

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybrevant 350 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 50 mg амивантамаб (amivantamab).
Един флакон 7 ml съдържа 350 mg амивантамаб.

Амивантамаб е изцяло човешко биспецифично антитяло на базата на имуноглобулин G1 (IgG1), насочено срещу рецепторите за епидермалния растежен фактор (EGF) и рецепторите за мезенхимно-епителен преход (mesenchymal-epidermal transition, MET), произведено в клетъчна линия от бозайник (яйчник на китайски хамстер [CHO]) при използване на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор
Разтворът е безцветен до бледожълт с рН 5,7 и осмолалитет приблизително 310 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rybrevant е показан:

- в комбинация с карбоплатин и пеметрексед за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на рецептора за епидермалния растежен фактор (EGFR).
- като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR след неуспех на терапия на базата на платина.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Rybrevant трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Rybrevant трябва да се прилага от медицински специалист при подходящи медицински условия за овладяване на реакции, свързани с инфузията (infusion-related reactions, IRRs), в случай че настъпят такива.

Преди започване на терапия с Rybrevant трябва да се установи положителен мутационен статус относно инсерции в екзон 20 на EGFR в проби от туморна тъкан или плазма, като се използва валидиран метод на изследване. Ако не бъде открита мутация в плазмена проба, трябва да се изследва туморна тъкан, ако е налична в достатъчно количество и качество, тъй като при използването на плазмен тест е възможно да се получат фалшиво отрицателни резултати (вж. точка 5.1).

Дозировка

Трябва да се прилагат премедикации за намаляване на риска от IRRs при лечение с Rybrevant (вж. по-долу „Промяна на дозата“ и „Препоръчителни съпътстващи лекарствени продукти“).

На всеки 3 седмици

Препоръчителните дози Rybrevant, когато се използва в комбинация с карбоплатин и пеметрексед, са дадени в Таблица 1 (вж. по-долу „Скорост на инфузията“ и Таблица 5).

Таблица 1: Препоръчителна доза Rybrevant на всеки 3 седмици

Телесно тегло на изходно ниво ^a	Доза Rybrevant	Схема на приложение	Брой флакони
Под 80 kg	1 400 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 <ul style="list-style-type: none">Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	4
	1 750 mg	На всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7	5
Над или равно на 80 kg	1 750 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 <ul style="list-style-type: none">Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	5
	2 100 mg	На всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7	6

^a Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло.

Когато се използва в комбинация с карбоплатин и пеметрексед, Rybrevant трябва да се прилага след карбоплатин и пеметрексед в следната последователност: пеметрексед, карбоплатин и след това Rybrevant. Вижте точка 5.1 и кратката характеристика на карбоплатин и пеметрексед за указания за приложение.

На всеки 2 седмици

Препоръчителните дози за монотерапия с Rybrevant са дадени в Таблица 2 (вж. по-долу „Скорост на инфузията“ и Таблица 6).

Таблица 2: Препоръчителна доза Rybrevant на всеки 2 седмици

Телесно тегло на изходно ниво ^a	Доза Rybrevant	Схема на приложение	Брой флакони
Под 80 kg	1 050 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 <ul style="list-style-type: none">Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	3
		На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5	
Над или равно на 80 kg	1 400 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 <ul style="list-style-type: none">Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	4
		На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5	

^a Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло.

Продължителност на лечението

Препоръчва се пациентите да се лекуват с Rybrevant до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пропусната доза

Ако се пропусне планирана доза, тя трябва да се приложи възможно най-скоро и схемата на приложение трябва да се коригира съответно, за да се поддържа интервалът на лечение.

Промяна на дозата

Приложението трябва да се прекъсне при нежелани реакции степен 3 или 4 до отзвучаване на нежеланата реакция до \leq степен 1 или до изходното ниво. Ако прекъсването е 7 дни или по-малко, подновете лечението с настоящата доза. Ако прекъсването е по-продължително от 7 дни, се препоръчва подновяване на лечението с намалена доза, както е представено в Таблица 3. Вижте също и конкретните промени на дозата за определени нежелани реакции под Таблица 3.

Таблица 3: Препоръчителни изменения на дозата при нежелани реакции

Доза*	Доза след 1-во прекъсване поради нежелана реакция	Доза след 2-ро прекъсване поради нежелана реакция	Доза след 3-то прекъсване поради нежелана реакция
1 050 mg	700 mg	350 mg	Преустановете 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	

* Доза, при която е възникнала нежеланата реакция

Реакции, свързани с инфузията

Инфузията трябва да се прекрати при първи признаци на IRRs. Допълнително трябва да се приложат поддържащи лекарствени продукти (напр. допълнително глюкокортикоиди, антихистамин, антипиретици и антиеметици) според клиничните показания (вж. точка 4.4).

- Степен 1-3 (леки-тежки): След отзвучаване на симптомите подновете инфузията с 50% от предишната скорост. Ако няма други симптоми, скоростта може да се увеличи на препоръчителната скорост на инфузия (вж. Таблицы 5 и 6). При следващата доза трябва да се приложат съпътстващи лекарствени продукти (включително дексаметазон (20 mg) или еквивалент) (вж. Таблица 4).
- Повторна поява на реакции степен 3 или степен 4 (животозастрашаващи): Окончателно преустановете лечението с Rybrevant.

Реакции на кожата и ноктите

Ако пациентът получи реакция на кожата или ноктите степен 1-2, трябва да се започнат поддържащи грижи. Ако липсва подобрение след 2 седмици, трябва да се обмисли намаляване на дозата при персистиращ обрив степен 2 (вж. Таблица 3). Ако пациентът получи реакция на кожата или ноктите степен 3, трябва да се започнат поддържащи грижи и да се обмисли прекъсване на Rybrevant до подобрение на нежеланата реакция. След възстановяване на реакцията на кожата или ноктите до \leq степен 2 приложението на Rybrevant трябва да се поднови с намалена доза. Ако пациентът получи реакции на кожата степен 4, окончателно преустановете лечението с Rybrevant (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

Лечението с Rybrevant трябва временно да се спре при съмнение за интерстициална белодробна болест (ИББ) или ИББ-подобни нежелани реакции (пневмонит). Ако се потвърди, че пациентът има ИББ или ИББ-подобни нежелани реакции, (напр. пневмонит), окончателно преустановете лечението с Rybrevant (вж. точка 4.4).

Препоръчителни съпътстващи лекарствени продукти

Преди инфузията (Седмица 1, Дни 1 и 2) трябва да се приложат антихистамини, антипиретици и глюкокортикоиди за намаляване на риска от IRRs (вж. Таблица 4). При последващите дози трябва да се прилагат антихистамини и антипиретици. Приемът на глюкокортикоиди също трябва да се възобнови след продължително прекъсване на дозата. Антиеметици трябва да се прилагат при нужда.

Таблица 4: Схема на приложение на премедикация

Премедикация	Доза	Път на приложение	Препоръчителен интервал от време преди приложение на Rybrevant
Антихистамин*	Дифенхидрамин (25 до 50 mg) или еквивалент	Интравенозно	15 до 30 минути
		Перорално	30 до 60 минути
Антипиретик*	Парацетамол/ацетаминофен (650 до 1 000 mg)	Интравенозно	15 до 30 минути
		Перорално	30 до 60 минути
Глюкокортикоид‡	Дексаметазон (20 mg) или еквивалент	Интравенозно	45 до 60 минути
Глюкокортикоид ⁺	Дексаметазон (10 mg) или еквивалент	Интравенозно	45 до 60 минути

* Необходим при всички дози.

‡ Необходим при началната доза (Седмица 1, Дни 1) или при следващата по ред доза в случай на IRR.

⁺ Необходим при втората доза (Седмица 1, Ден 2); незадължително при последващите дози.

Специални популации

Педиатрични популация

Няма съответна употреба на амивантамаб при педиатричната популация за лечение на недребноклетъчен рак на белите дробове.

Старческа възраст

Не са необходими корекции на дозата (вж. точка 4.8, точка 5.1 и точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания на амивантамаб при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на популационни фармакокинетични (ФК) анализи не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Необходимо е повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, тъй като амивантамаб не е проучван при тази популация пациенти (вж. точка 5.2). Ако се започне лечение, пациентите трябва да се наблюдават за нежелани реакции с промяна на дозите според препоръките по-горе.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания на амивантамаб при пациенти с чернодробно увреждане. Въз основа на популационни ФК анализи не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане, тъй като амивантамаб не е проучван при тази популация пациенти (вж. точка 5.2). Ако се започне лечение, пациентите трябва да се наблюдават за нежелани реакции с промяна на дозата според препоръките по-горе.

Начин на приложение

Rybrevant е за интравенозно приложение. Той се прилага като интравенозна инфузия след разреждане със стерилен 5% разтвор на глюкоза или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Rybrevant трябва да се прилага с вграден филтър.

За указания за разреждане на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Скорост на инфузията

След разреждане инфузията трябва да се прилага интравенозно със скорост, представена в Таблица 5 или 6 по-долу. Поради честотата на IRRs при първата доза, амивантамаб трябва да се влива през периферна вена в Седмица 1 и Седмица 2. Инфузия чрез централен достъп може да се прилага през следващите седмици, когато рискът от IRRs е по-нисък (вж. точка 6.6).

Препоръчва се първата доза да се приготви възможно най-скоро преди приложението, за да се увеличи максимално вероятността от завършване на инфузията в случай на IRRs.

Таблица 5: Скорост на инфузията при приложение на Rybrevant на всеки 3 седмици

Телесно тегло под 80 kg			
Седмица	Доза (на сак от 250 ml)	Начална скорост на инфузията	Последваща скорост на инфузията [†]
Седмица 1 (инфузия с разделена доза)			
Седмица 1 Ден 1	350 mg	50 ml/hr	75 ml/hr
Седмица 1 Ден 2	1 050 mg	33 ml/hr	50 ml/hr
Седмица 2	1 400 mg	65 ml/hr	
Седмица 3	1 400 mg	85 ml/hr	
Седмица 4	1 400 mg	125 ml/hr	
Следващи седмици*	1 750 mg	125 ml/hr	
Телесно тегло над или равно на 80 kg			
Седмица	Доза (на сак от 250 ml)	Начална скорост на инфузията	Последваща скорост на инфузията [†]
Седмица 1 (инфузия с разделена доза)			
Седмица 1 Ден 1	350 mg	50 ml/hr	75 ml/hr
Седмица 1 Ден 2	1 400 mg	25 ml/hr	50 ml/hr
Седмица 2	1 750 mg	65 ml/hr	
Седмица 3	1 750 mg	85 ml/hr	
Седмица 4	1 750 mg	125 ml/hr	
Следващи седмици*	2 100 mg	125 ml/hr	

* Като се започне в Седмица 7, дозата на пациентите се прилага на всеки 3 седмици.

† При липса на реакции, свързани с инфузията, след 2 часа увеличете началната скорост до последващата скорост на инфузията.

Таблица 6: Скорост на инфузията при приложение на Rybrevant на всеки 2 седмици

Телесно тегло под 80 kg			
Седмица	Доза (на сак от 250 ml)	Начална скорост на инфузията	Последваща скорост на инфузията [†]
Седмица 1 (инфузия с разделена доза)			
Седмица 1 Ден 1	350 mg	50 ml/hr	75 ml/hr
Седмица 1 Ден 2	700 mg	50 ml/hr	75 ml/hr
Седмица 2	1 050 mg	85 ml/hr	
Следващи седмици*	1 050 mg	125 ml/hr	
Телесно тегло над или равно на 80 kg			
Седмица	Доза (на сак от 250 ml)	Начална скорост на инфузията	Последваща скорост на инфузията [†]
Седмица 1 (инфузия с разделена доза)			
Седмица 1 Ден 1	350 mg	50 ml/hr	75 ml/hr
Седмица 1 Ден 2	1 050 mg	35 ml/hr	50 ml/hr

Седмица 2	1 400 mg	65 ml/hr
Седмица 3	1 400 mg	85 ml/hr
Следващи седмици*	1 400 mg	125 ml/hr

* След Седмица 5 дозата на пациентите се прилага на всеки 2 седмици.

‡ При липса на IRRs след 2 часа увеличете началната скорост до последващата скорост на инфузията

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, често възникват при пациенти, лекувани с амивантамаб (вж. точка 4.8).

Преди началната инфузия (Седмица 1) трябва да се приложат антихистамини, антипиретици и глюкокортикоиди за намаляване на риска от IRRs. При последващите дози трябва да се прилагат антихистамини и антипиретици. Дозата за началната инфузия трябва да се прилага разделена на две части в Седмица 1, Ден 1 и 2.

Пациентите трябва да се лекуват при подходящи медицински условия за лечение на IRRs. Инфузиите трябва да се прекъснат при първия признак на IRRs независимо от тежестта, а след инфузията трябва да се приложат лекарствени продукти, както е клинично показано. След отзвучаване на симптомите инфузията трябва да се поднови с 50% от предишната скорост. При повторни IRRs степен 3 или степен 4 лечението с Rybrevant трябва окончателно да се преустанови (вж. точка 4.2).

Интерстициална белодробна болест

Интерстициална белодробна болест (ИББ) или ИББ-подобни нежелани реакции (напр. пневмонит) се съобщават при пациенти, лекувани с амивантамаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за симптоми, показателни за ИББ/пневмонит (напр. диспнея, кашлица, повишена температура). При развитие на симптоми лечението с Rybrevant трябва да се прекъсне докато бъдат изследвани. При съмнение за ИББ или ИББ-подобни нежелани реакции трябва да се извърши оценка и при нужда трябва да се започне подходящо лечение. Rybrevant трябва да се преустанови окончателно при пациенти с потвърдени ИББ или ИББ-подобни нежелани реакции (вж. точка 4.2).

Реакции на кожата и ноктите

Обрив (включително акнеiformен дерматит), сърбеж и суха кожа се наблюдават при пациенти, лекувани с амивантамаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се инструктират да ограничат излагането на слънце по време на и в продължение на 2 месеца след терапия с Rybrevant. Препоръчва се носенето на защитно облекло и употреба на широкоспектърно UVA/UVB слънцезащитно средство. За сухите участъци на кожата се препоръчва омокотяващ крем без алкохол. Ако се появят кожни реакции, трябва да се прилагат локални кортикостероиди и локални и/или перорални антибиотици. При събития степен 3 или степен 2, които се понасят тежко, трябва да се прилагат също и системни антибиотици и перорални стероиди. Пациентите с тежък обрив с атипичен вид или разпространение или при липса на подобрение в рамките на 2 седмици трябва да се насочат незабавно към дерматолог. Дозата на Rybrevant трябва да се намали, приложението да се прекъсне или да се преустанови окончателно в зависимост от тежестта (вж. точка 4.2).

Съобщава се за токсична епидермална некролиза (TEN). Лечението с този лекарствен продукт трябва да се преустанови, ако се потвърди TEN.

Нарушения на очите

Нарушения на очите, включително кератит, са наблюдавани при пациенти, лекувани с амивантамаб (вж. точка 4.8). Пациентите с влошаване на очните симптоми трябва незабавно да се насочат към офталмолог, като те трябва да преустановят употребата на контактни лещи до оценка на симптомите. За промяна на дозата при нарушения на очите степен 3 или 4 вижте точка 4.2.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Този лекарствен продукт може да се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор. Това трябва да се вземе предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий (вж. точка 6.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия. Като IgG1 моноклонално анти тяло е малко вероятно бъбречната екскреция и метаболизмът, медиран от чернодробните ензими да бъдат основни пътища на елиминиране на интактния амивантамаб. Поради това не се очаква вариациите в лекарство-метаболизиращите ензими да повлияят елиминирането на амивантамаб. Поради високия афинитет към уникален епитоп на EGFR и MET не се очаква амивантамаб да влияе на лекарство-метаболизиращите ензими.

Ваксини

Липсват клинични данни за ефикасността и безопасността на ваксинациите при пациенти, приемащи амивантамаб. Избягвайте приложението на живи или живи-атенюирани ваксини при пациенти, приемащи амивантамаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и в продължение на 3 месеца след спиране на лечението с амивантамаб.

Бременност

Липсват данни при хора за оценка на риска от употребата на амивантамаб по време на бременност. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни за получаване на информация относно риска, свързан с лекарството. Приложението на вещества, инхибиращи EGFR и MET, при бременни животни води до повишена честота на нарушение на ембриофетално развитие, ембрионална смъртност и аборт. Поради това, въз основа на механизма му на действие и находките при модели при животни, амивантамаб би могъл да причини фетално увреждане, когато се прилага на бременна жена. Амивантамаб не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не се счита, че ползата от лечението на жената надхвърля потенциалните рискове за плода. Ако пациентка забременее, докато получава този лекарствен продукт, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали амивантамаб се екскретира в кърмата. Известно е, че човешки IgG се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането, като скоро след това концентрациите намаляват. Не може да се изключи риск за кърмачето по време на този кратък период непосредствено след раждането, въпреки че вероятно IgG се разграждат в стомашно-чревния тракт и не се абсорбират. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с амивантамаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни относно ефекта на амивантамаб върху фертилитета при хора. Ефектите върху мъжкия и женския фертилитет не са оценявани при проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Rybrevant може да повлияе в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Моля, вижте точка 4.8 (напр. замаяност, умора, зрително нарушение). Ако пациентите получат симптоми, свързани с лечението, включително нежелани реакции, свързани със зрението, които повлияват способността им да се концентрират и да реагират, препоръчва се те да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на ефекта.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В набора от данни за амивантамаб като монотерапия (N=380) най-честите нежелани реакции от всички степени са обрив (76%), реакции, свързани с инфузията (67%), токсичност на ноктите (47%), хипоалбуминемия (31%), оток (26%), умора (26%), стоматит (24%), гадене (23%) и запек (23%). Сериозните нежелани реакции включват ИББ (1,3%), IRRs (1,1%) и обрив (1,1%). Три процента от пациентите преустановяват приложението на Rybrevant поради нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението, са IRRs (1,1%), ИББ (0,5%) и токсичност на ноктите (0,5%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 7 са обобщени нежеланите лекарствени реакции, които възникват при пациентите, получаващи амивантамаб като монотерапия.

Данните отразяват експозицията на амивантамаб при 380 пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белите дробове след неуспех на химиотерапия на базата на платина. Пациентите получават амивантамаб 1 050 mg (при пациенти < 80 kg) или 1 400 mg (при пациенти ≥ 80 kg). Медианата на експозиция на амивантамаб е 4,1 месеца (диапазон: 0,0 до 39,7 месеца).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу по категория по честота. Категориите по честота са определени както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 6: Нежелани реакции при пациенти, получаващи амивантамаб като монотерапия

Системо-органен клас Нежелана реакция	Категория по честота	Всички степени (%)	Степен 3-4 (%)
Нарушения на метаболизма и храненето			
Хипоалбуминемия* (вж. точка 5.1)	Много чести	31	2 [†]
Намален апетит		16	0,5 [†]
Хипокалциемия		10	0,3 [†]
Хипокалиемия	Чести	9	2
Хипомагниемия		8	0
Нарушения на нервната система			
замаяност*	Много чести	13	0,3 [†]

Нарушения на очите			
Зрително нарушение*	Чести	3	0
Растеж на миглите*		1	0
Други нарушения на очите*		6	0
Кератит	Нечести	0,5	0
Увеит		0,3	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Интерстициална белодробна болест*	Чести	3	0,5 [†]
Стомашно-чревни нарушения			
Диария	Много чести	11	2 [†]
Стоматит*		24	0,5 [†]
Гадене		23	0,5 [†]
Запек		23	0
Повръщане		12	0,5 [†]
Коремна болка*	Чести	9	0,8 [†]
Хемороиди		3,7	0
Хепатобилиарни нарушения			
Повишена аланин аминотрансфераза	Много чести	15	2
Повишена аспартат аминотрансфераза		13	1
Повишена алкална фосфатаза в кръвта		12	0,5 [†]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Обрив*	Много чести	76	3 [†]
Токсичност за ноктите*		47	2 [†]
Суха кожа*		19	0
Сърбеж		18	0
Токсична епидермална некролиза	Нечести	0,3	0,3 [†]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Миалгия	Много чести	11	0,3 [†]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Оток*	Много чести	26	0,8 [†]
Умора*		26	0,8 [†]
Пирексия		11	0
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Реакция, свързана с инфузията	Много чести	67	2

* Групиран термин

† Само събития степен 3

Резюме на профила на безопасност

В набора от данни за амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед (N=151) най-честите нежелани реакции от всички степени са обрив (90%), токсичност за ноктите (62%), стоматит (43%), реакции, свързани с инфузията (42%), хипоалбуминемия (41%), оток (40%), запек (40%), гадене (36%), намален апетит (36%), умора (34%), повишена аланин аминотрансфераза (33%), повишена аспартат аминотрансфераза (31%), диария (21%), повръщане (21%) и хипокалиемия (21%). Сериозните нежелани реакции включват обрив (4,6%), ИББ (2,6%), хипокалиемия (2,0%) и повръщане (2,0%). Пет процента от пациентите са прекратили приема на Rybrevant поради нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението, са ИББ (2,6%), обрив (2,0%), токсичност за ноктите (2,0%) и IRR (0,7%).

В таблица 8 са обобщава нежеланите лекарствени реакции, настъпили при пациенти, получаващи амивантамаб в комбинация с химиотерапия.

Данните отразяват експозицията на амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед при 151 пациенти с локално напреднал или метастатичен недребно клетъчен рак на белите дробове. Пациентите са получавали амивантамаб 1 400 mg (за пациенти < 80 kg) или 1 750 mg (за пациенти ≥ 80 kg) седмично в продължение на 4 седмици. От седмица 7 нататък, пациентите

са получавали амивантамаб 1 750 mg (за пациенти < 80 kg) или 2 100 mg (за пациенти ≥ 80 kg) на всеки 3 седмици. Средната експозиция на амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед е 9,7 месеца (диапазон: 0,0 до 26,9 месеца).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания, са изброени по-долу по категория по честотата. Категориите по честота се определят както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); и с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 8: Нежелани реакции при пациенти, получаващи амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед

Системо-органен клас Нежелана реакция	Категория по честота	Всички степени (%)	Степен 3-4 (%)
Нарушения на метаболизма и храненето			
Хипоалбуминемия*	Много чести	41	4.0
Намален апетит		36	2.6
Хипокалиемия		21	8.6
Хипомагниемия		15	2.0
Хипокалциемия		13	1.3
Нарушения на нервната система			
Замаяност*	Чести	9.9	0
Съдови нарушения			
Венозна тромбоемболия*	Много чести	16	3.3
Нарушения на очите			
Други нарушения на очите*	Чести	7.3	0
Зрително нарушение*		1.3	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Интерстициална белодробна болест*	Чести	2.6	2.6
Стомашно-чревни нарушения			
Стоматит*	Много чести	43	4.0
Запек		40	0
Гадене		36	0.7
Повръщане		21	3.3
Диария		21	3.3
Хемороиди		12	1.3
Коремна болка*		11	0.7
Хепатобилиарни нарушения			
Повишена аланин аминотрансфераза	Много чести	33	4.0
Повишена аспартат аминотрансфераза		31	0.7
Повишена алкална фосфатаза в кръвта		13	0.7
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Обрив*	Много чести	90	19
Токсичност за ноктите*		62	6.6
Суха кожа*		17	0
Сърбеж	Чести	6.6	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Миалгия	Чести	5.3	1.3
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Оток*	Много чести	40	1.3
Умора*		34	6.0
Пирексия		16	0

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Реакция, свързана с инфузията	Много чести	42	1.3

* Групирани термини

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

При пациенти, лекувани с монотерапия с амивантамаб, реакции, свързани с инфузията, възникват при 67% от пациентите. Деветдесет и осем процента от IRRs са степен 1-2. Деветдесет и девет процента от IRRs възникват при първата инфузия с медиана на времето до поява 60 минути, като повечето настъпват в рамките на 2 часа от началото на инфузията. Най-честите признаци и симптоми включват студени тръпки, диспнея, гадене, зачервяване на кожата, дискомфорт в гърдите и повръщане (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани с амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед, реакции, свързани с инфузията, възникват при 42% от пациентите. Над 98% от IRRs са степен 1-2. По-голяма част от IRRs възникват при първата инфузия с медиана на времето до поява 60 минути (диапазон 0-7 часа), като повечето настъпват в рамките на 2 часа от началото на инфузията. Понякога IRR може да възникне при повторно започване на амивантамаб след продължително прекъсване на приложението за повече от 6 седмици.

Интерстициална белодробна болест

Интерстициална белодробна болест или ИББ-подобни нежелани реакции се съобщават при употребата на амивантамаб, както на други инхибитори на EGFR. Интерстициална белодробна болест или пневмонит се съобщават при 2,6% от пациентите, лекувани амивантамаб като монотерапия, и при 2,6% от пациентите, лекувани с амивантамаб в комбинация с карбоплатин и пеметрексед. Пациенти с анамнеза за ИББ, лекарство-индуцирана ИББ, радиационен пневмонит, който налага лечение със стероиди, или данни за клинично активна ИББ са изключвани от клиничното проучване (вж. точка 4.4).

Реакции на кожата и ноктите

Обрив (включително акнеиформен дерматит), сърбеж и суха кожа възникват при 86% от пациентите, лекувани с амивантамаб като монотерапия или в комбинация с карбоплатин и пеметрексед. Повечето случаи са степен 1 или 2, като събития с обрив степен 3 възникват при 8% от пациентите. Обрив, водещ до преустановяване на амивантамаб, възниква при 0,9% от пациентите. Обрив обикновено се развива в рамките на първите 4 седмици от терапията с медиана на времето до поява 14 дни. При пациенти, лекувани с амивантамаб, възниква токсичност на ноктите. Повечето събития са степен 1 или 2, като токсичност на ноктите степен 3 настъпва при 3,2% от пациентите (вж. точка 4.4).

Нарушения на очите

Нарушения на очите, включително кератит (0,4%), възникват при 9% от пациентите, лекувани с амивантамаб като монотерапия или в комбинация с карбоплатин и пеметрексед. Други съобщавани нежелани реакции включват растеж на миглите, зрително нарушение и други нарушения на очите. Всички събития са степен 1-2 (вж. точка 4.4).

Други специални популации

Старческа възраст

Има ограничени клинични данни за амивантамаб при пациенти на възраст 75 или повече години (вж. точка 5.1). Като цяло не се наблюдават разлики в безопасността между пациентите на възраст ≥ 65 години и пациентите < 65 години.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. В клинични проучвания при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД, лекувани с амивантамаб, 3 от 663 (0,5 %) участника, лекувани с Rybrevant и подходящи за оценка за

наличие на антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA), са положителни за възникнали при лечението анти-амивантамаб антитела. Липсват данни за промени във фармакокинетиката, ефикасността или профила на безопасност поради анти-амивантамаб антитела.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Максималната поносима доза не е определена в клинично проучване, в което пациентите са получавали до 2 100 mg, приложени интравенозно. Няма известен специфичен антидот при предозиране на амивантамаб. В случай на предозиране лечението с Rybrevant трябва да се спре, пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани събития и незабавно да се започнат подходящи общи поддържащи мерки до намаляване или отзвучаване на клиничната токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Моноклонални антитела и антитяло-лекарствени конюгати, АТС код: L01FX18

Механизъм на действие

Амивантамаб е изцяло човешко IgG1-базирано EGFR-MET биспецифично антитяло с ниско съдържание на фукоза, с активност за насочване на имунните клетки да таргетира тумори с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR. Амивантамаб се свързва с екстрацелуларните домейни на EGFR и MET.

Амивантамаб прекъсва сигнализиращите функции на EGFR и MET чрез блокиране на свързването на лиганда и чрез увеличаване на разграждането на EGFR и MET, като по този начин предотвратява нарастването на тумора и прогресията. Наличието на EGFR и MET на повърхността на туморните клетки също дава възможност за таргетирането на тези клетки за разрушаване от имунните ефекторни клетки, като напр. естествените клетки-убийци и макрофагите, съответно чрез механизмите на антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC) и трогоцитоза.

Фармакодинамични ефекти

Албумин

Амивантамаб намалява серумната концентрация на албумина, фармакодинамичен ефект на инхибирането на MET, обикновено през първите 8 седмици (вж. точка 4.8); след това, концентрацията на албумина се стабилизира през останалата част от лечението с амивантамаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Нелекуван преди това недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с инсерционни мутации в екзон 20 (PAPILLON)

PAPILLON е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване фаза 3, сравняващо лечението с Rybrevant в комбинация с карбоплатин и пеметрексед със самостоятелно приложена химиотерапия (карбоплатин и пеметрексед) при пациенти с нелекуван преди това, локално авансирал или метастатичен НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR. Локално са изследвани проби от туморна тъкан (92,2%) и/или плазма (7,8%) от всички 308 пациента, за да се определи статусът на инсерционната мутация в екзон 20 на EGFR, като при 55,5% от пациентите е използвано секвениране от следващо поколение (NGS) и/или полимеразна верижна реакция (PCR) при 44,5% от пациентите. Извършено е и централно изследване с помощта на тъканен тест AmoyDx® LC10, таргетен тест Thermo Fisher Oncome Dx и плазмен тест Guardant 360® CDx.

Пациентите с мозъчни метастази по време на скрининга са били подходящи за участие само след като са били дефинитивно лекувани, клинично стабилни, асимптоматични и са спрели лечението с кортикостероиди за най-малко 2 седмици преди рандомизацията.

Rybrevant се прилага интравенозно при доза 1 400 mg (при пациенти с тегло < 80 kg) или 1 750 mg (при пациенти с тегло ≥ 80 kg) веднъж седмично в продължение на 4 седмици, след което на всеки 3 седмици при доза 1 750 mg (при пациенти с тегло < 80 kg) или 2 100 mg (при пациенти с тегло ≥ 80 kg), като се започва в Седмица 7, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Карбоплатин се прилага интравенозно при площ под кривата концентрация-време 5 mg/ml на минута (AUC 5) веднъж на всеки 3 седмици, в продължение на до 12 седмици. Пеметрексед се прилага интравенозно при доза 500 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Рандомизацията е стратифицирана според функционалния статус по ECOG (0 или 1) и предходни мозъчни метастази (да или не). На пациентите, рандомизирани в рамото с карбоплатин и пеметрексед, при които е потвърдена прогресия на заболяването, е разрешено да преминат към монотерапия с Rybrevant.

Общо 308 пациенти са рандомизирани (1:1) да приемат Rybrevant в комбинация с карбоплатин и пеметрексед (N=153) или карбоплатин и пеметрексед (N=155). Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 27 до 92 години), като 39% от участниците са на възраст ≥ 65 години; 58% са жени; 61% са от монголоидната, а 36% – от европейдната раса. Изходният функционален статус по Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) е 0 (35%) или 1 (64%); 58% никога не са били пушачи; 23% имат анамнеза за мозъчни метастази, а 84% имат рак в IV стадий при първоначалната диагноза.

Първичната крайна точка за PAPILLON е преживяемостта без прогресия (progression-free survival, PFS), както е оценено чрез BICR. Медиана на проследяване е 14,9 месеца (диапазон: 0,3 до 27,0).

Резултатите от оценката за ефикасност са обобщени в Таблица 9

Таблица 9: Резултати от оценката за ефикасност в PAPILLON

	Rybrevant + карбоплатин+ пеметрексед (N=153)	карбоплатин+ пеметрексед (N=155)
Преживяемост без прогресия (PFS)^a		
Брой събития	84 (55%)	132 (85%)
Медиана, месеци (95% CI)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (95% CI); p-стойност	0,395 (0,29; 0,52); p<0,0001	
Процент на обективен отговор^{a, b}		
ORR, % (95% CI)	73% (65%, 80%)	47% (39%, 56%)
Съотношение на шансовете (95% CI); p-стойност	3,0 (1,8; 4,8); p<0,0001	

Пълен отговор	3,9%	0,7%
Частичен отговор	69%	47%
Обща преживяемост (OS)^c		
Брой събития	40	52
Медиана на OS, месеци (95% CI)	NE (28,3; NE)	28,6 (24,4; NE)
HR (95% CI); p-стойност	0,756 (0,50; 1,14); p=0,1825	

CI = доверителен интервал

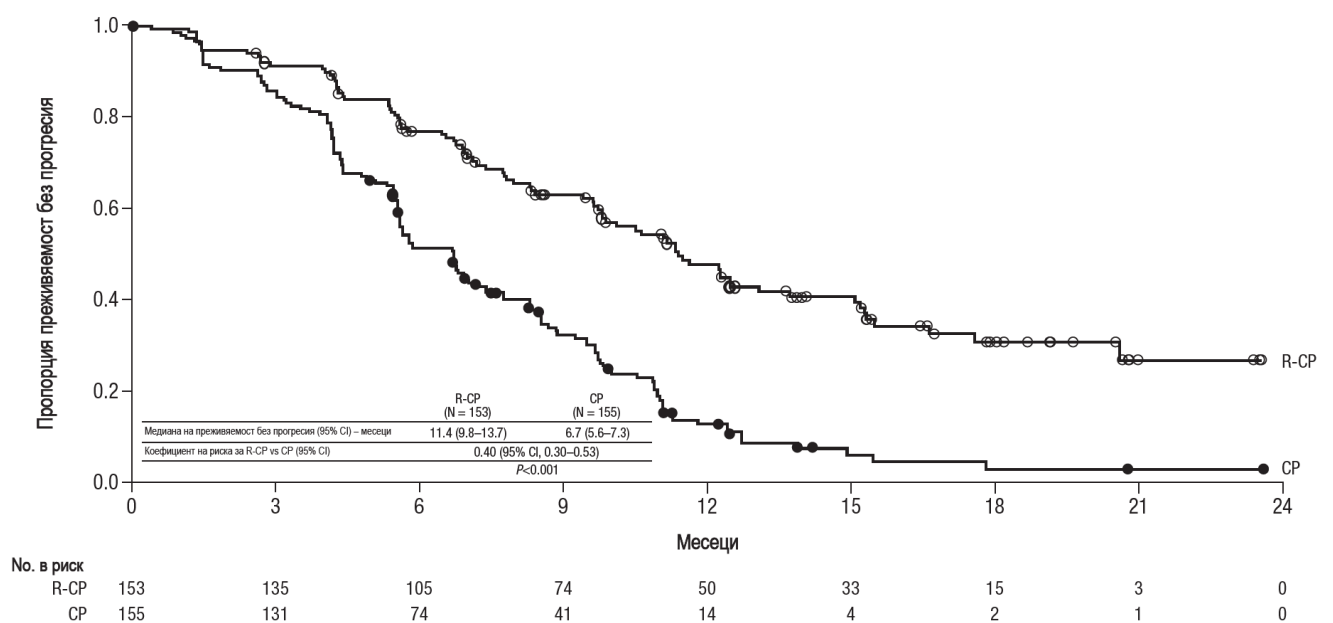
NE = не подлежи на оценка

^a Заслепен независим централен преглед според RECIST v1.1

^b Въз основа на изчисление по Kaplan-Meier.

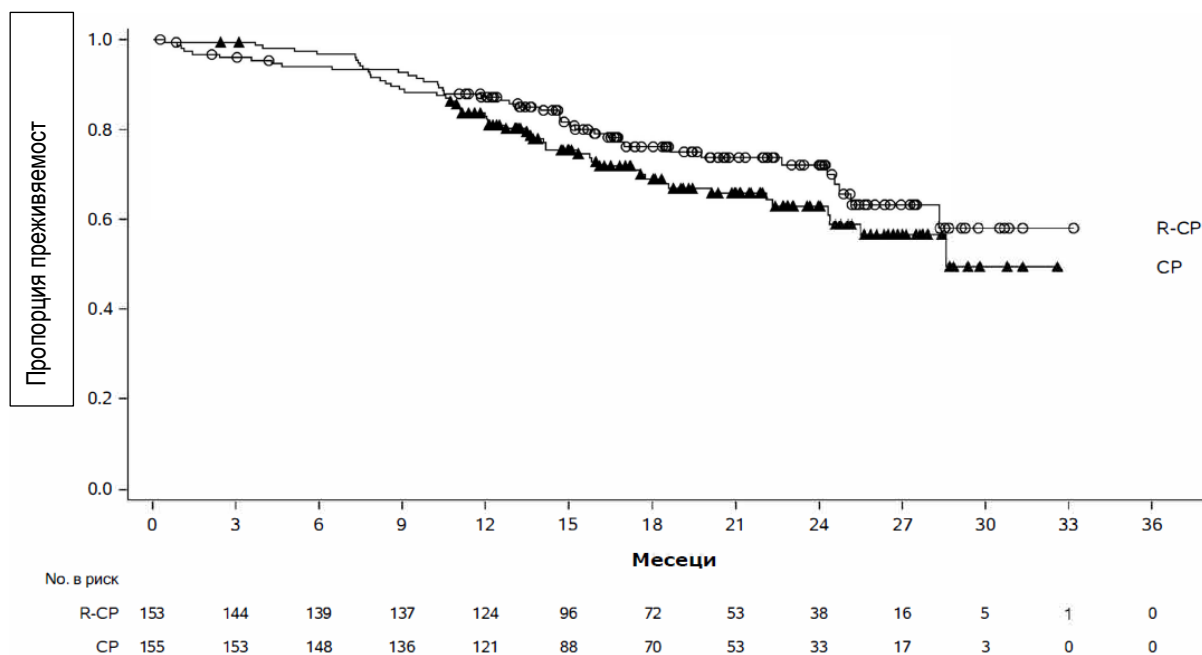
^c Въз основа на резултатите за актуализираната OS с медиана на проследяване 20,9 месеца. Анализът на OS не е коригиран за потенциално смущаващи ефекти от кръстосването (78 [50,3%] пациенти от рамото с карбоплатин + пеметрексед, които впоследствие са преминали на монотерапия с Rybrevant).

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за PFS при нелекувани преди това пациенти с НДРБД, оценени чрез BICR



Ползата по отношение на PFS при лечение с Rybrevant в комбинация с карбоплатин и пеметрексед в сравнение с карбоплатин и пеметрексед си съответства при всички предварително определени подгрупи според наличието на мозъчни метастази при включване в проучването (да или не), възраст (< 65 или ≥ 65), пол (мъж или жена), раса (монголоидна или европеидна), тегло (< 80 kg или ≥ 80 kg), функционален статус по ECOG (0 или 1) и анамнеза за тютюнопушене (да или не).

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за OS при нелекувани преди това пациенти с НДРБД, оценени чрез BICR



Лекуван преди това недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с инсерционни мутации в екзон 20 (CHRYSALIS)

CHRYSALIS е многоцентрово, открито проучване с множество кохорти, проведено за оценка на безопасността и ефикасността на Rybrevant при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД. Ефикасността е оценена при 114 пациента с локално авансирал или метастатичен НДРБД с инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR, чието заболяване е прогресирало по време на или след химиотерапия на базата на платина, и които имат медиана на проследяване 12,5 месеца. Проби от туморна тъкан (93%) и/или плазма (10%) за всички пациенти са тествани локално за определяне на статуса по отношение на мутация с инсерция в Екзон 20 на EGFR, като се използва секвениране от следващо поколение (next generation sequencing, NGS) при 46% от пациентите или полимеразна верижна реакция (polymerase chain reaction, PCR) при 41% от пациентите, а при 4% от пациентите методите за тестване не са посочени. Пациенти с нелекувани мозъчни метастази или анамнеза за ILD, нуждаещи се от лечение със стероиди с удължено действие или други имunosупресивни средства през последните 2 години, не са включени в проучването. Rybrevant е прилаган интравенозно в доза 1 050 mg при пациенти < 80 kg или 1 400 mg при пациенти ≥ 80 kg веднъж седмично в продължение на 4 седмици, след това на всеки 2 седмици, като се започва в Седмица 5, до загуба на клинична полза или неприемлива токсичност. Първичната крайна точка за ефикасност е оценената от изследвателя обща честота на отговор (overall response rate, ORR), определена като потвърден пълен отговор (CR) или частичен отговор (PR) въз основа на RECIST v1.1. Освен това първичната крайна точка е оценена чрез заслепен независим централен преглед (blinded independent central review, BICR). Вторичните крайни точки за ефикасност включват продължителност на отговора (duration of response, DOR).

Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 36–84), като 41% от пациентите са ≥ 65 години; 61% са жени, 52% са азиатци и 37% са от европейската раса. Медианата на броя на предходни терапии е 2 (диапазон: 1 до 7 терапии). На изходно ниво 29% имат функционален статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, а 70% имат функционален статус по ECOG 1; 57% никога не са пушили; 100% имат рак стадий IV, а 25% имат предходно лечение за метастази в мозъка. Инсерции в екзон 20 са наблюдавани в 8 различни остатъци; най-честите остатъци са A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) и N771 (11%).

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 10.

Таблица 10: Резултати за ефикасност в CHRYSALIS

	Оценка на изследователя (N=114)
Обща честота на отговор^{a, б} (95% CI)	37% (28%, 46%)
Пълен отговор	0%
Частичен отговор	37%
Продължителност на отговора	
Медиана ^б (95% CI), месеци	12,5 (6,5; 16,1)
Пациенти с DOR ≥ 6 месеца	64%

CI = Доверителен интервал

^a Потвърден отговор

^б Резултатите за ORR и DOR според оценката на изследователя съответстват на тези, съобщени при оценката на BICR. ORR според оценката на BICR е 43% (34%, 53%), като честотата на CR е 3%, а на PR - 40%, медианата на DOR според оценката на BICR е 10,8 месеца (95% CI: 6,9; 15,0), а пациентите с DOR ≥ 6 месеца според оценката на BICR са 55%.

^с Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier

При проучваните подтипове мутации се наблюдава антитуморно действие.

Старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики в ефективността между пациентите на възраст ≥ 65 години и пациентите < 65 години.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rybrevant във всички подгрупи на педиатричната популация при недребноклетъчен рак на белите дробове (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Въз основа на данните за монотерапия с Rybrevant площта под кривата концентрация-време ($AUC_{1 \text{ седмица}}$) на амивантамаб се увеличава пропорционално на дозата в диапазон от 350 до 1 750 mg.

Въз основа на симулациите от популационния фармакокинетичен модел $AUC_{1 \text{ седмица}}$ е приблизително 2,8 пъти по-висока след петата доза при 2-седмичната схема на приложение и 2,6 пъти по-висока след четвъртата доза при 3-седмичната схема на приложение. Концентрациите на амивантамаб в стационарно състояние се достигат до седмица 13 както при 3-седмичната, така и при 2-седмичната схема на приложение, а системното кумулиране е 1,9 пъти.

Разпределение

Въз основа на изчисленията на индивидуалните ФК показатели на амивантамаб при популационния ФК анализ, средният геометричен общ обем (CV%) на разпределение е 5,12 l (27,8%) след приложение на препоръчителната доза Rybrevant.

Елиминиране

Въз основа на изчисленията на индивидуалните ФК показатели на амивантамаб при популационния ФК анализ, средният геометричен (CV%) линеен клирънс (CL) и терминалният полуживот, свързани с линейния клирънс, са съответно 0,266 (30,4%) l/ден и 13,7 (31,9%) дни.

Специални популации

Старческа възраст

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на амивантамаб въз основа на възрастта (27-87 години).

Бъбречно увреждане

Не е наблюдаван клинично значим ефект върху фармакокинетиката на амивантамаб при пациенти с лека ($60 \leq$ креатининов клирънс $[CrCl] < 90$ ml/min) и умерена ($29 \leq CrCl < 60$ ml/min) степен на бъбречно увреждане. Ефектът на тежка степен на бъбречно увреждане ($15 \leq CrCl < 29$ ml/min) върху фармакокинетиката на амивантамаб е неизвестен.

Чернодробно увреждане

Малко вероятно е промени в чернодробната функция да окажат някакъв ефект върху елиминирането на амивантамаб, тъй като молекулите на базата на IgG1 като амивантамаб не се метаболизират чрез чернодробни пътища.

Не е наблюдаван клинично значим ефект върху фармакокинетиката на амивантамаб въз основа на лека степен на чернодробно увреждане [(общ билирубин \leq ULN и $AST > ULN$) или ($ULN < общ билирубин \leq 1,5 \times ULN$)]. Ефектът на умерена (общ билирубин 1,5 до 3 пъти ULN) и тежка степен (общ билирубин > 3 пъти ULN) на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на амивантамаб е неизвестен.

Педиатрични популация

Фармакокинетиката на Rybrevant при педиатрични пациенти не е изследвана.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане.

Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани проучвания при животни за установяване на канцерогенния потенциал на амивантамаб. Рутинните проучвания за генотоксичност и канцерогенност обикновено не са приложими при биологичните лекарствени продукти, тъй като големите молекули на протеините не могат да дифундират в клетките и не могат да взаимодействат с ДНК или с хромозомен материал.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на ефектите върху репродукцията и феталното развитие. Въз основа на механизма му на действие обаче амивантамаб може да причини фетално увреждане или аномалии на развитието. Според съобщения в литературата намалението, елиминирането или прекъсването на ембриофеталната или майчината EGFR сигнализация може да попречи на имплантацията, да предизвика ембриофетална загуба по време на различни гестационни стадии (чрез ефекти върху развитието на плацентата), да причини аномалии на развитието в множество органи или ранна смърт на преживелите фетуси. Аналогично, нокаутът на MET или неговия лиганд хепатоцитен растежен фактор (HGF) е ембриолетално поради тежки дефекти в развитието на плацентата, като плодовете имат дефекти на мускулното развитие в множество органи. Известно е, че човешките IgG1 преминават през плацентата. Поради това, амивантамаб има потенциал да се предава от майката на развиващия се плод.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA) динатриева сол дихидрат
L-хистидин
L-хистидинов хидрохлорид монохидрат
L-метионин
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
3 години

След разреждане

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана в продължение на 10 часа при 15°C до 25°C на стайна светлина. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако методът на разреждане не изключва риска от микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).
Да не се замразява.
Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

7 ml концентрат във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 350 mg амивантамаб. Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пригответе разтвора за интравенозна инфузия, като използвате асептична техника, както следва:

Приготвяне

- Определете необходимата доза и броя необходими флакони Rybrevant според изходното тегло на пациента (вж. точка 4.2). Всеки флакон съдържа 350 mg амивантамаб.
- При приложение на всеки 2 седмици пациентите с тегло < 80 kg получават 1 050 mg, а пациентите с тегло ≥ 80 kg – 1 400 mg веднъж седмично за общо 4 дози, след което на всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5.
- При приложение на всеки 3 седмици пациентите с тегло < 80 kg получават 1 400 mg веднъж седмично за общо 4 дози, след което по 1 750 mg на всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7, а пациентите с тегло ≥ 80 kg – 1 750 mg веднъж седмично за общо 4 дози, след което по 2 100 mg на всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7.

- Проверете дали Rybrevant разтвор е безцветен до бледожълт. Не използвайте при наличие на промяна на цвета или видими частици.
- Изтеглете и след това изхвърлете обем от 5% разтвор на глюкоза или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор от 250 ml инфузионен сак, което е равно на необходимия обем на Rybrevant разтвор, който трябва да се добави (изхвърлете по 7 ml разтворител от инфузионния сак за всеки флакон). Инфузионните сакове трябва да са направени от поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полиетилен (PE) или полиолефин (PP+PE).
- Изтеглете 7 ml Rybrevant от всеки необходим флакон, след това ги добавете в инфузионния сак. Всеки флакон съдържа 0,5 ml излишък, за да се гарантира достатъчен обем за изтегляне. Крайният обем в инфузионния сак трябва да бъде 250 ml. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
- Внимателно обърнете сака, за да се смеси разтворът. Не разклащайте.
- Преди приложение проверете визуално за наличие на частици и промяна на цвета. Не използвайте, ако се наблюдават промяна на цвета или видими частици.

Приложение

- Приложете разредения разтвор чрез интравенозна инфузия, като използвате инфузионна система, снабдена с регулатор на потока и с вграден, стерилен, апирогенен филтър от полиетерсулфон (PES) с ниско свързване с протеини (размер на порите 0,22 или 0,2 микрометра). Системите за приложение трябва да бъдат направени от полиуретан (PU), полибутадиен (PBD), PVC, PP или PE.
- Инфузионната система с филтър трябва да се зареди с 5% разтвор на глюкоза или с 0,9% разтвор на натриев хлорид преди началото на всяка инфузия на Rybrevant.
- Не вливайте Rybrevant чрез една и съща интравенозна система едновременно с други средства.
- Разределеният разтвор трябва да се приложи в рамките на 10 часа (включително времето за инфузия) на стайна температура (15°C до 25°C) и на стайна светлина.
- Поради честотата на IRRs при първата доза амивантамаб трябва да се влива през периферна вена в седмица 1 и седмица 2. Инфузия чрез централен достъп може да се прилага през следващите седмици, когато рискът от IRRs е по-нисък. Вижте скоростите на инфузия в точка 4.2.

Изхвърляне

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба и неизползваният лекарствен продукт, който не е приложен в рамките на 10 часа, трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1594/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 декември 2021 г.

Дата на последно подновяване: 11 септември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2024

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybrevant 350 mg концентрат за инфузионен разтвор
амивантамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон 7 ml съдържа 350 mg амивантамаб (50 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA), L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-метионин, полисорбат 80, захароза и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1594/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rybrevant 350 mg стерилен концентрат
амивантамаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

7 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Rybrevant 350 mg концентрат за инфузионен разтвор амивантамаб (amivantamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rybrevant и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Rybrevant
3. Как се прилага Rybrevant
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Rybrevant
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rybrevant и за какво се използва

Какво представлява Rybrevant

Rybrevant е противораково лекарство. То съдържа активното вещество амивантамаб, което представлява антитяло (вид белтък), предназначено да разпознава и атакува специфични мишени в организма.

За какво се използва Rybrevant

Rybrevant се използва при възрастни с вид рак на белите дробове, наречен „недребноклетъчен рак на белите дробове“. Той се използва, когато ракът се е разпространил в други части на организма и е претърпял известни промени (инсерционни мутации в екзон 20) в ген, наречен „EGFR“.

Rybrevant може да Ви бъде предписан:

- като първото лекарство, което получавате за Вашето заболяване, в комбинация с химиотерапия или
- след като химиотерапията престане да действа срещу Вашето заболяване.

Как действа Rybrevant

Активното вещество в Rybrevant амивантамаб се прицелва в два белтъка, намиращи се върху раковите клетки:

- рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR) и
- фактор на мезенхимно-епителен преход (MET).

Това лекарство действа чрез прикрепяне към тези белтъци. Това може да забави или да спре растежа на рака на белите дробове. То може да помогне също за намаляване размера на тумора.

Rybrevant може да се прилага в комбинация с други противоракови лекарства. Важно е също така да прочетете и листовките за тези лекарства. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарствата, се обърнете към Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Rybrevant

Не използвайте Rybrevant

- ако сте алергични към амивантамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не използвайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Rybrevant, ако:

- сте страдали от възпаление на белите дробове (заболяване, наречено „интерстициална белодробна болест“ или „пневмонит“).

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от следните нежелани реакции, докато приемате това лекарство (вижте точка 4 за повече информация):

- Някаква нежелана реакция, докато лекарството се прилага във вената Ви.
- Внезапно затруднено дишане, кашлица или повишена температура, което може да показва възпаление на белите дробове.
- Кожни проблеми. За намаляване на риска от кожни проблеми, не се излагайте на слънце, носете защитно облекло, прилагайте слънцезащитно средство и използвайте редовно овлажнители за кожата и ноктите, докато приемате това лекарство. Ще трябва да продължите да правите това в продължение на 2 месеца след спиране на лечението.
- Очни проблеми. Ако имате проблеми със зрението или болка в очите, свържете се веднага с Вашия лекар или медицинска сестра. Ако използвате контактни лещи и получите нови очни симптоми, спрете използването им и кажете веднага на Вашия лекар.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца или юноши под 18-годишна възраст. Това е така, защото не е известно дали лекарството е безопасно и ефективно в тази възрастова група.

Други лекарства и Rybrevant

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Контрацепция

- Ако можете да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с Rybrevant и в продължение на 3 месеца след спирането му.

Бременност

- Преди да Ви се приложи това лекарство, трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Възможно е това лекарство да навреди на нероденото бебе. Ако забременеете, докато се лекувате с това лекарство, кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра. Вие и Вашият лекар ще решите дали ползата от лечението с лекарството е по-голяма от риска за Вашето неродено бебе.

Кърмене

Не е известно дали Rybrevant преминава в кърмата. Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви се приложи това лекарство. Вие и Вашият лекар ще решите дали ползата от кърменето е по-голяма от риска за Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Ако се чувствате уморени, замаяни или ако очите Ви са раздразнени или след прилагане на Rybrevant зрението Ви е засегнато, не шофирайте и не работете с машини.

Rybrevant съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Преди обаче да Ви се приложи Rybrevant, той може да се смеси с разтвор, който съдържа натрий. Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с контролиран прием на сол.

3. Как се прилага Rybrevant

Какво количество се прилага

Вашият лекар ще изчисли правилната за Вас доза Rybrevant. Дозата на това лекарство ще зависи от телесното Ви тегло в началото на терапията Ви. Ще бъдете лекувани с Rybrevant веднъж на всеки 2 или 3 седмици в зависимост от лечението, което Вашият лекар е определил за Вас.

Препоръчителната доза Rybrevant на всеки 2 седмици е:

- 1 050 mg, ако тежите под 80 kg.
- 1 400 mg, ако тежите повече или равно на 80 kg.

Препоръчителната доза Rybrevant на всеки 3 седмици е:

- 1 400 mg за първите 4 дози и 1 750 mg за следващите дози, ако тежите под 80 kg
- 1 750 mg за първите 4 дози и 2 100 mg за следващите дози, ако тежите 80 kg или повече.

Как се прилага лекарството

Това лекарство ще се прилага от лекар или медицинска сестра. То се прилага като капково вливане във вена (интравенозна инфузия) в продължение на няколко часа.

Rybrevant се прилага, както следва:

- веднъж седмично за първите 4 седмици
- след това веднъж на всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5, или веднъж на всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7, докато продължавате да получавате полза от лечението.

През първата седмица Вашият лекар ще приложи дозата Rybrevant, разделена в два дни.

Лекарства, прилагани по време на лечение с Rybrevant

Преди всяка инфузия Rybrevant ще Ви се прилагат лекарства, които понижават вроятността от реакции, свързани с инфузията. Те може да включват:

- лекарства за алергична реакция (антихистамини)
- лекарства за възпаление (кортикостероиди)
- лекарства за повишена температура (като напр. парацетамол).

Може да се прилагат също допълнителни лекарства според появата на някои симптоми, които може да получите.

Ако Ви се приложи повече от необходимата доза Rybrevant

Това лекарство ще се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако Ви се приложи твърде голямо количество (предозиране), което е малко вероятно, Вашият лекар ще провери за наличие на нежелани реакции.

Ако сте пропуснали часа си за приложение на Rybrevant

Много е важно да спазвате всички уговорени часове. Ако пропуснете час, насрочете си друг възможно най-скоро.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите следните сериозни нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат над 1 на 10 души):

- Признаци на реакция към инфузията – напр. студени тръпки, недостиг на въздух, гадене, зачервяване на лицето, дискомфорт в гърдите и повръщане, докато се прилага лекарството. Това може да се случи, особено при първата доза. Вашият лекар може да Ви даде други лекарства или може да се наложи инфузията да се забави или да се спре.
- Кожни проблеми – напр. обрив (включително акне), инфектирана кожа около ноктите, суха кожа, сърбеж, болка и зачервяване. Кажете на Вашия лекар, ако проблемите с кожата или ноктите се влошат.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Проблеми с очите - като напр. сухота в очите, подути клепачи, сърбеж в очите, проблеми със зрението, растеж на миглите.
- Признаци на възпаление на белите дробове - напр. внезапно затруднено дишане, кашлица или повишена температура. Това би могло да доведе до трайно увреждане (интерстициална белодробна болест). Вашият лекар може да реши да спре Rybrevant, ако получите тази нежелана реакция.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- възпаление на роговицата (предната част на окото)
- възпаление вътре в окото, което може да засегне зрението
- животозастрашаващ обрив с мехури и белене на кожата върху голяма част от тялото (токсична епидермална некролиза).

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат над 1 на 10 души):

- ниска стойност на белтъка, наречен „албумин“, в кръвта
- оток, причинен от натрупване на течност в организма
- усещане за силна умора
- рани в устата
- запек или диария
- намален апетит
- повишена стойност на чернодробния ензим аланин аминотрансфераза в кръвта, възможен признак на проблеми с черния дроб
- повишена стойност на ензима аспартат аминотрансфераза в кръвта, възможен признак на проблеми с черния дроб
- замаяност
- повишена стойност на ензима алкална фосфатаза в кръвта
- мускулни болки
- ниска стойност на калций в кръвта
- болка в корема
- висока температура

- ниско ниво на калий в кръвта
- ниско ниво на магнезий в кръвта
- кръвни съсиреци във вените
- хемороиди.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Rybrevant

Rybrevant ще се съхранява в болницата или клиниката.

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“/“EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана в продължение на 10 часа при 15°C до 25°C на стайна светлина. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако методът на разреждане не изключва риска от микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист ще изхвърли лекарствата, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rybrevant

- Активното вещество е амивантамаб. Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 50 mg амивантамаб. Един флакон 7 ml концентрат съдържа 350 mg амивантамаб.
- Другите съставки са етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA), L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-метионин, полисорбат 80, захароза и вода за инжекции (вижте точка 2).

Как изглежда Rybrevant и какво съдържа опаковката

Rybrevant е концентрат за инфузионен разтвор и е безцветна до бледожълта течност. Това лекарство се доставя в картонена опаковка, съдържаща 1 стъклен флакон 7 ml концентрат.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 06/2024

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен споменатите по-долу.

Пригответе разтвора за интравенозна инфузия, като използвате асептична техника, както следва:

Приготвяне

- Определете необходимата доза и броя необходими флакони Rybrevant според изходното тегло на пациента. Всеки флакон Rybrevant съдържа 350 mg амивантамаб.
- При приложение на всеки 2 седмици пациентите с тегло < 80 kg получават 1 050 mg, а пациентите с тегло \geq 80 kg – 1 400 mg веднъж седмично за общо 4 дози, след което на всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5.
- При приложение на всеки 3 седмици пациентите с тегло < 80 kg получават 1 400 mg веднъж седмично за общо 4 дози, след което по 1 750 mg на всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7, а пациентите с тегло \geq 80 kg – 1 750 mg веднъж седмично за общо 4 дози, след което по 2 100 mg на всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7.
- Проверете дали Rybrevant разтвор е безцветен до бледожълт. Не използвайте при наличие на промяна на цвета или видими частици.
- Изтеглете и след това изхвърлете обем от 5% разтвор на глюкоза или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор от 250 ml инфузионен сак, който е равен на необходимия обем на Rybrevant разтвор, който трябва да се добави (изхвърлете по 7 ml разтворител от инфузионния сак за всеки флакон). Инфузионните сакове трябва да са направени от поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полиетилен (PE) или полиолефин (PP+PE).
- Изтеглете 7 ml Rybrevant от всеки необходим флакон, след това ги добавете в инфузионния сак. Всеки флакон съдържа 0,5 ml излишък, за да се гарантира достатъчен обем за изтегляне. Крайният обем в инфузионния сак трябва да бъде 250 ml. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
- Внимателно обърнете сака, за да се смеси разтворът. Не разклащайте.
- Преди приложение проверете визуално за наличие на частици и промяна на цвета. Не използвайте, ако се наблюдават промяна на цвета или видими частици.

Приложение

- Приложете разредения разтвор чрез интравенозна инфузия, като използвате инфузионна система, снабдена с регулатор на потока и с вграден, стерилен, апиригенен филтър от полиетерсулфон (PES) с ниско свързване с протеини (размер на порите 0,22 или 0,2 микрометра). Системите за приложение трябва да бъдат направени от полиуретан (PU), полибутадиен (PBD), PVC, PP или PE.
- Инфузионната система с филтър **трябва** да се зареди с 5% разтвор на глюкоза или 0,9% разтвор на натриев хлорид преди началото на всяка инфузия на Rybrevant.
- Не вливайте Rybrevant чрез една и съща интравенозна система едновременно с други средства.
- Разределеният разтвор трябва да се приложи в рамките на 10 часа (включително времето за инфузия) на стайна температура (15°C до 25°C) и на стайна светлина.
- Поради честотата на IRRs при първата доза амивантамаб трябва да се влива през периферна вена в седмица 1 и седмица 2. Инфузия чрез централен достъп може да се прилага през следващите седмици, когато рискът от IRRs е по-нисък. Вижте скоростите на инфузия в точка 4.2.

Изхвърляне

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба и неизползваният лекарствен продукт, който не се приложи в рамките на 10 часа, трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИСКАНЕТО ЗА ЕДНОГОДИШНА ЗАЩИТА НА ПАЗАРА,
ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **едногодишна защита на пазара**

СНМР разгледа предоставените данни от притежателя на разрешението за употреба, предвид разпоредбите на член 14, параграф 11 от Регламент (ЕО) № 726/2004, и счита, че при новото терапевтично показание има значима клинична полза в сравнение със съществуващите лечения, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.