevant obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**Rybrevant obsahuje polysorbát**

Tento liek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v každom ml, čo zodpovedá 6 mg v 10 ml injekčnej liekovke alebo 8,4 mg v 14 ml injekčnej liekovke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

**3. Ako používať Rybrevant**

**Aké množstvo lieku sa podáva**

Váš lekár vám určí správnu dávku Rybrevantu. Dávka tohto lieku bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti na začiatku liečby.

Odporúčaná dávka Rybrevantu je:

* 1 600 mg, ak vážite menej ako 80 kg
* 2 240 mg, ak vážite 80 kg alebo viac.

**Ako sa liek podáva**

Rybrevant vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra vo forme injekcie pod kožu (subkutánna injekcia) počas približne 5 minút. Podáva sa v oblasti žalúdka (brucha), nie na iných miestach tela a nie do oblastí brucha, kde je koža červená, pomliaždená, citlivá, tvrdá alebo kde je tetovanie alebo jazvy.

Ak budete počas injekcie pociťovať bolesť, lekár alebo zdravotná sestra môže podávanie injekcie prerušiť a zvyšok injekcie vám podať do inej časti brucha.

Rybrevant sa podáva takto:

* jedenkrát týždenne počas prvých 4 týždňov
* potom od 5. týždňa jedenkrát za 2 týždne, pokiaľ budete mať z liečby úžitok.

**Lieky podávané počas liečby Rybrevantom**

Pred každou injekciou Rybrevantu dostanete lieky, ktoré pomáhajú znížiť pravdepodobnosť reakcií súvisiacich s podaním. Tie môžu zahŕňať:

* lieky proti alergickej reakcii (antihistaminiká)
* lieky proti zápalu (kortikosteroidy)
* lieky proti horúčke (napríklad paracetamol).

Môžete dostať aj ďalšie lieky na základe prípadných príznakov, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť.

**Ak dostanete viac Rybrevantu, ako máte**

Tento liek vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra. V nepravdepodobnom prípade, že by ste dostali príliš veľa lieku (predávkovanie), váš lekár vás bude kontrolovať, či sa u vás nevyskytnú vedľajšie účinky.

**Ak zabudnete prísť na podanie Rybrevantu**

Je veľmi dôležité, aby ste prišli na všetky dohodnuté termíny. Ak na niektorý termín neprídete, čo najskôr si dohodnite ďalší.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Závažné vedľajšie účinky**

Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete nasledujúce závažné vedľajšie účinky:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

* Prejavy reakcie na injekciu – ako je zimnica, dýchavičnosť, nevoľnosť (nauzea), návaly horúčavy, nepríjemné pocity na hrudníku a horúčka. To sa môže stať najmä pri prvej dávke. Váš lekár vám môže dať iné lieky alebo možno bude potrebné podávanie injekcie zastaviť.
* Kožné problémy – ako je vyrážka (vrátane akné), infikovaná koža okolo nechtov, suchá koža, svrbenie, bolesť a začervenanie. Ak sa problémy s kožou alebo nechtami zhoršia, povedzte to svojmu lekárovi.
* Pri podávaní spolu s iným liekom nazývaným „lazertinib“ sa môže vyskytnúť krvná zrazenina v žilách, najmä v pľúcach alebo nohách. Prejavy môžu zahŕňať prudkú bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, zrýchlené dýchanie, bolesť nôh a opuch rúk alebo nôh.
* Problémy s očami – ako je suché oko, opuchnuté očné viečko a svrbenie očí.

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

* Prejavy zápalu v pľúcach – ako sú náhle ťažkosti s dýchaním, kašeľ alebo horúčka. To môže viesť k trvalému poškodeniu („intersticiálna choroba pľúc“). Ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok, váš lekár bude možno chcieť ukončiť liečbu Rybrevantom.
* Problémy s očami – ako sú problémy so zrakom alebo rast mihalníc.
* Zapálená rohovka (predná časť oka).

V klinických štúdiách s Rybrevantom boli pri samostatnom podávaní infúziou do žily hlásené nasledujúce vedľajšie účinky:

**Ďalšie vedľajšie účinky**

Informujte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

* nízka hladina bielkoviny „albumín“ v krvi
* opuch spôsobený nahromadením tekutiny v tele
* pocit silnej únavy
* vredy v ústach
* nevoľnosť
* vracanie
* zápcha alebo hnačka
* znížená chuť do jedla
* zvýšená hladina pečeňových enzýmov „alanínaminotransferáza“ a „aspartátaminotransferáza“ v krvi
* závrat
* zvýšená hladina enzýmu „alkalická fosfatáza“ v krvi
* svalové bolesti
* horúčka
* nízka hladina vápnika v krvi.

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

* bolesť brucha
* nízka hladina draslíka v krvi
* nízka hladina horčíka v krvi
* hemoroidy.

V klinických štúdiách s Rybrevantom (buď vo forme infúzie do žily alebo injekcie pod kožu) v kombinácii s lazertinibom boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky:

**Ďalšie vedľajšie účinky**

Informujte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

* nízka hladina bielkoviny „albumín“ v krvi
* vredy v ústach
* toxické poškodenie pečene
* opuch spôsobený nahromadením tekutiny v tele
* pocit silnej únavy
* nezvyčajný pocit na koži (napríklad mravčenie alebo pocit, že vám po nej niečo lezie)
* zápcha
* hnačka
* znížená chuť do jedla
* nevoľnosť
* nízka hladina vápnika v krvi
* vracanie
* svalové bolesti
* nízka hladina draslíka v krvi
* svalové kŕče
* závrat
* horúčka
* bolesti brucha

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

* hemoroidy
* podráždenie alebo bolesť v mieste podania injekcie
* nízka hladina horčíka v krvi
* sčervenanie, opuch, odlupovanie alebo citlivosť, najmä na rukách alebo nohách (syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie)
* svrbivá vyrážka (žihľavka)

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Rybrevant**

Rybrevant bude uchovávaný v nemocnici alebo na klinike.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita pri použití pre naplnenú injekčnú striekačku bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a následne 24 hodín pri teplote 15 °C až 30 °C. Z mikrobiologického hľadiska platí, že ak spôsob prípravy dávky nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, sú časy a podmienky uchovávania na zodpovednosti používateľa.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Zdravotnícky pracovník zlikviduje všetky lieky, ktoré sa už nepoužívajú. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Rybrevant** **obsahuje**

* Liečivo je amivantamab. Jeden ml roztoku obsahuje 160 mg amivantamabu. Jedna injekčná liekovka s 10 ml injekčného roztoku obsahuje 1 600 mg amivantamabu. Jedna injekčná liekovka so 14 ml injekčného roztoku obsahuje 2 240 mg amivantamabu.
* Ďalšie zložky sú rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20), dihydrát disodnej soli EDTA, ľadová kyselina octová, L-metionín, polysorbát 80 (E433), trihydrát octanu sodného, sacharóza a voda na injekciu (pozri „Rybrevant obsahuje sodík“ a „Rybrevant obsahuje polysorbát“ v časti 2).

**Ako vyzerá Rybrevant a obsah balenia**

Rybrevant injekčný roztok je bezfarebná až bledožltá tekutina. Tento liek je dostupný v škatuli obsahujúcej 1 sklenenú injekčnú liekovku s 10 ml roztoku alebo 1 sklenenú injekčnú liekovku so 14 ml roztoku.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgicko

**Výrobca**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**.

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu>.

**Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**

Rybrevant subkutánnu formu má podávať zdravotnícky pracovník.

Aby sa predišlo chybám pri podávaní liekov, je dôležité skontrolovať označenie injekčnej liekovky a zabezpečiť, že pacientovi sa podáva príslušná forma (intravenózna alebo subkutánna forma) a dávka. Rybrevant subkutánna forma sa má podávať iba podkožnou injekciou s použitím špecifikovanej dávky. Rybrevant subkutánna forma nie je určený na intravenózne podanie.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie.

Roztok na subkutánnu injekciu pripravte použitím aseptickej techniky nasledovne:

Príprava

* Na základe východiskovej hmotnosti pacienta stanovte potrebnú dávku a potrebnú injekčnú liekovku s Rybrevantom subkutánnou formou.
* Pacienti s hmotnosťou < 80 kg dostávajú 1 600 mg a pacienti s hmotnosťou ≥ 80 kg dostávajú 2 240 mg týždenne od 1. do 4. týždňa a potom každé 2 týždne počnúc 5. týždňom.
* Vyberte príslušnú injekčnú liekovku s Rybrevantom subkutánnou formou z chladničky (2 °C až 8 °C).
* Skontrolujte, či je roztok bezfarebný až svetložltý. Nepoužívajte, ak sú prítomné nepriehľadné častice, ak došlo k zmene farby alebo ak sú v roztoku prítomné iné cudzie častice.
* Rybrevant subkutánnu formu nechajte pri izbovej teplote (15 °C až 30 °C) najmenej počas 15 minút. Rybrevant subkutánnu formu nezahrievajte žiadnym iným spôsobom. Netraste.
* Odoberte požadovaný objem Rybrevantu subkutánnej formy z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky vhodnej veľkosti pomocou prenosovej ihly. Menšie injekčné striekačky si vyžadujú menšiu silu počas prípravy a podávania.
* Rybrevant subkutánna forma je kompatibilný s injekčnými ihlami z nehrdzavejúcej ocele, polypropylénovými a polykarbonátovými injekčnými striekačkami a polyetylénovými, polyuretánovými a polyvinylchloridovými subkutánnymi infúznymi súpravami. Na prepláchnutie infúznej súpravy sa v prípade potreby môže použiť aj roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
* Prenosovú ihlu vymeňte za príslušnú pomôcku na prepravu alebo podanie. Na zabezpečenie jednoduchého podávania sa odporúča použiť ihlu veľkosti 21 G až 23 G alebo infúznu súpravu.

Uchovávanie pripravenej injekčnej striekačky

Pripravená injekčná striekačka sa má podať okamžite. Ak nie je možné okamžité podanie, pripravenú injekčnú striekačku uchovávajte v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C maximálne 24 hodín a následne pri izbovej teplote 15 °C až 30 °C maximálne 24 hodín. Pripravená injekčná striekačka sa má zlikvidovať, ak sa uchováva dlhšie ako 24 hodín v chladničke alebo dlhšie ako 24 hodín pri izbovej teplote. Ak sa uchováva v chladničke, pred podaním nechajte roztok dosiahnuť izbovú teplotu.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Likvidácia

Tento liek je určený len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.