

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 като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с активиращи инцерционни мутации в екзон 20 на рецептора за епидермалния растежен фактор (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, като се използва валидиран метод на изследване (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“).

Препоръчителната доза Rybrevant е дадена в Таблица 1, а схемата на приложение е даден в Таблица 2 (вижте по-долу „Скорост на инфузията“).

Таблица 1: Препоръчителна доза Rybrevant

Телесно тегло на пациента (на изходно ниво*)	Препоръчителна доза	Брой флакони
Под 80 kg	1 050 mg	3
Над или равно на 80 kg	1 400 mg	4

* Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло

Таблица 2: Схема на приложение на Rybrevant

Седмици	Схема на приложение
Седмици 1 до 4	Веднъж седмично (общо 4 дози)
От седмица 5 нататък	На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5

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: Препоръчително намаляване на дозата при нежелани реакции

Телесно тегло (на изходно ниво)	Начална доза	Доза след 1-во прекъсване поради нежелана реакция	Доза след 2-ро прекъсване поради нежелана реакция	3-то прекъсване поради нежелана реакция
Под 80 kg	1 050 mg	700 mg	350 mg	Преустановете Rybrevant
Над или равно на 80 kg	1 400 mg	1 050 mg	700 mg	

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. Таблица 5). При следващата доза трябва да се приложат съпътстващи лекарствени продукти (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 2, трябва да се започнат поддържащи грижи. При липса на подобрение след 2 седмици трябва да помисли за намаление на дозата (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 ≤ 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. 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 (10 mg) или метилпреднизолон (40 mg) или еквивалент	Интравенозно	45 до 60 минути

* Необходим при всички дози.

‡ Необходим при началната доза (Седмица 1, Дни 1 и 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 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

Доза 1 050 mg			
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	
1 400 mg доза			
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 ензимни 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

Най-честите нежелани реакции от всички степени са обрив (76%), реакции, свързани с инфузията (67%), токсичност за 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 за ноктите (0,5%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 6 са обобщени нежеланите лекарствени реакции, които възникват при пациентите, получаващи амивантамаб.

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

Системо-органен клас Нежелана реакция	Категория по честота	Всички степенни (%)	Степен 3-4 (%)
Нарушения на метаболизма и храненето			
Хипоалбуминемия ^а (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 ^б	Много чести	13	0,3*
Нарушения на очите			
Зрително нарушение ^в	Чести	3	0
Растеж на миглите ^г		1	0
Други нарушения на очите ^д		6	0
Кератит	Нечести	0,5	0
Увеит		0,3	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Интерстициална белодробна болест ^е	Чести	3	0,5*
Стомашно-чревни нарушения			
Диария	Много чести	11	2*
Стоматит ^ж		24	0,5*
Гадене		23	0,5*
Запек		23	0
Повръщане		12	0,5*
Коремна болка ^з	Чести	9	0,8*
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 ^и	Много чести	76	3*
Токсичност за ноктите ^й		47	2*
Суха кожа ^к		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 ^Л	Много чести	26	0,8*
Умора ^М		26	0,8*
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Реакция, свързана с инфузията	Много чести	67	2

* Само събития степен 3

^а Хипоалбуминемия: намален албумин в кръвта, хипоалбуминемия

^б Замайност: замаяност, замаяност при усилие, вертиго

^в Зрително нарушение: замъглено зрение, намалена зрителна острота, зрително нарушение

^г Растеж на миглите: растеж на миглите, трихомегалия

^д Други нарушения на очите: блефарит, конюнктивална хиперемия, дразнене на роговицата, сухота в очите, еписклерит, нарушение на очите, сърбеж в очите, неинфекциозен конюнктивит, очна хиперемия

^е Интерстициална белодробна болест: интерстициална белодробна болест, пневмонит

^ж Стоматит: афтозна язва, хейлит, глосит, разязвяване на устните, разязвяване на устата, възпаление на лигавицата, стоматит

^з Коремна болка: коремна дискомфорт, коремна болка, болка в долните отдели на корема, болка в горните отдели на корема, епигастрален дискомфорт, стомашно-чревна болка

^и Обрив: акне, дерматит, акнеiformен дерматит, еритем, еритема мултиформе, фоликулит, импетиго, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, перинеален обрив, периорален дерматит, пустули, обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, везикулозен обрив, ексфолиация на кожата, кожна лезия

^й Токсичност за ноктите: врастнал нокът, инфекция на нокътното ложе, фисура на кутикулата на ноктите, нарушение на ноктите, набраздяване на ноктите, онихоклазия, онихолиза, паронихия

^к Суха кожа: суха кожа, екзема, астеатозна екзема, кожни фисури, ксеродерма

^л Оток: оток на очите, оток на клепачите, оток на лицето, генерализиран оток, локализиран оток, оток, периферен оток, периорбитален оток, периорбитално подуване, периферно подуване, подуване на лицето

^м Умора: астения, умора

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, възникват при 67% от пациентите, лекувани с амивантамаб. 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).

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. 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 акнеiformен дерматит), сърбеж и суха кожа възникват при 76% от пациентите, лекувани с амивантамаб. Повечето случаи са степен 1 или 2, като събития с обрив степен 3 възникват при 3% от пациентите. Обрив, водещ до преустановяване на амивантамаб, възниква при 0,3% 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 1,8% от пациентите (вж. точка 4.4).

Нарушения на очите

Нарушения на очите, включително кератит (0,5%), възникват при 9% от пациентите, лекувани с амивантамаб. 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 клинично проучване при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД, лекувани с амивантамаб, 3 (0,9%) от 347 подходящи за оценка пациенти са положителни за 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 1 750 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 таргетират 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

CHRYSLIS 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 пациенти 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 изследователя 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 7.

Таблица 7: Резултати за ефикасност в CHRYSLIS

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

CI = Доверителен интервал

^a Потвърден отговор

^b 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 \geq 6 месеца според оценката на BICR са 55%.

^c 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 \geq 65 години и пациентите < 65 години.

Педиатрични популации

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 информацията относно употребата в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Площта под кривата концентрация-време ($AUC_{1 \text{ седмица}}$) на амивантамаб се увеличава пропорционално на дозата в диапазон от 350 до 1 750 mg.

След приложение на Rybrevant в препоръчителните доза и схема средната стойност на $AUC_{1 \text{ седмица}}$ в серума е приблизително 2,9 пъти по-висока след петата доза след приложение веднъж седмично в сравнение с първата доза.

Стационарно състояние се достига приблизително след 2 месеца в периода на приложение на всеки 2 седмици (към деветата инфузия) при 1 050 mg, а средната стойност на $AUC_{1 \text{ седмица}}$ в серума е приблизително 2,4 пъти по-висока при стационарно състояние в сравнение с първата доза.

Разпределение

Средният общ геометричен обем (CV%) на разпределение на амивантамаб, въз основа на оценки на популационните ФК показатели, е 5,37 l (21%) след приложение на препоръчителната доза Rybrevant.

Елиминиране

Клирънсът на амивантамаб е по-висок при ниските дози (< 350 mg), но е линеен в клиничния дозов диапазон. Средният геометричен (CV%) линеен клирънс е изчислен на 225 (25%) ml/ден, въз основа на популационно ФК моделиране. Средният геометричен (CV%) терминален полуживот, свързан с линейния клирънс, получен въз основа на изчисления на популационния ФК показател, е 15,7 дни (26%, след приложение на препоръчителната доза Rybrevant като монотерапия.

Специални популации

Старческа възраст

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на амивантамаб въз основа на възрастта (32-87 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 ($ULN < \text{общ билирубин} \leq 1,5 \times ULN$)]. 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
2 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 (1 050 mg при пациенти < 80 kg или 1 400 mg при пациенти ≥ 80 kg) и броя необходими флакони Rybrevant според изходното тегло на пациента (вж. точка 4.2). Всеки флакон съдържа 350 mg амивантамаб.
- 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.
- Не вливайте Rybrevant чрез една и съща интравенозна система едновременно с други средства.
- Разреденият 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: 26 септември 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2022

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

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) № 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).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди допълнително ефикасността и безопасността на амивантамаб при лечение на възрастни пациенти с НДРБД с активиращи инцерционни мутации в екзон 20 на EGFR рецептора, ПРУ трябва да представи резултатите от проучване 61186372NSC3001, рандомизирано, отворено проучване фаза 3, сравняващо амивантамаб в комбинация с карбоплатин-пеметрексед терапия спрямо карбоплатин-пеметрексед, при пациенти с авансирал или метастатичен НДРБД с активиращи инцерционни мутации в екзон 20 на EGFR рецептора в условията на лечение от първа линия.	31/03/2024

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“.

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.

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 б).

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.

Препоръчителната доза Rybrevant е:

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

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, 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.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- болка в корема
- ниско ниво на калий в кръвта
- ниско ниво на магнезий в кръвта.

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

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: +353 1 800 709 122

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

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_безопасност_slo@its.jnj.com

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката 11/2022.

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://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 (1050 mg или 1400 mg) и броя необходими флакони Rybrevant според изходното тегло на пациента. Всеки флакон Rybrevant съдържа 350 mg амивантамаб.
- 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 на 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, 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.
- 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.