

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rybrevant 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg amiwantamabu.
Jedna fiolka 7 ml zawiera 350 mg amiwantamabu.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden ml roztworu zawiera 0,6 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rybrevant jest wskazany:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

Dawkowanie

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

Co 3 tygodnie

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

Tabela 1: Zalecane dawkowanie produktu Rybrevent co 3 tygodnie

Masa ciała na początku leczenia^a	Dawka produktu Rybrevent	Harmonogram	Liczba fiolek
Mniejsza niż 80 kg	1400 mg	Raz w tygodniu (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. • Tydzień 1. - infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. • Tygodnie od 2. do 4. - infuzja w dniu 1.	4
	1750 mg	Co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia	5
Większa lub równa 80 kg	1750 mg	Raz w tygodniu (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. • Tydzień 1. - infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. • Tygodnie od 2. do 4. - infuzja w dniu 1.	5
	2100 mg	Co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia	6

^a Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku późniejszych zmian masy ciała.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem, Rybrevent należy podawać po karboplatinie i pemetreksedzie w następującej kolejności: pemetreksed, karboplatyna, a następnie Rybrevent. Patrz punkt 5.1 oraz druki informacyjne wydawcy dotyczące dawkowania karboplatyny i pemetreksedu.

Co 2 tygodnie

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

Tabela 2: Zalecane dawkowanie produktu Rybrevant co 2 tygodnie

Masa ciała na początku leczenia ^a	Dawka produktu Rybrevant	Harmonogram	Liczba fiolek Rybrevant 350 mg/7 ml
Mniejsza niż 80 kg	1050 mg	Raz w tygodniu (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. - Tydzień 1. - infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. - Tygodnie od 2. do 4. - infuzja w dniu 1. Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia	3
Większa lub równa 80 kg	1400 mg	Raz w tygodniu (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. - Tydzień 1. – infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. - Tygodnie od 2. Do 4. – infuzja w dniu 1. Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia	4

^a Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku późniejszych zmian masy ciała.

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

Pominięcie dawki

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

Modyfikacje dawki

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

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

Tabela 3. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Dawka, przy której wystąpiło działanie niepożądane	Dawka po pierwszym przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego	Dawka po drugim przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego	Dawka po trzecim przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego
1050 mg	700 mg	350 mg	Przerwać podawanie produktu Rybrevant
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100mg	1750 mg	1400 mg	

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

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

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

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

U pacjentów otrzymujących produkt Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem należy na początku leczenia podawać profilaktyczne leki przeciwzakrzepowe, aby zapobiec wystąpieniu VTE. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego antykoagulantu o bezpośrednim działaniu (ang. *direct acting oral anticoagulant, DOAC*) lub heparyny drobnocząsteczkowej (ang. *low-molecular weight heparin, LMWH*). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K.

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

Zaburzenia skóry i paznokci

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji skórnych i dotyczących paznokci u pacjentów otrzymujących produkt Rybrevant zaleca się profilaktyczne stosowanie doustnych i miejscowych antybiotyków. Zaleca się również stosowanie niekomedogennego środka nawilżającego do skóry (preferowane są preparaty na bazie ceramidów lub inne preparaty zapewniające długotrwałe nawilżenie skóry i niezawierające środków wysuszających) na twarz i całe ciało (z wyjątkiem skóry głowy) oraz roztworu chlorheksydyny do mycia rąk i stóp. Pacjentów należy poinstruować, aby ograniczyli ekspozycję na słońce w trakcie i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia produktem Rybrevant. Więcej informacji na temat profilaktyki reakcji skórnych i paznokci znajduje się w punkcie 4.4.

Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 1.-2., należy rozpocząć leczenie objawowe zgodnie ze wskazaniami klinicznymi; jeśli po 2 tygodniach nie nastąpi poprawa utrzymującej się wysypki stopnia 2., należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz tabela 3). Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 3., należy rozpocząć leczenie objawowe zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i rozważyć przerwanie podawania produktu Rybrevant, aż do momentu poprawy stanu związanego z tym działaniem niepożądanym. Po złagodzeniu reakcji ze strony skóry lub paznokci do stopnia ≤ 2 ., należy wznowić podawanie produktu Rybrevant w zmniejszonej dawce. Jeżeli u pacjenta wystąpią reakcje skórne stopnia 4., należy odstawić na stałe produkt leczniczy Rybrevant (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

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

Zalecane stosowane jednocześnie produkty lecznicze

Dwa dni przed pierwszą infuzją:

W ciągu dwóch dni przed pierwszą infuzją produktu Rybrevant pacjenci powinni otrzymywać doustnie 8 mg deksametazonu, dwa razy na dobę.

Dzień infuzji:

W dniu pierwszej infuzji (tydzień 1, dzień 1) pacjenci powinni otrzymać 8 mg deksametazonu doustnie na godzinę przed infuzją oprócz deksametazonu dożylnego w celu dalszego zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją (IRR).

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

Tabela 4. Schemat dawkowania premedykacji

Premedykacja	Dawka	Droga podawania	Zalecane okno dawkowania przed podaniem produktu Rybrevant
Lek przeciwhistaminowy*	Difenhydramina (25 do 50 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	15 do 30 minut
		Doustnie	30 do 60 minut
Lek przeciwgorączkowy*	Paracetamol/acetaminofen (650 do 1000 mg)	Dożylnie	15 do 30 minut
		Doustnie	30 do 60 minut
Glikokortykosteroid‡	Deksametazon (8 mg)	Doustnie	60 minut
Glikokortykosteroid‡	Deksametazon (20 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	60 do 120 minut
Glikokortykosteroid+	Deksametazon (10 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	45 do 60 minut

* Wymagany przy wszystkich dawkach.

‡ Wymagany przy dawce początkowej (tydzień 1., dzień 1.) lub przy następnej dawce w przypadku IRR

+ Wymagane przy drugiej dawce (tydzień 1, dzień 2); opcjonalny w przypadku kolejnych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

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

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

Szybkości infuzji

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

Tabela 5: Szybkości infuzji produktu Rybrevant podawanego co 3 tygodnie

Masa ciała poniżej 80 kg			
Tydzień	Dawka (na worek 250 ml)	Początkowa szybkość infuzji	Późniejsza szybkość infuzji [†]
Tydzień 1. (infuzja z dawką podzieloną)			
Tydzień 1. <i>Dzień 1.</i>	350 mg	50 ml/godz.	75 ml/godz.
Tydzień 1. <i>Dzień 2.</i>	1050 mg	33 ml/godz.	50 ml/godz.
Tydzień 2.	1400 mg	65 ml/godz.	
Tydzień 3.	1400 mg	85 ml/godz.	
Tydzień 4.	1400 mg	125 ml/godz.	
Kolejne tygodnie*	1750 mg	125 ml/godz.	
Masa ciała większa lub równa 80 kg			
Tydzień	Dawka (na worek 250 ml)	Początkowa szybkość infuzji	Późniejsza szybkość infuzji [†]
Tydzień 1. (infuzja z dawką podzieloną)			
Tydzień 1. <i>Dzień 1.</i>	350 mg	50 ml/godz.	75 ml/godz.
Tydzień 1. <i>Dzień 2.</i>	1400 mg	25 ml/godz.	50 ml/godz.
Tydzień 2.	1750 mg	65 ml/godz.	
Tydzień 3.	1750 mg	85 ml/godz.	
Tydzień 4.	1750 mg	125 ml/godz.	
Kolejne tygodnie*	2100 mg	125 ml/godz.	

* Począwszy od 7. tygodnia pacjenci otrzymują dawkę co 3 tygodnie.

† Zwiększyć początkową szybkość infuzji do późniejszej szybkości infuzji po 2 godzinach w przypadku braku reakcji związanych z infuzją.

Tabela 6. Szybkości infuzji produktu Rybrevant podawanego co 2 tygodnie

Masa ciała poniżej 80 kg			
Tydzień	Dawka (na worek 250 ml)	Początkowa szybkość infuzji	Późniejsza szybkość infuzji [†]
Tydzień 1 (infuzja z dawką podzieloną)			
Tydzień 1., <i>dzień 1.</i>	350 mg	50 ml/godz.	75 ml/godz.
Tydzień 1., <i>dzień 2.</i>	700 mg	50 ml/godz.	75 ml/godz.
Tydzień 2.	1050 mg	85 ml/godz.	
Kolejne tygodnie*	1050 mg	125 ml/godz.	

Masa ciała większa lub równa 80 kg			
Tydzień	Dawka (na worek 250 ml)	Początkowa szybkość infuzji	Późniejsza szybkość infuzji [‡]
Tydzień 1. (infuzja z dawką podzieloną)			
Tydzień 1., dzień 1.	350 mg	50 ml/godz.	75 ml/godz.
Tydzień 1., dzień 2.	1050 mg	35 ml/godz.	50 ml/godz.
Tydzień 2.	1400 mg	65 ml/godz.	
Tydzień 3.	1400 mg	85 ml/godz.	
Kolejne tygodnie*	1400 mg	125 ml/godz.	

* Po tygodniu 5. dawka podawana jest pacjentom co 2 tygodnie.

‡ Należy zwiększyć początkową szybkość infuzji do późniejszej szybkości infuzji po 2 godzinach w przypadku braku reakcji związanych z infuzją.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Reakcje związane z infuzją

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

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

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

Choroba śródmiąższowa płuc

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

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

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem zgłaszano występowanie żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (VTE), w tym zakrzepicy żył głębokich (ang.

deep vein thrombosis, DVT) i zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE), w tym zdarzenia zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego o bezpośrednim działaniu (DOAC) lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K.

Należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe VTE. Pacjenci ze zdarzeniami VTE powinni być leczeni przeciwzakrzepowo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku zdarzeń VTE, którym towarzyszy niestabilność kliniczna, leczenie należy wstrzymać do czasu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta. Następnie można wznowić podawanie obu leków w tej samej dawce. W przypadku nawrotu pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego, należy odstawić produkt Rybrevant. Leczenie można kontynuować stosując lazertynib w tej samej dawce (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia skóry i paznokci

U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły takie objawy, jak wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd, suchość skóry i owrzodzenie skóry (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, aby w trakcie leczenia produktem Rybrevant oraz 2 miesiące po jego zakończeniu ograniczyli ekspozycję na słońce. Zalecana jest odzież ochronna i stosowanie kremów przeciwsłonecznych o szerokim spektrum UVA/UVB. Zalecane są działania profilaktyczne w celu zapobiegania wysypce. Obejmują one na początku terapii profilaktyczne podawanie doustnego antybiotyku (np. doksycyklinę lub minocyklinę, 100 mg dwa razy na dobę) rozpoczynając w dniu 1., przez 12 pierwszych tygodni leczenia i po zakończeniu doustnej antybiotykoterapii miejscowy antybiotyk (np. 1% klindamycynę) na skórę głowy przez kolejne 9 miesięcy leczenia. Zaleca się stosowanie niekomedogennego środka nawilżającego (preferowane są preparaty na bazie ceramidów lub inne preparaty, które zapewniają długotrwałe nawilżenie skóry i nie zawierają środków wysuszających) do skóry twarzy i całego ciała (z wyjątkiem skóry głowy) oraz roztworu chloroheksydyny do mycia rąk i stóp, rozpoczynając w dniu 1., i kontynuować podczas leczenia.

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

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

Zaburzenia oka

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

Zawartość sodu

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

Zawartość polisorbatu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Szczepionki

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rybrevant może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zapoznać się z punktem 4.8 (np. zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia). Jeżeli u pacjentów wystąpią objawy związane z leczeniem, w tym działania niepożądane związane

ze wzrokiem, mające wpływ na zdolność koncentracji i reagowania, zaleca się, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, dopóki te działania nie ustąpią.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

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

Tabela 7. Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących amiwantamab w monoterapii

Tabela 7: Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących amivantanab w monoterapii			
Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Każdy stopień (%)	Stopień 3.-4. (%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
hipoalbuminemia* (patrz punkt 5.1)	Bardzo często	31	2 [†]
zmniejszony apetyt		16	0,5 [†]
hipokalcemia		10	0,3 [†]
hipokaliemia	Często	9	2
hipomagnezemia		8	0
Zaburzenia układu nerwowego			
zawroty głowy*	Bardzo często	13	0,3 [†]
Zaburzenia oka			
zaburzenia widzenia*	Często	3	0
wzrost rzęs*		1	0
inne zaburzenia oka*		6	0
zapalenie rogówki	Niezbyt często	0,5	0
zapalenie błony naczyniowej		0,3	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
choroba śródmiąższowa płuc*	Często	3	0,5 [†]

Zaburzenia żołądka i jelit			
biegunka	Bardzo często	11	2 [†]
zapalenie jamy ustnej*		24	0,5 [†]
nudności		23	0,5 [†]
zaparcia		23	0
wymioty		12	0,5 [†]
ból brzucha*	Często	9	0,8 [†]
guzki krwawnicze odbytu		3,7	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	15	2
zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		13	1
zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi		12	0,5 [†]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
wysypka*	Bardzo często	76	3 [†]
toksyczne działanie na paznokcie*		47	2 [†]
sucha skóra*		19	0
świąd		18	0
owrzodzenie skóry	Niezbýt często	0,8	0
toksyczna rozplywna martwica naskórka		0,3	0,3 [†]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
bóle mięśniowe	Bardzo często	11	0,3 [†]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
obrzęk*	Bardzo często	26	0,8 [†]
zmęczenie*		26	0,8 [†]
gorączka		11	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
reakcja związana z infuzją	Bardzo często	67	2

* Terminy zbiorcze

† Tylko zdarzenia stopnia 3

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Dane odzwierciedlają ekspozycję na amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem u 301 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Pacjenci otrzymywali amiwantamab w dawce 1400 mg (pacjenci o masie ciała <80 kg) lub 1750 mg (pacjenci o masie ciała ≥80 kg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Począwszy od 7. tygodnia, pacjenci otrzymywali amiwantamab w dawce 1750 mg (pacjenci o masie ciała <80 kg) lub 2100 mg

(pacjenci o masie ciała ≥ 80 kg) co 3 tygodnie. Mediana ekspozycji na amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem wynosiła 7,7 miesięcy (zakres: od 0,0 do 28,1 miesięcy).

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

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

Tabela 8: Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Każdy stopień (%)	Stopień 3.-4. (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
neutropenia	Bardzo często	57	39
trombocytopenia		40	12
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
zmniejszony apetyt	Bardzo często	33	1,3
hipoalbuminemia*		32	3,7
hipokaliemia		20	6,6
hipomagnezemia		13	1,3
hipokalcemia		12	1,0
Zaburzenia układu nerwowego			
zawroty głowy*	Często	10	0,3
Zaburzenia naczyniowe			
żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*	Bardzo często	14	3,0
Zaburzenia oka			
inne zaburzenia oka*	Często	7,3	0
zaburzenia widzenia*		3,0	0
wzrost rzęs	Niezbyt często	0,3	0
zapalenie rogówki		0,3	0
zapalenie błony naczyniowej		0,3	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
choroba śródmiąższowa płuc*	Często	2,3	1,7
Zaburzenia żołądka i jelit			
nudności	Bardzo często	43	1,0
zaparcia		40	0,3
zapalenie jamy ustnej*		39	3,0
wymioty		22	2,0
biegunka		19	2,3
ból brzucha*	Często	11	0,3
guzki krwawnicze odbytu		9,3	0,7
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	26	4,3
zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		23	0,7
zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często	10	0,3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
wysypka*	Bardzo często	83	14
toksyczne działanie na paznokcie*		53	4,3
sucha skóra*		16	0
świąd		10	0

owrzodzenie skóry	Często	3,7	0,7
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
bóle mięśniowe	Często	5,0	0,7
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
zmęczenie*	Bardzo często	43	4,7
obrzęk*		40	1,3
gorączka		14	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
reakcja związana z infuzją	Bardzo często	51	3,0

* Terminy zbiorcze

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

Tabela 9: Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Każdy stopień (%)	Stopień 3.-4. (%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
hipoalbuminemia*	Bardzo często	48	5
zmniejszony apetyt		24	1,0
hipokalcemia		21	2,1
hipokaliemia		14	3,1
hipomagnezemia	Często	5,0	0

Zaburzenia układu nerwowego			
parestezje*‡	Bardzo często	34	1,7
zawroty głowy*		13	0
Zaburzenia naczyniowe			
żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*	Bardzo często	37	11
Zaburzenia oka			
inne zaburzenia oka*	Bardzo często	21	0,5
zaburzenia widzenia*	Często	4,5	0
zapalenie rogówki		2,6	0,5
wzrost rzęs*		1,9	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
śródmiażdżowa choroba płuc/zapalenie płuc*	Często	3,1	1,2
Zaburzenia żołądka i jelit			
zapalenie jamy ustnej*	Bardzo często	43	2,4
biegunka		29	2,1
zaparcia		29	0
nudności		21	1,2
wymioty		12	0,5
ból brzucha*		11	0
guzki krwawnicze odbytu		Często	10
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
hepatotoksyczność†	Bardzo często	47	9
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
wysypka*	Bardzo często	89	27
toksyczność dotycząca paznokci*		71	11
sucha skóra*		26	1,0
świąd		24	0,5
zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	Często	6	0,2
owrzodzenie skóry		5	0,7
pokrzywka		1,2	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Skurcze mięśni	Bardzo często	17	0,5
Ból mięśni		13	0,7
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
obrzęk*	Bardzo często	47	2,9
zmęczenie*		32	3,8
gorączka		12	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
reakcja związana z infuzją	Bardzo często	63	6

* Terminy zbiorcze

‡ Ocenione jako ADR (ang. *adverse reaction*) tylko dla lazertynibu.

† Najczęstsze zdarzenia obejmowały zwiększenie aktywności ALAT (36%), zwiększenie aktywności AspAT (29%) i zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (12%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów leczonych amiwantamabem w monoterapii, reakcje związane z infuzją wystąpiły u 67% pacjentów. Dziewięćdziesiąt osiem procent reakcji związanych z infuzją było stopnia 1.–2.

Dziewięćdziesiąt dziewięć procent tych reakcji wystąpiło przy pierwszej infuzji, z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 60 minut, a większość z nich wystąpiła w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia infuzji. Najczęstsze oznaki i objawy obejmowały dreszcze, duszność, nudności, zaczerwienienie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej i wymioty (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem reakcje związane z infuzją wystąpiły u 50% pacjentów. Ponad 94% reakcji IRR było stopnia 1-2. Większość

reakcji IRR wystąpiła podczas pierwszej infuzji z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 60 minut (zakres 0-7 godzin), a większość wystąpiła w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia infuzji. Sporadycznie IRR może wystąpić przy ponownym rozpoczęciu podawania amiwantamabu po dłuższych przerwach w podawaniu wynoszących więcej niż 6 tygodni.

U pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z lazertynibem reakcje związane z infuzją wystąpiły u 63% pacjentów. Dziewięćdziesiąt cztery procent IRR było stopnia 1.-2. Większość reakcji IRR wystąpiła przy pierwszej infuzji, z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 1 godzinę, a większość wystąpiła w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia infuzji. Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe to dreszcze, duszność, nudności, zaczerwienienie, dyskomfort w klatce piersiowej i wymioty (patrz punkt 4.4). Sporadycznie może wystąpić IRR przy ponownym rozpoczęciu podawania amiwantamabu po dłuższej przerwie w podawaniu dawki, trwającej ponad 6 tygodni.

W otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy 2. u pacjentów z NSCLC, pacjentom podawano 8 mg deksametazonu doustnie, dwa razy na dobę, w obu dniach poprzedzających pierwszą infuzję produktu Rybrevant, oraz 8 mg doustnie 60 minut przed infuzją w dniu pierwszej infuzji (łącznie 5 dawek), oprócz deksametazonu podawanego dożylnie. Dodanie doustnego deksametazonu spowodowało zmniejszenie IRR do 22,5%, a w dniu pierwszej infuzji nie odnotowano IRR stopnia ≥ 3 (patrz punkt 4.2).

Choroba śródmiąższowa płuc

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

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

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

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

Zaburzenia skóry i paznokci

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

Wysypka (w tym trądzikowe zapalenie skóry) wystąpiła u 83% pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem. Większość przypadków była stopnia 1. lub 2., a wysypka stopnia 3. wystąpiła u 14% pacjentów. Wysypka prowadząca do odstawienia amiwantamabu wystąpiła u 2,3% pacjentów. Wysypka pojawiała się zwykle w ciągu pierwszych

4 tygodni leczenia, a mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 14 dni. Działania toksyczne na paznokcie wystąpiły u pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2., a toksyczne działanie na paznokcie stopnia 3. wystąpiło u 4,3% pacjentów (patrz punkt 4.4).

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

Przeprowadzono badanie fazy 2. z udziałem pacjentów leczonych produktem Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem w celu oceny stosowania profilaktycznego leczenia doustnym antybiotykiem, miejscowym antybiotykiem na skórę głowy, środkiem nawilżającym na twarz i całe ciało (z wyjątkiem skóry głowy) oraz środkiem antyseptycznym na dłonie i stopy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Wykazano zmniejszenie częstości występowania dermatologicznych zdarzeń niepożądanych $\geq$ stopnia 2. w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia w porównaniu ze standardowym postępowaniem dermatologicznym, stosowanym w praktyce klinicznej (38,6% vs. 76,5%, $p < 0,0001$). Ponadto, w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia odnotowano zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych $\geq$ stopnia 2. dotyczących skóry głowy (8,6% vs. 29,4%) oraz zmniejszenie częstości występowania przypadków zmniejszenia dawki (7,1% vs. 19,1%), przerw w leczeniu (15,7% vs. 33,8%) oraz zmniejszenie częstości występowania przypadków zakończenia leczenia (1,4% vs. 4,4%) spowodowanych dermatologicznymi zdarzeniami niepożądanymi.

Zaburzenia oka

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Immunogenność

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

Albuminy

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Badanie NSC3003 (MARIPOSA) to randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, wieloośrodkowe badanie fazy 3. oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem w porównaniu z monoterapią ozymertynibem jako pierwszej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC z mutacją EGFR, niepoddającym się leczeniu. Próbkę pobrane od pacjentów musiały zawierać jedną z dwóch powszechnych mutacji EGFR (delecja eksonu 19 lub mutacja substytucyjna eksonu 21 L858R), zidentyfikowanych w lokalnych testach. Próbkę tkanki guza (94%) i (lub) osocza

(6%) od wszystkich pacjentów zostały przebadane lokalnie w celu określenia statusu mutacji delekcji eksonu 19 EGFR i (lub) substytucji eksonu 21 L858R przy użyciu reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) u 65% i sekwencjonowania następnej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS) u 35% pacjentów.

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

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

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

Analiza końcowa OS wykazała statystycznie istotną poprawę OS dla produktu Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem w porównaniu z ozymertynibem (patrz tabela 10 i wykres 2).

Tabela 10. Wyniki skuteczności w badaniu MARIPOSA

	Rybrevant + lazertynib (N=429)	Ozymertynib (N=429)
Przeżycie wolne od progresji (PFS)^a		
Liczba zdarzeń	192 (45%)	252 (59%)
Mediana, miesiące (95% CI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
HR (95% CI); wartość-p	0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002	
Całkowite przeżycie (OS)		
Liczba zdarzeń	173 (40%)	217 (51%)
Mediana, miesiące (95% CI)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
HR (95% CI); wartość-p	0,75 (0,61; 0,92); p=0,0048	
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR)^{a b}		
ORR % (95% CI)	80% (76%; 84%)	77% (72%; 81%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)^{a,b}		
Mediana, miesiące (95% CI)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

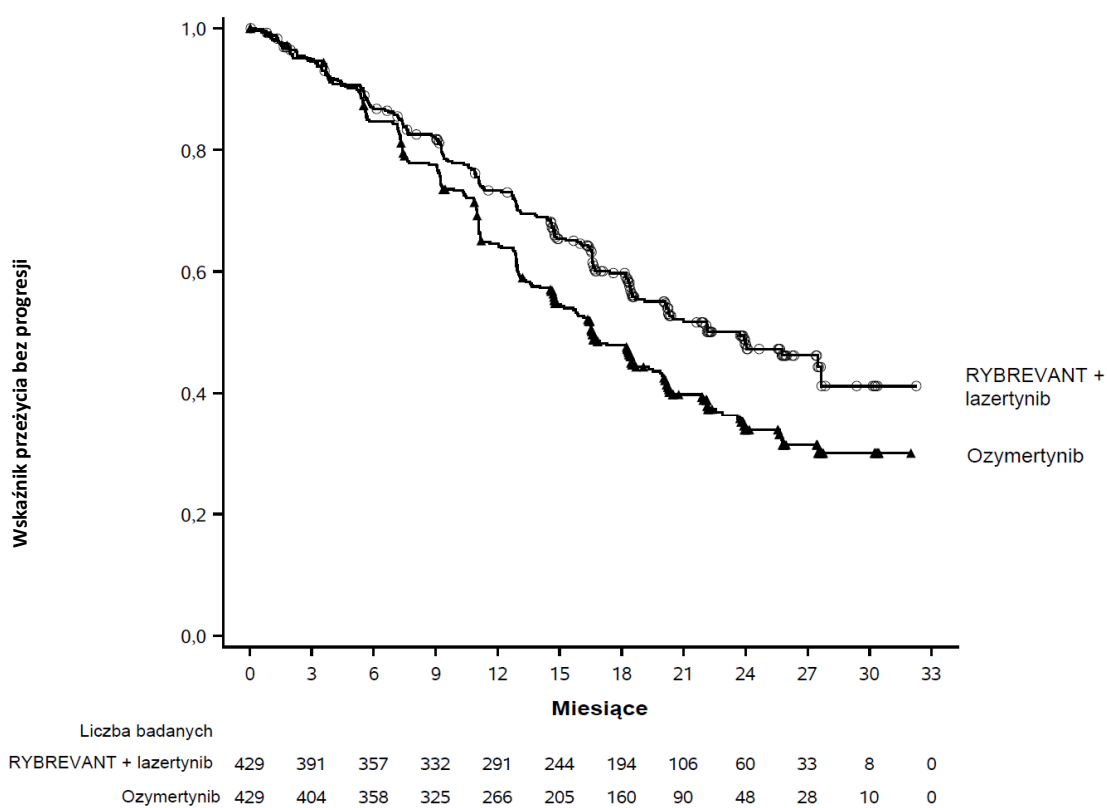
BICR = zaślepiiony niezależny przegląd centralny; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania

Wyniki PFS pochodzą z okresu odcięcia danych 11 sierpnia 2023 r. przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 22 miesiące. Wyniki DOR i ORR pochodzą z okresu odcięcia danych 13 maja 2024 r. przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 31,3 miesiące. Wyniki dotyczące OS pochodzą z danych zebranych do dnia 4 grudnia 2024 r., przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 37,8 miesiące.

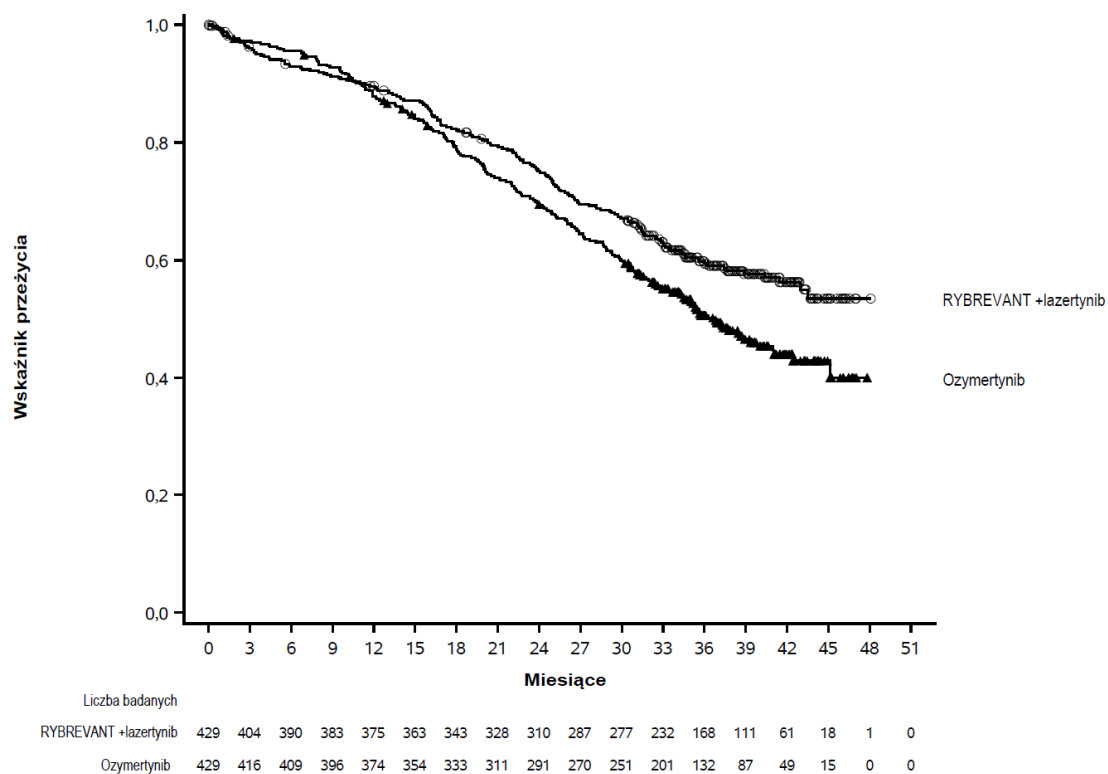
^a BICR według RECIST v1.1

^b W oparciu o potwierdzonych respondentów.

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



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



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

Tabela 11: Wewnątrzczaszkowy ORR i DOR według oceny BICR u osób ze zmianami wewnątrzczaszkowymi na początku badania MARIPOSA

	Rybrevant + lazertynib (N=180)	Ozymertynib (N=186)
Ocena odpowiedzi guza wewnątrzczaszkowego		
Wewnątrzczaszkowy ORR (CR+PR), % (95% CI)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Pełna odpowiedź	64%	59%
Wewnątrzczaszkowy DOR		
Liczba respondentów	140	144
Mediana, miesiące (95% CI)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

CI = przedział ufności

NE = nie do oszacowania

Wewnątrzczaszkowe wyniki ORR i DOR pochodzą z daty odcięcia danych 4 grudnia 2024 r. z medianą obserwacji wynoszącą 37,8 miesięcy.

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

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

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

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

Rybrevant w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem wykazał statystycznie istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z karboplatiną i pemetreksedem, z HR wynoszącym 0,48 (95% CI: 0,36, 0,64; p<0,0001). W czasie drugiej analizy pośredniej dla OS, z medianą obserwacji wynoszącą około 18,6 miesięcy dla ramienia Rybrevant-CP i około

17,8 miesięcy dla ramienia CP, HR OS wyniósł 0,73 (95%CI: 0,54, 0,99; p=0,0386). Nie było to istotne statystycznie (testowane na wcześniej określonym poziomie istotności 0,0142).

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 12.

Tabela 12: Wyniki skuteczności w badaniu MARIPOSA-2

	Rybrevant + karboplatyna+ pemetreksed (N=131)	karboplatyna+pemetreksed (N=263)
Przeżycie wolne od progresji (PFS) ^a		
Liczba zdarzeń	74 (57)	171 (65)
Mediana, miesiące (95% CI)	6,3 (5,6; 8,4)	4,2 (4,0; 4,4)
HR (95% CI); wartość p	0,48 (0,36; 0,64); p<0,0001	
Całkowite przeżycie (OS)		
Liczba zdarzeń	65 (50)	143 (54)
Mediana, miesiące (95% CI)	17,7 (16,0; 22,4)	15,3 (13,7; 16,8)
HR (95% CI); wartość p ^b	0,73 (0,54; 0,99); p=0,0386	
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi ^a		
ORR, % (95% CI)	64% (55%, 72%)	36% (30%, 42%)
Iloraz szans (95% CI); wartość p	3,10 (2,00; 4,80); p<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi (DOR) ^a		
Mediana (95% CI), miesiące	6,90 (5,52; NE)	5,55 (4,17; 9,56)
Pacjenci z DOR ≥ 6 miesięcy	31,9%	20,0%

CI = przedział ufności

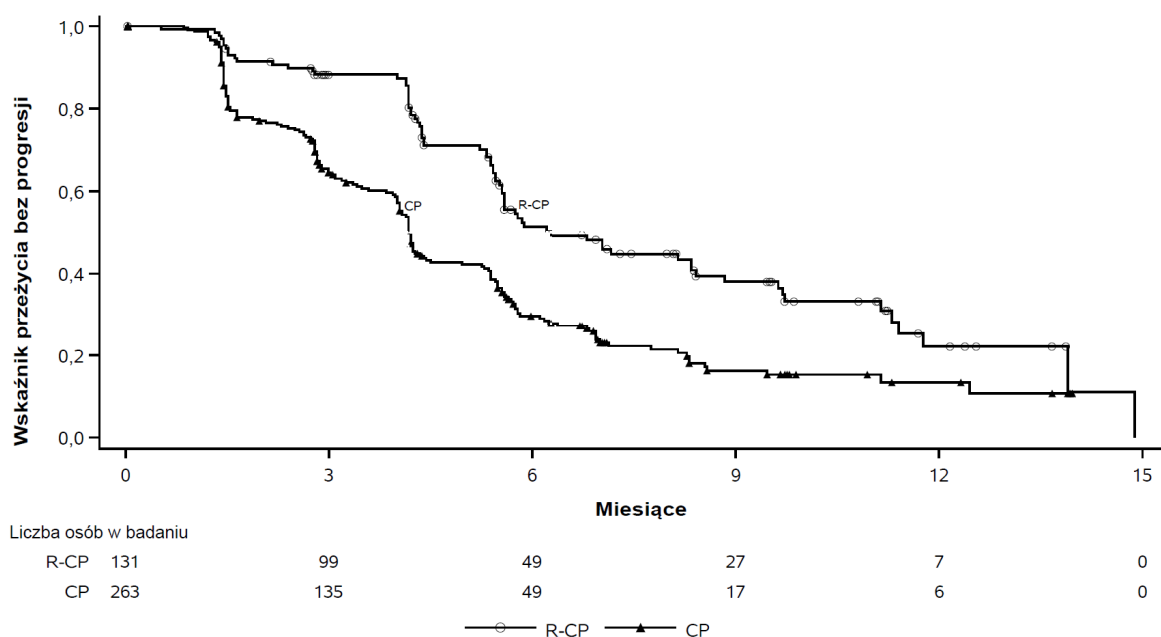
NE = nie do oszacowania

Wyniki PFS, DOR i ORR pochodzą z okresu odcięcia danych 10 lipca 2023 r., kiedy przeprowadzono testowanie hipotez i ostateczną analizę dla tych punktów końcowych. Wyniki OS pochodzą z danych odciętych 26 kwietnia 2024 r. z drugiej analizy pośredniej OS.

^a Ocena BICR

^b Wartość p jest porównywana z 2-stronnym poziomem istotności wynoszącym 0,0142. W związku z tym wyniki OS nie są istotne od drugiej analizy okresowej.

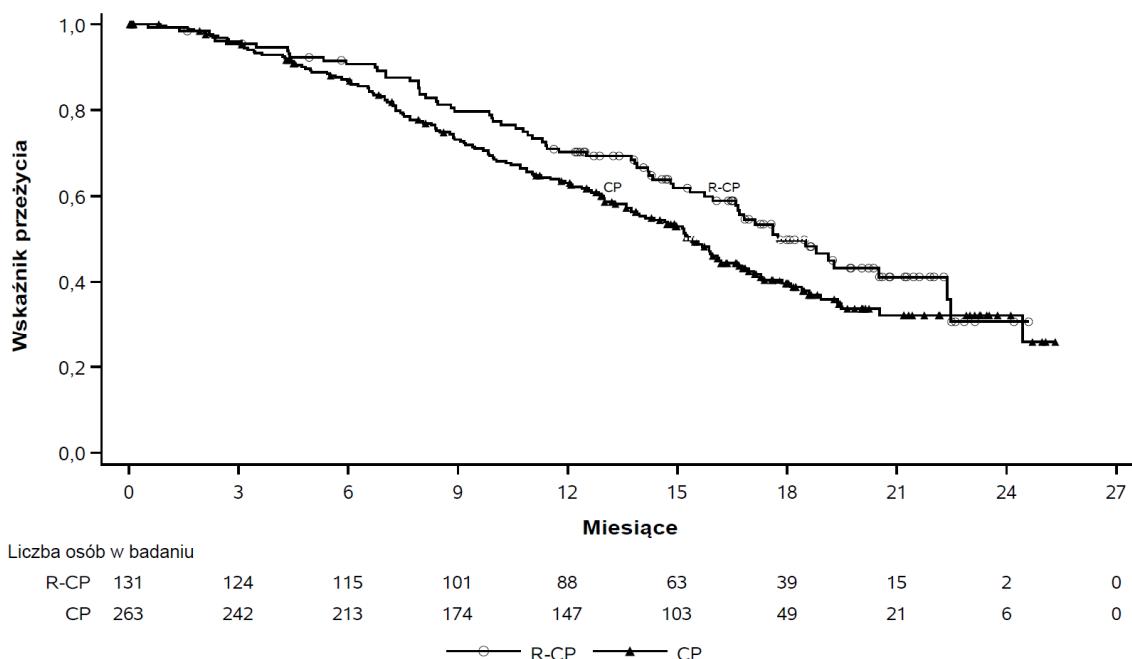
Wykres 3: Krzywa Kaplana-Meiera PFS u wcześniej leczonych pacjentów z NSCLC według oceny BICR



Korzyści w zakresie PFS, wynikające ze stosowania schematu Rybrevant-CP w porównaniu ze schematem CP, były spójne we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach poddanych

analizie, w tym pod względem pochodzenia etnicznego, wieku, płci, historii palenia tytoniu i statusu przerzutów do OUN w momencie rozpoczęcia badania.

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



Dane dotyczące skuteczności stosowania w przypadku przerzutów wewnątrzczaszkowych

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

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

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

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

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

Rybrevent podawano dożylnie w dawce 1400 mg (pacjentom o masie ciała <80 kg) lub 1750 mg (pacjentom o masie ciała ≥80 kg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie co 3 tygodnie w dawce 1750 mg (pacjentom o masie ciała <80 kg) lub 2100 mg (pacjentom o masie ciała ≥80 kg), począwszy od 7. tygodnia, aż do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Karboplatinę podawano dożylnie w zakresie pola pod krzywą stężenia w czasie 5 mg/ml na minutę raz na

3 tygodnie, przez okres do 12 tygodni. Pemetreksed podawano dożylnie w dawce 500 mg/m² raz na 3 tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Randomizacja była stratyfikowana według stanu sprawności ECOG (0 lub 1) i wcześniejszych przerzutów do mózgu (tak lub nie). Pacjenci przydzieleni losowo do ramienia z karboplatiną i pemetreksedem, u których potwierdzono progresję choroby, mogli przejść na monoterapię produktem Rybrevant.

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

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

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 13.

Tabela 13: Wyniki skuteczności w badaniu PAPILLON

	Rybrevant + karboplatyna+ pemetreksed (N=153)	karboplatyna+ pemetreksed (N=155)
Przeżycie wolne od progresji (PFS) ^a		
Liczba zdarzeń	84 (55%)	132 (85%)
Mediana, miesiące (95% CI)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (95% CI); wartość p	0,395 (0,29;0,52); p<0,0001	
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi ^{a,b}		
ORR, % (95% CI)	73% (65%;80%)	47% (39%; 56%)
Iloraz szans (95% CI); wartość p	3,0 (1,8; 4,8); p<0,0001	
Pełna odpowiedź	3,9%	0,7%
Częściowa odpowiedź	69%	47%
Całkowite przeżycie (OS) ^c		
Liczba zdarzeń	40	52
Mediana OS, miesiące (95% CI)	NE (28,3; NE)	28,6 (24,4; NE)
HR (95% CI); wartość p	0,756 (0,50; 1,14); p=0,1825	

CI = przedział ufności

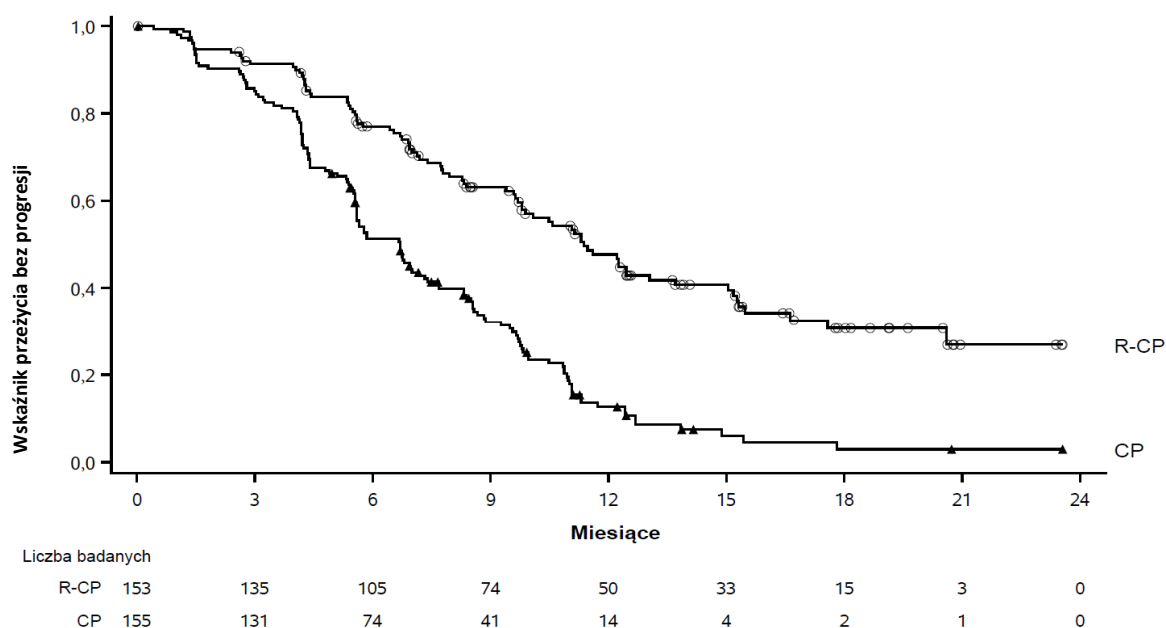
NE = nie do oszacowania

^a Zaślepiiony niezależny przegląd centralny według RECIST v1.1

^b Na podstawie oszacowania Kaplana-Meiera.

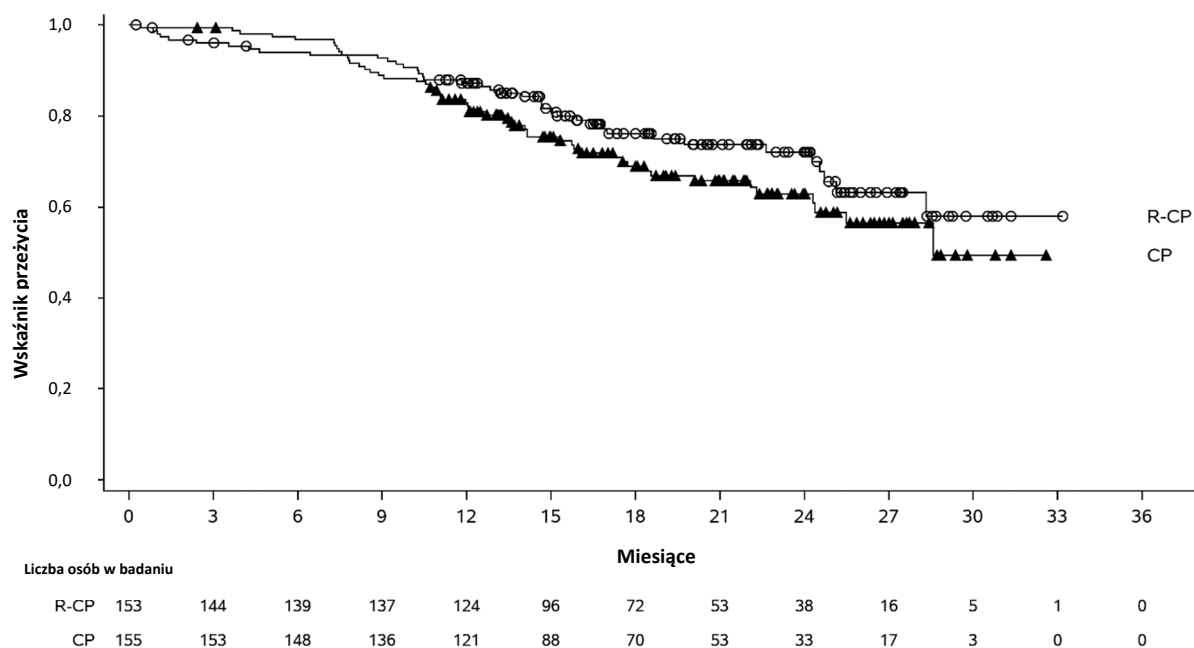
^c Na podstawie wyników zaktualizowanego OS z medianą obserwacji wynoszącą 20,9 miesiąca. Analiza OS nie została skorygowana o potencjalnie zakłócający wpływ krzyżowania (78 [50,3%] pacjentów w ramieniu karboplatyna + pemetreksed, którzy otrzymali następnie leczenie Rybrevantem w monoterapii).

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



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

Wykres 6: Krzywa Kaplana-Meiera OS u wcześniej nieleczonych pacjentów z NSCLC



Wcześniej leczony niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) z mutacjami insercji eksonu 20 (CHRYSA LIS)

CHRYSA LIS to wieloośrodkowe, otwarte, wielokohortowe badanie, które przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności produktu Rybrevant u pacjentów z miejscowo zaawansowanym

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

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

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 14.

Tabela 14. Wyniki skuteczności w badaniu CHRYSALIS

	Ocena badacza (N=114)
Całkowity odsetek odpowiedzi^{a,b} (95% CI)	37% (28%; 46%)
Całkowita odpowiedź	0%
Częściowa odpowiedź	37%
Czas trwania odpowiedzi	
Mediana ^c (95% CI), miesiące	12,5 (6,5; 16,1)
Pacjenci z DOR $\geq$ 6 miesięcy	64%

CI = przedział ufności

^a Potwierdzona odpowiedź.

^b Wyniki ORR i DOR w ocenie badacza były zgodne z wynikami podawanymi w ocenie BICR; ORR według oceny BICR wynosił 43% (34%, 53%), z 3% odsetkiem CR i 40% odsetkiem PR, mediana DOR według oceny BICR wynosiła 10,8 miesięcy (95% CI: 6,9, 15,0), a chorych z DOR $\geq$ 6 miesięcy według oceny BICR było 55%.

^c W oparciu o estymację Kaplana-Meiera.

Aktywność przeciwnowotworową zaobserwowano we wszystkich badanych podtypach mutacji.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zasadniczo nie obserwowano różnic w skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku $\geq$ 65 lat i pacjentami w wieku <65 lat.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Na podstawie danych z monoterapii produktem Rybrevant, pole powierzchni pod krzywą stężenia amiwantamabu w zależności od czasu ($AUC_{\text{tydzień 1}}$) rośnie proporcjonalnie w zakresie dawek od 350 do 1750 mg.

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

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rybrevant u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Rakotwórczość i mutagenność

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian dwuwodny (EDTA)
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
L-metionina
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po rozcieńczeniu

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

Przygotowanie

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

Podawanie

- Podać rozcieńczony roztwór za pomocą infuzji dożyłnej z użyciem zestawu infuzyjnego z regulatorem przepływu oraz sterylnym, niepirogennym filtrem z polieterosulfonu o niskim stopniu wiązania białek (PES) na linii (rozmiar porów 0,22 lub 0,2 mikrometra). Zestaw do podawania musi być wykonany z poliuretanu (PU), polibutadienu (PBD), PVC, PP albo PE.
- Zestaw do podawania z filtrem należy napełnić 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu przed rozpoczęciem każdej infuzji produktu Rybrevant.
- Nie należy prowadzić infuzji produktu leczniczego Rybrevant równocześnie w tej samej linii dożyłnej z innymi środkami.
- Rozcieńczony roztwór należy podać w ciągu 10 godzin (łącznie z czasem infuzji) w temperaturze pokojowej (15°C do 25°C) i w świetle pomieszczenia

- Ze względu na częstość występowania IRR przy podawaniu pierwszej dawki, w tygodniu 1. i tygodniu 2. amiwantamab należy podawać w infuzji do żyły obwodowej; w kolejnych tygodniach, gdy ryzyko IRR jest mniejsze, można zastosować infuzję przez dożylne dożycie centralne. Należy zapoznać się z szybkością infuzji w punkcie 4.2.

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1594/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 września 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rybrevant 1600 mg roztwór do wstrzykiwań
Rybrevant 2240 mg roztwór do wstrzykiwań
Rybrevant 2400 mg roztwór do wstrzykiwań
Rybrevant 3520 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rybrevant 1600 mg roztwór do wstrzykiwań

Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 160 mg amiwantamabu.

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

Rybrevant 2240 mg roztwór do wstrzykiwań

Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 160 mg amiwantamabu.

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

Rybrevant 2400 mg roztwór do wstrzykiwań

Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 160 mg amiwantamabu.

Jedna fiolka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2400 mg amiwantamabu.

Rybrevant 3520 mg roztwór do wstrzykiwań

Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 160 mg amiwantamabu.

Jedna fiolka 22 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 3520 mg amiwantamabu.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden ml roztworu zawiera 0,6 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rybrevant w postaci do podawania podskórnego jest wskazany:

- w skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) z delecjami w eksonie 19 lub mutacjami substytucyjnymi L858R w eksonie 21 genu EGFR.

- w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z delecjami w eksonie 19 lub mutacjami substytucyjnymi L858R w eksonie 21 genu EGFR po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w tym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (ang. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI).
- w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 genu EGFR.
- w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

U pacjentów obecnie otrzymujących dożylnie amiwantamab można stosować produkt Rybrevant w postaci podskórnej jako alternatywę dla amiwantamabu podawanego dożylnie, począwszy od następnej zaplanowanej dawki.

U pacjentów obecnie otrzymujących produkt Rybrevant w postaci podskórnej w schemacie dawkowania co 2 tygodnie, jako alternatywę można zastosować schemat dawkowania co 4 tygodnie, począwszy od następnej zaplanowanej dawki.

Dawkowanie

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

Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem lub w monoterapii

Zalecane dawki produktu leczniczego Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem lub w monoterapii, w zależności od masy ciała, przedstawiono w tabeli 1. (dawkowanie co 4 tygodnie) oraz tabeli 2. (dawkowanie co 2 tygodnie).

Tabela 1: Zalecane dawkowanie produktu Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem lub w monoterapii (dawkowanie co 4 tygodnie).

Masa ciała na początku leczenia*	Zalecana dawka	Harmonogram
Mniejsza niż 80 kg	1600 mg	• Raz w tygodniu (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4.
	3520 mg	• Co 4 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia
Większa lub równa 80 kg	2240 mg	• Raz w tygodniu (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4
	4640 mg	• Co 4 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia

* Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku późniejszych zmian masy ciała.

Tabela 2: Zalecane dawkowanie produktu Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem lub w monoterapii (dawkowanie co 2 tygodnie).

Masa ciała na początku leczenia*	Zalecana dawka	Harmonogram
Mniejsza niż 80 kg	1600 mg	- Raz w tygodniu (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. - Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia
Większa lub równa 80 kg	2240 mg	- Raz w tygodniu (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. - Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia

* Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku późniejszych zmian masy ciała.

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

Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem

Zalecane dawki produktu Rybrevant w postaci podskórnej stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem, w oparciu o wyjściową masę ciała, podano w tabeli 3.

Table 3: Zalecana dawka produktu Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (dawkowanie co 3 tygodnie)

Masa ciała na początku leczenia*	Zalecana dawka	Harmonogram
Mniejsza niż 80 kg	1600 mg	Pierwsza dawka w 1. tygodniu, 1. dniu
	2400 mg	- Raz w tygodniu (łącznie 3 dawki) od 2. do 4. tygodnia - Co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia
Większa lub równa 80 kg	2240 mg	Pierwsza dawka w 1. tygodniu, 1. dniu
	3360 mg	- Raz w tygodniu (łącznie 3 dawki) od 2. do 4. tygodnia - Co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia

* Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku późniejszych zmian masy ciała.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem produkt Rybrevant w postaci podskórnej należy podawać po karboplatinie i pemetreksedzie w następującej kolejności: pemetreksed, karboplatyna, a następnie Rybrevant. Informacje dotyczące dawkowania karboplatyny i pemetreksedu znajdują się w punkcie 5.1 oraz w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Czas trwania terapii

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

Pominięcie dawki

Dawkowanie co 4 tygodnie lub co 2 tygodnie: W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Rybrevant w postaci podskórnej w okresie od 1. do 4. tygodnia, należy ją podać w ciągu 24 godzin. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Rybrevant w postaci podskórnej począwszy od tygodnia 5, należy ją podać w ciągu 7 dni.

Dawkowanie co 3 tygodnie: W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Rybrevant w postaci podskórnej w okresie od 1. do 3. tygodnia, należy ją podać w ciągu 24 godzin. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Rybrevant w postaci podskórnej począwszy od tygodnia 4, należy ją podać w ciągu 7 dni.

Jeśli pominięta dawka nie zostanie podana zgodnie z niniejszymi wytycznymi, nie należy podawać pominiętej dawki, a następną dawkę należy podać zgodnie ze zwykłym schematem dawkowania.

Modyfikacje dawki

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

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

Tabela 4. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Dawka*	Dawka po pierwszym przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego	Dawka po drugim przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego	Dawka po trzecim przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego
1600 mg	1050 mg	700 mg	Przerwać podawanie produktu Rybrevant w postaci podskórnej
2240 mg	1600 mg	1050 mg	
2400 mg	1600 mg	1050 mg	
3360 mg	2240 mg	1600 mg	
3520 mg	2400 mg	1600 mg	
4640 mg	3360 mg	2240 mg	

* Dawka, przy której wystąpiło działanie niepożądane

Reakcje związane z podaniem

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

- Stopień 1-3 (łagodny-ciężki): Po ustąpieniu objawów należy wznowić podawanie produktu leczniczego Rybrevant w postaci wstrzyknięć podskórnych. Jednocześnie stosowane produkty lecznicze należy podawać z następną dawką, w tym deksametazon (20 mg) lub jego odpowiednik (patrz tabela 5).
- Nawracający stopień 3. lub stopień 4. (zagrożający życiu): Odstawić na stałe produkt Rybrevant.

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

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

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

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

należy odstawić produkt Rybrevant. Leczenie można kontynuować stosując lazertynib w tej samej dawce (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i paznokci

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji skórnych i dotyczących paznokci u pacjentów otrzymujących produkt Rybrevant zaleca się profilaktyczne stosowanie doustnych i miejscowych antybiotyków. Zaleca się również stosowanie niekomedogennego środka nawilżającego do skóry (preferowane są preparaty na bazie ceramidów lub inne preparaty zapewniające długotrwałe nawilżenie skóry i niezawierające środków wysuszających) na twarz i całe ciało (z wyjątkiem skóry głowy) oraz roztworu chlorheksydyny do mycia rąk i stóp. Pacjentów należy poinstruować, aby ograniczyli ekspozycję na słońce w trakcie i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia produktem Rybrevant. Więcej informacji na temat profilaktyki reakcji skórnych i paznokci znajduje się w punkcie 4.4.

Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 1.-2., należy rozpocząć leczenie objawowe zgodnie ze wskazaniami klinicznymi; jeśli po 2 tygodniach nie nastąpi poprawa utrzymującej się wysypki stopnia 2., należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz Tabela 4). Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 3., należy rozpocząć leczenie objawowe zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i rozważyć przerwanie podawania produktu Rybrevant, aż do momentu poprawy stanu związanego z tym działaniem niepożądanym. Po złagodzeniu reakcji ze strony skóry lub paznokci do stopnia ≤ 2 ., należy wznowić podawanie produktu Rybrevant w zmniejszonej dawce. Jeżeli u pacjenta wystąpią reakcje skórne stopnia 4., należy odstawić na stałe produkt leczniczy Rybrevant (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

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

Zalecane stosowane jednocześnie produkty lecznicze

Przed podaniem pierwszej dawki (tydzień 1., dzień 1.), należy podać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe oraz glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z podaniem (patrz tabela 5). W przypadku kolejnych dawek konieczne jest podawanie leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych. Glikokortykosteroidy należy również ponownie włączyć po dłuższych przerwach w dawkowaniu. W razie konieczności należy podawać leki przeciwwymiotne.

Tabela 5. Schemat dawkowania premedykacji

Premedykacja	Dawka	Droga podawania	Zalecane okno dawkowania przed podaniem produktu Rybrevant w postaci podskórnej
Lek przeciwhistaminowy*	Difenhydramina (25 do 50 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	15 do 30 minut
		Doustnie	30 do 60 minut
Lek przeciwgorączkowy*	Paracetamol/acetaminofen (650 do 1000 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	15 do 30 minut
		Doustnie	30 do 60 minut
Glikokortykosteroid†	Deksametazon (20 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	45 do 60 minut
		Doustnie	Co najmniej 60 minut

Glikokortykosteroid[‡]	Deksametazon (10 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	45 do 60 minut
		Doustnie	60 do 90 minut

* Wymagany przy wszystkich dawkach.

† Wymagany przy dawce początkowej (tydzień 1., dzień 1.) lub przy następnej dawce w przypadku reakcji związanej z podaniem

‡ Opcjonalny w przypadku kolejnych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Roztwór do wstrzykiwań Rybrevant jest przeznaczony wyłącznie do stosowania podskórnego.

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

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

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

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

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

Przy kolejnych wstrzyknięciach należy zmieniać miejsca wstrzyknięć.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Reakcje związane z podaniem

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

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

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

Choroba śródmiąższowa płuc

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

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

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

W przypadku amiwantamabu podawanego dożylnie obserwowano przypadki zakończone zgonem. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego o bezpośrednim działaniu (DOAC) lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K.

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

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

Zaburzenia skóry i paznokci

U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły takie objawy, jak wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd, suchość skóry i owrzodzenie skóry (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, aby w trakcie leczenia produktem Rybrevant oraz 2 miesiące po jego zakończeniu ograniczyli ekspozycję na słońce. Zalecana jest odzież ochronna i stosowanie kremów przeciwsłonecznych o szerokim spektrum UVA/UVB. Zalecane są działania profilaktyczne w celu zapobiegania wysypce. Obejmują one, na początku terapii, profilaktyczne podawanie doustnego antybiotyku (np. doksycyklinę lub minocyklinę, 100 mg dwa razy na dobę) rozpoczynając w dniu 1., przez 12 pierwszych tygodni leczenia i po zakończeniu doustnej antybiotykoterapii miejscowy antybiotyk (np. 1% klindamycynę) na skórę głowy przez kolejne 9 miesięcy leczenia. Zalecane jest stosowanie niekomedogennego środka nawilżającego (preferowane są preparaty na bazie ceramidów lub inne preparaty, które zapewniają długotrwałe nawilżenie skóry i nie zawierają środków wysuszających) do skóry twarzy i całego ciała (z wyjątkiem skóry głowy) oraz roztworu chloroheksydyny do mycia rąk i stóp, rozpoczynając w dniu 1., i kontynuować podczas leczenia.

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

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

Zaburzenia oka

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

Zawartość sodu

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

Zawartość polisorbatu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,6 mg polisorbatu 80 w każdym ml, co odpowiada 6 mg w fiole 10 ml, 8,4 mg w fiole 14 ml, 9 mg w fiole 15 ml, lub 13,2 mg w fiole 22 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje nadwrażliwości.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

unikalnego epitopu na EGFR i MET nie przewiduje się, aby wpływał on na enzymy metabolizujące leki.

Szczepionki

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rybrevant w monoterapii

W zestawie danych uzyskanych podczas stosowania produktu leczniczego Rybrevant w postaci dożylniej w monoterapii (N=380), najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia były: wysypka (76%), reakcje związane z infuzją (67%), toksyczne działanie na paznokcie

(47%), hipoalbuminemia (31%), obrzęk (26%), zmęczenie (26%), zapalenie jamy ustnej (24%), nudności (23%) i zaparcia (23%). Ciężkie działania niepożądane to: ILD (1,3%), reakcje związane z infuzją (1,1%) oraz wysypka (1,1%). U trzech procent pacjentów przerwano podawanie produktu Rybrevant ze względu na działania niepożądane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania leczenia, były: reakcje związane z infuzją (1,1%), ILD (0,5%) oraz toksyczne działanie na paznokcie (0,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących Rybrevant w monoterapii, przedstawiono w tabeli 6.

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

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

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

Tabela 6. Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących Rybrevant w monoterapii (N=380)

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Każdy stopień (%)	Stopień 3.-4. (%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
hipoalbuminemia* (patrz punkt 5.1)	Bardzo często	31	2 [†]
zmniejszony apetyt		16	0,5 [†]
hipokalcemia		10	0,3 [†]
hipokaliemia	Często	9	2
hipomagnezemia		8	0
Zaburzenia układu nerwowego			
zawroty głowy*	Bardzo często	13	0,3 [†]
Zaburzenia oka			
zaburzenia widzenia*	Często	3	0
wzrost rzęs*		1	0
inne zaburzenia oka*		6	0
zapalenie rogówki	Niezbyt często	0,5	0
zapalenie błony naczyniowej		0,3	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
choroba śródmiąższowa płuc*	Często	3	0,5 [†]
Zaburzenia żołądka i jelit			
biegunka	Bardzo często	11	2 [†]
zapalenie jamy ustnej*		24	0,5 [†]
nudności		23	0,5 [†]
zaparcia		23	0
wymioty		12	0,5 [†]
ból brzucha*	Często	9	0,8 [†]
guzki krwawnicze odbytu		3,7	0

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	15	2
zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		13	1
zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi		12	0,5 [†]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
wysypka*	Bardzo często	76	3 [†]
toksyczne działanie na paznokcie*		47	2 [†]
sucha skóra*		19	0
świąd		18	0
owrzodzenie skóry	Niezbyst często	0,8	0
toksyczna rozplywna martwica naskórka		0,3	0,3 [†]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
bóle mięśniowe	Bardzo często	11	0,3 [†]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
obrzęk*	Bardzo często	26	0,8 [†]
zmęczenie*		26	0,8 [†]
gorączka		11	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
reakcja związana z infuzją	Bardzo czesto	67	2

* Terminy zbiorcze

[†] Tylko zdarzenia stopnia 3

Rybrewant w skojarzeniu z lazertynibem

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

W zbiorze danych dotyczących produktu leczniczego Rybrewant (w postaci dożylnej lub podskórnej) w skojarzeniu z lazertynibem (N=829), najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia ($\geq 20\%$ pacjentów) były wysypka (87%), działania toksyczne na paznokcie (68%), hipoalbuminemia (49%), hepatotoksyczność (43%), zapalenie jamy ustnej (43%), obrzęk (42%), zmęczenie (34%), parestezje (29%), biegunka (26%), zaparcia (25%), suchość skóry (25%), nudności (24%), świąd (24%) i zmniejszony apetyt (23%).

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

Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 14% pacjentów, którzy otrzymywali Rybrewant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem, w tym ILD (4,2%), VTE (2,2%), hepatotoksyczność (2,2%) i zmęczenie (1,5%). Siedem procent pacjentów przerwało leczenie produktem Rybrewant w postaci podskórnej z powodu działań niepożądanych. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Rybrewant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia ($\geq 1\%$ pacjentów), prowadzącymi do przerwania stosowania produktu Rybrewant w postaci podskórnej, były ILD (3,7%), wysypka (1,2%) i działania toksyczne na paznokcie (1,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rybrevant (w postaci dożylniej lub podskórnej) w skojarzeniu z lazertynibem podsumowano w tabeli 7.

Poniższe dane dotyczące bezpieczeństwa odzwierciedlają ekspozycję na Rybrevant (w postaci dożylniej lub podskórnej) w skojarzeniu z lazertynibem u 829 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC, w tym 421 pacjentów w badaniu MARIPOSA, 202 pacjentów w kohortach 1, 5 i 6 badania PALOMA-2 oraz 206 pacjentów w ramieniu z postacią podskórną badania PALOMA-3. Pacjenci otrzymywali Rybrevant (w postaci dożylniej lub podskórnej) do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana całkowitego czasu trwania leczenia amiwantamabem zarówno w przypadku postaci dożylniej, jak i podskórnej wynosiła 9,1 miesiący (zakres: od 0,1 do 31,4 miesiący). Mediana czasu trwania leczenia dla postaci podskórnej wynosiła 6,1 miesiący (zakres: od 0,1 do 13,2 miesiący), podczas gdy mediana czasu trwania leczenia dla postaci dożylniej wynosiła 18,5 miesiący (zakres: od 0,2 do 31,4 miesiący).

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

Tabela 7: Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Rybrevant (w postaci dożylniej lub podskórnej) w skojarzeniu z lazertynibem (N=829)

dożylniej lub podskórnej) w skojarzeniu z laserem (14-827)			
Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Każdy stopień (%)	Stopień 3.-4. (%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
hipoalbuminemia*	Bardzo często	49	4,6
zmniejszony apetyt		23	0,7
hipokalcemia		18	1,1
hipokaliemia		12	2,7
hipomagnezemia	Często	6	0
Zaburzenia układu nerwowego			
parestezje*, a	Bardzo często	29	1,2
zawroty głowy*		12	0
Zaburzenia oka			
inne zaburzenia oka*	Bardzo często	19	0,5
zaburzenia widzenia*	Często	3,6	0
zapalenie rogówki		1,9	0,2
wzrost rzęs*		1,8	0
Zaburzenia naczyniowe			
żylna choroba zakrzepowo-zatorowa			
amiwantamab podawany dożylnie*,b	Bardzo często	37	11
amiwantamab podawany podskórnie*, c	Bardzo często	11	0,7
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
śródmiażdżowa choroba płuc*	Często	3,6	1,7
Zaburzenia żołądka i jelit			
zapalenie jamy ustnej*	Bardzo często	43	2,2
biegunka		26	1,8
zaparcia		25	0
nudności		24	0,7
wymioty		15	0,5
ból brzucha*	Często	9	0,1
guzki krwawnicze odbytu		8	0,1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
hepatotoksyczność*	Bardzo często	43	7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			

wysypka*	Bardzo często	87	22
działania toksyczne na paznokcie*		68	8
sucha skóra*		25	0,7
świąd		24	0,4
owrzodzenie skóry	Często	3,7	0,5
zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej		3,5	0,1
pokrzywka		1,6	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
bóle mięśniowe	Bardzo często	15	0,5
skurcze mięśni		13	0,4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
obrzęk*	Bardzo często	42	2,4
zmęczenie*		34	3,4
gorączka		11	0
reakcje w miejscu wstrzyknięcia*,c,d	Często	6	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
reakcje związane z infuzją/podaniem			
amiwantamab podawany dożylnie ^{b,e}	Bardzo często	63	6
amiwantamab podawany podskórnice ^{c,f}	Bardzo często	14	0,5

* Terminy zbiorcze.

^a Dotyczy wyłącznie lazertynybu.

^b Częstość oparta wyłącznie na badaniach dotyczących amiwantamabu podawanego dożylnie (MARIPOSA [N=421]).

^c Częstość oparta wyłącznie na badaniach dotyczących amiwantamabu podawanego podskórnice (PALOMA-2 kohorty 1 i 6 [N=125], kohorta 5 [N=77] oraz PALOMA-3 ramię podskórnice [N=206]).

^d Reakcje w miejscu wstrzyknięcia to miejscowe objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z podskórnym sposobem podania.

^e Reakcje związane z infuzją to ogólnoustrojowe objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z infuzją dożylną amiwantamabu.

^f Reakcje związane z podaniem to ogólnoustrojowe objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z podaniem amiwantamabu podskórnice.

Rybrevant w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem

W zbiorze danych dotyczących produktu Rybrevant (w postaci dożylniej lub podskórnej) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (N = 444) najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia ($\geq 20\%$ pacjentów) były: wysypka (83%), działania toksyczne na paznokcie (57%), neutropenia (56%), zmęczenie (46%), nudności (44%), zapalenie jamy ustnej (42%), obrzęk (41%), trombocytopenia (40%), zaparcia (39%), hipoalbuminemia (36%), zmniejszenie apetytu (32%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (28%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (24%) oraz wymioty (23%).

Ciężkie działania niepożądane zgłaszano u 19% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem, w tym wymioty (2,8%), ILD (2,8%), nudności (2,1%), zmęczenie (2,1%), VTE (2,1%), neutropenię (2,1%), biegunkę (1,4%) i hipokalcemię (1,4%). 6% pacjentów przerwało stosowanie produktu Rybrevant podawanego podskórnice z powodu działań niepożądanych. U pacjentów leczonych produktem Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia ($\geq 1\%$ pacjentów), które prowadziły do przerwania stosowania produktu Rybrevant w postaci podskórnej, były śródmiąższowa choroba płuc (2,8%) i wysypka (1,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Rybrevant (w postaci dożylniej lub podskórnej) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem podsumowano w tabeli 8.

Poniższe dane dotyczące bezpieczeństwa odzwierciedlają ekspozycję na Rybrevant (w postaci dożylniej lub podskórnej) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem u 444 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC, w tym 151 pacjentów w badaniu PAPILLON,

130 pacjentów w badaniu MARIPOSA-2, 20 pacjentów w badaniu CHRYSALIS oraz 143 pacjentów w badaniach PALOMA-2 kohorty 2 i 3b. Pacjenci otrzymywali Rybrevant (w postaci dożylniej lub podskórnej) do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu trwania leczenia amiwantamabem zarówno dla postaci dożylniej jak i podskórnej wyniosła 7,4 miesiące (zakres: od 0,0 do 28,1 miesiące). Mediana czasu trwania leczenia produktem w postaci podskórnej wyniosła 6,9 miesiące (zakres: od 0,0 do 15,4 miesiące), natomiast mediana czasu trwania leczenia produktem w postaci dożylniej wyniosła 7,7 miesiące (zakres: od 0,0 do 28,1 miesiące).

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej według kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 8: Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rybrevant (w postaci dożylniej lub podskórnej) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem (N = 444)

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria	Każdy	Stopień 3.-4.
Działanie niepożądane	częstości	stopień (%)	(%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
neutropenia	Bardzo często	56	36
trombocytopenia		40	13
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
hipoalbuminaemia*	Bardzo często	36	5
zmniejszony apetyt		32	1,1
hipokaliemia		19	7
hipokalcemia		14	2,0
hipomagnezemia		11	1,8
Zaburzenia układu nerwowego			
zawroty głowy*	Bardzo często	10	0,5
Zaburzenia oka			
inne zaburzenia oka*	Bardzo często	15	0
zaburzenia widzenia*	Często	2,9	0
wzrost rzęs	Niezbyt często	0,7	0
zapalenie rogówki		0,2	0
zapalenie błony naczyniowej		0,2	0
Zaburzenia naczyniowe			
żylna choroba zakrzepowo-zatorowa			
amiwantamab podawany dożylnie*,a	Bardzo często	14	3,0
amiwantamab podawany podskórnie*,b	Bardzo często	18	2,8
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
śródmiażdżowa choroba płuc*	Często	2,5	1,4
Zaburzenia żołądka i jelit			
nudności	Bardzo często	44	1,4
zapalenie jamy ustnej*		42	4,3
zaparcia		39	0,2
wymioty		23	2,9
biegunka		19	2,5
ból brzucha*		12	0,5
guzki krwawnicze odbytu	Często	8	0,5
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
wysypka*	Bardzo często	83	14
działania toksyczne na paznokcie*		57	4,3
sucha skóra*		14	0,2

świąd		12	0
owrzodzenie skóry	Często	3,2	0,7
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
bóle mięśniowe	Często	6	0,5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
zmęczenie*	Bardzo często	46	6
obrzęk*		41	1,4
gorączka		13	0,2
reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^{a,b,c}	Często	3,5	0
Badania diagnostyczne			
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	28	4,1
zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		24	1,4
zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często	8	0,2
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
reakcje związane z infuzją/podaniem			
amiwantamab podawany dożylnie ^{a,d}	Bardzo często	51	3,0
amiwantamab podawany podskórnie ^{b,e}	Bardzo często	7	0

* Terminy zbiorcze.

^a Częstość oparta wyłącznie na badaniach dotyczących amiwantamabu podawanego dożylnie (CHRYSLIS [N=20], PAPILLON [N=151], MARIPOSA-2 [N=130]).

^b Częstość oparta wyłącznie na badaniach dotyczących amiwantamabu podawanego podskórnie (kohorty 2 i 3B badania PALOMA-2 [N=143]).

^c Reakcje w miejscu wstrzyknięcia to miejscowe objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z podskórnym sposobem podania.

^d Reakcje związane z infuzją to ogólnoustrojowe objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z infuzją dożylną amiwantamabu.

^e Reakcje związane z podaniem to ogólnoustrojowe objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z podaniem amiwantamabu podskórnie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z podaniem

Reakcje związane z podaniem produktu odnotowano u 14% pacjentów leczonych produktem Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem oraz u 7% pacjentów leczonych produktem Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem. Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji związanych z podaniem to: duszność, zaczerwienienie twarzy, gorączka, dreszcze, nudności i dyskomfort w klatce piersiowej. U pacjentów leczonych produktem Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem mediana czasu do wystąpienia pierwszych reakcji związanych z podaniem wyniosła 1,9 godziny (zakres: od 0,0 do 176,5 godzin), przy czym większość reakcji związanych z podaniem (96 %) miała nasilenie stopnia 1. lub 2. U pacjentów leczonych produktem Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem mediana czasu do wystąpienia pierwszych reakcji związanych z podaniem wyniosła 2,1 godzin (zakres: od 0,7 do 3,1 godzin), przy czym wszystkie reakcje związane z podaniem miały nasilenie stopnia 1. lub 2. W badaniu PALOMA-3 reakcje związane z podaniem zgłaszano u 13% pacjentów leczonych produktem Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem, w porównaniu z 66% pacjentów leczonych produktem Rybrevant w postaci dożylniej w skojarzeniu z lazertynibem.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 6% pacjentów leczonych produktem Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem i oraz u 3,5% pacjentów leczonych produktem Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały nasilenie stopnia 1. lub 2. Najczęstszym objawem reakcji w miejscu wstrzyknięcia był rumień.

Choroba śródmiąższowa płuc

Choroba śródmiąższowa płuc (ILD) lub działania niepożądane podobne do ILD były zgłaszane podczas stosowania amiwantamabu, jak również innych inhibitorów EGFR. ILD zgłoszono u 3,6% pacjentów leczonych produktem Rybrevant (w postaci dożylniej lub podskórnej) w skojarzeniu z lazertynibem, w tym u 2 (0,2%) pacjentów z reakcją zakończoną zgonem oraz u 2,5% pacjentów leczonych produktem Rybrevant (w postaci dożylniej lub podskórnej) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem. Pacjenci z ILD w wywiadzie, w tym ILD wywołaną lekami lub popromiennym zapaleniem płuc, zostali wykluczeni z badań PALOMA-2 i PALOMA-3.

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

Zdarzenia VTE, w tym zakrzepicę żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT) i zatorowość płucną (ang. pulmonary embolism, PE), zgłoszono u 11% pacjentów otrzymujących Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem w badaniach PALOMA-2 i PALOMA-3. Większość przypadków była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 3 (0,7%) pacjentów. Ponadto 336 (82%) z tych 408 pacjentów otrzymujących Rybrevant w postaci podskórnej przyjmowało profilaktycznie leki przeciwzakrzepowe z bezpośrednim doustnym antykoagulantem lub heparyną drobnocząsteczkową w ciągu pierwszych czterech miesięcy badanego leczenia.

W badaniu PALOMA-3 w celu bezpośredniego porównania ramion, częstość występowania zdarzeń VTE wynosiła 9% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem, w porównaniu do 14% w przypadku leczenia produktem leczniczym Rybrevant w postaci dożylniej w skojarzeniu z lazertynibem, przy podobnym odsetku profilaktycznego stosowania leków przeciwzakrzepowych w obu ramionach leczenia (80% w ramieniu podskórnym vs. 81% w ramieniu dożylnym). W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali profilaktycznie leków przeciwzakrzepowych, ogólna częstość występowania zdarzeń VTE wynosiła 17% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem, przy czym wszystkie zdarzenia VTE zgłaszano jako zdarzenia stopnia 1.-2., a ciężkie zdarzenia VTE zgłaszano u 4,8% tych pacjentów, w porównaniu z ogólną częstością występowania wynoszącą 26% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rybrevant w postaci dożylniej w skojarzeniu z lazertynibem, przy czym zdarzenia VTE stopnia 3. i 4. zgłaszano odpowiednio, u 10% i 2,6%, a ciężkie zdarzenia VTE zgłaszano u 10% tych pacjentów.

Reakcje skórne i dotyczące paznokci

Wysypka (w tym trądzikowe zapalenie skóry), świąd i suchość skóry wystąpiły u pacjentów leczonych produktem Rybrevant (w postaci dożylniej lub podskórnej). Wysypka wystąpiła u 87% pacjentów leczonych produktem Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem, prowadząc do przerwania leczenia produktem Rybrevant u 0,6% pacjentów; i 83% pacjentów leczonych produktem Rybrevant w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem, co doprowadziło do przerwania stosowania produktu Rybrevant u 0,5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem, większość przypadków była stopnia 1. lub 2., z reakcjami stopnia 3. i 4. występującymi odpowiednio, u 22% i 0,1% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Rybrevant w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem większość przypadków miała nasilenie 1. lub 2. stopnia, a reakcje 3. stopnia wystąpiły u 14% pacjentów.

Przeprowadzono badanie fazy 2. z udziałem pacjentów leczonych produktem Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem w celu oceny stosowania profilaktycznego leczenia doustnym antybiotykiem, miejscowym antybiotykiem na skórę głowy, środkiem nawilżającym na twarz i całe ciało (z wyjątkiem skóry głowy) oraz środkiem antyseptycznym na dłonie i stopy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Wykazano zmniejszenie częstości występowania dermatologicznych zdarzeń niepożądanych $\geq$ stopnia 2 w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia w porównaniu ze standardowym postępowaniem dermatologicznym, stosowanym w praktyce klinicznej (38,6% vs. 76,5%, $p < 0,0001$). Ponadto, w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia odnotowano zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych $\geq$ stopnia 2. dotyczących skóry głowy (8,6% vs. 29,4%) oraz zmniejszenie częstości występowania przypadków zmniejszenia dawki (7,1% vs. 19,1%), przerw w leczeniu (15,7% vs. 33,8%) oraz zmniejszenie częstości występowania przypadków zakończenia leczenia (1,4% vs. 4,4%) spowodowanych dermatologicznymi zdarzeniami niepożądanymi.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych produktem Rybrevant (w postaci dożylniej lub podskórnej) wystąpiły zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki u 1,9% pacjentów leczonych produktem Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem i u 0,2% pacjentów leczonych produktem Rybrevant w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem. Inne zgłaszane działania niepożądane obejmowały wzrost rzęs, zaburzenia widzenia i inne zaburzenia oka.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Mechanizm działania

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

Amiwantamab zakłóca funkcje sygnalizacyjne EGFR i MET poprzez blokowanie wiązania ligandu i wzmocnienie degradacji EGFR i MET, zapobiegając w ten sposób wzrostowi i progresji nowotworu. Obecność EGFR i MET na powierzchni komórek nowotworowych umożliwia również nakierowywanie na te komórki w celu ich zniszczenia przez komórki efektorowe układu immunologicznego, takie jak komórki NK (ang. *natural killer*) czy makrofagi, odpowiednio, poprzez

zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) i mechanizmy trogocytozy.

Działanie farmakodynamiczne

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

Albuminy

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

Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem produktu Rybrevant w postaci podskórnej

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

Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem produktu Rybrevant w postaci dożylnej

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

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

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

Dane demograficzne na początku badania i charakterystyka choroby były zrównoważone we wszystkich ramionach leczenia. Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 25-88), przy czym 45% pacjentów było w wieku ≥65 lat; 62% stanowiły kobiety; 59% pacjentów było rasy azjatyckiej, a 38% było rasy białej. Wyjściowy stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0 (34%) lub 1 (66%); 69% nigdy nie paliło; 41% miało wcześniej przerzuty do mózgu; a 90% miało

raka w stadium IV w początkowej diagnozie. W odniesieniu do statusu mutacji EGFR, 60% stanowiły delecje eksonu 19, a 40% stanowiły mutacje substytucyjne eksonu 21 L858R.

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

Analiza końcowa OS wykazała statystycznie istotną poprawę OS dla produktu Rybrewant w skojarzeniu z lazertynibem w porównaniu z ozymertynibem (patrz tabela 9 i wykres 2).

Tabela 9 Wyniki skuteczności w badaniu MARIPOSA

	Rybrewant w postaci dożylniej + lazertynib (N=429)	Ozymertynib (N=429)
Przeżycie wolne od progresji (PFS) ^a		
Liczba zdarzeń	192 (45%)	252 (59%)
Mediana, miesiące (95% CI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
HR (95% CI); wartość-p	0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002	
Całkowite przeżycie (OS)		
Liczba zdarzeń	173 (40%)	217 (51%)
Mediana, miesiące (95% CI)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
HR (95% CI); wartość-p	0,75 (0,61; 0,92); p=0,0048	
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) ^{a b}		
ORR % (95% CI)	80% (76%; 84%)	77% (72%; 81%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR) ^{a,b}		
Mediana, miesiące (95% CI)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

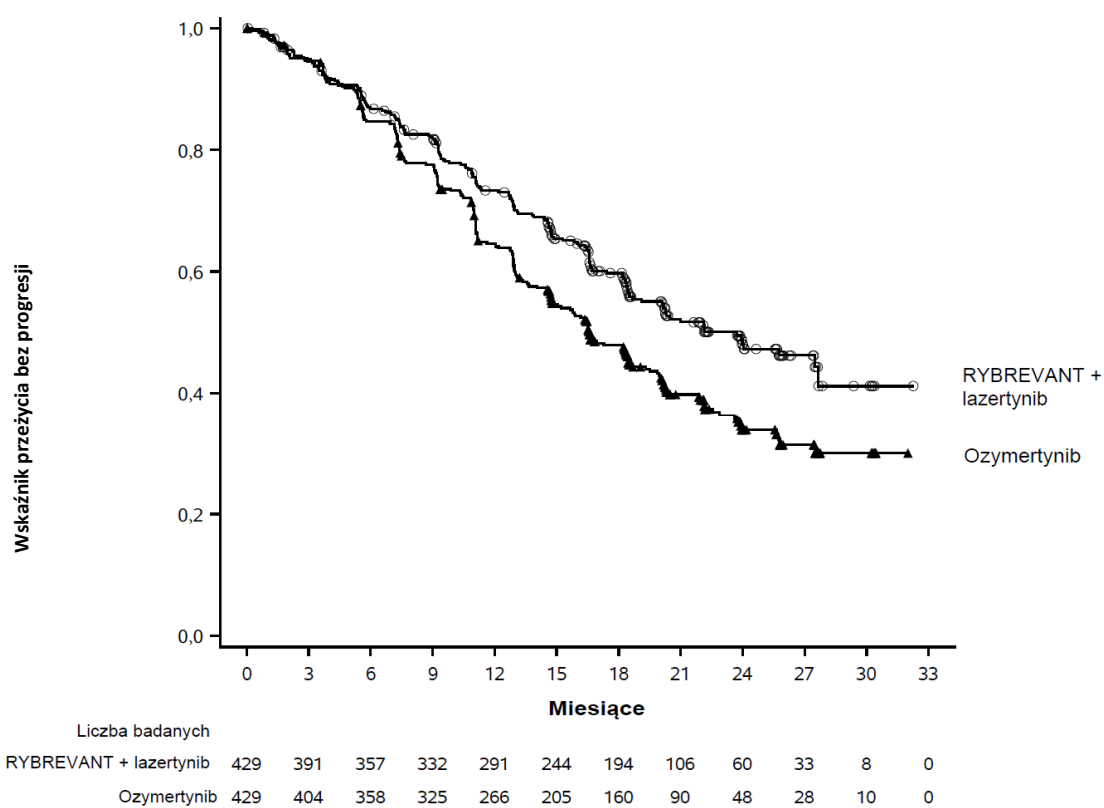
BICR = zaślepiiony niezależny przegląd centralny; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania

Wyniki PFS pochodzą z okresu odcięcia danych 11 sierpnia 2023 r. przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 22 miesiące. Wyniki OS, DOR i ORR pochodzą z okresu odcięcia danych 13 maja 2024 r. przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 31,3 miesiące. Wyniki dotyczące OS pochodzą z danych zebranych do dnia 4 grudnia 2024 r., przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 37,8 miesięcy.

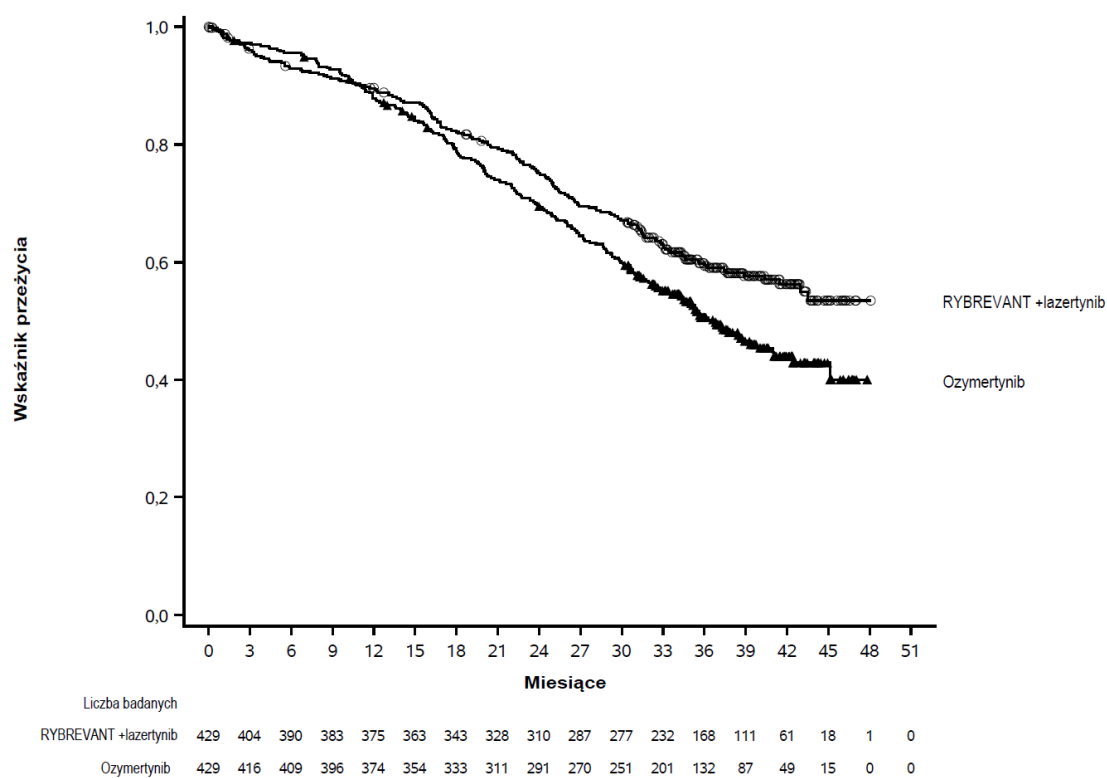
^a BICR według RECIST v1.1

^b W oparciu o potwierdzonych respondentów.

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



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



Wewnątrzczaszkowy ORR i DOR według BICR były wstępnie określonymi punktami końcowymi w badaniu MARIPOSA. W podgrupie pacjentów ze zmianami wewnątrzczaszkowymi, na początku badania skojarzenie produktu leczniczego Rybrevant w postaci dożylniej i lazertynibu wykazało podobny wewnątrzczaszkowy ORR do kontroli. Zgodnie z protokołem, u wszystkich pacjentów w badaniu MARIPOSA wykonano seryjne badania MRI mózgu w celu oceny odpowiedzi wewnątrzczaszkowej i czasu jej trwania. Wyniki podsumowano w tabeli 10.

Tabela 10: Wewnątrzczaszkowy ORR i DOR według oceny BICR u osób ze zmianami wewnątrzczaszkowymi na początku badania MARIPOSA

	Rybrevant w postaci dożylniej + lazertynib (N=180)	Ozymertynib (N=186)
Ocena odpowiedzi guza wewnątrzczaszkowego		
Wewnątrzczaszkowy ORR (CR+PR), % (95% CI)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Pełna odpowiedź	64%	59%
Wewnątrzczaszkowy DOR		
Liczba respondentów	140	144
Mediana, miesiące (95% CI)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

CI = przedział ufności

NE = nie do oszacowania

Wewnątrzczaszkowe wyniki ORR i DOR pochodzą z daty odcięcia danych 4 grudnia 2024 r. z medianą obserwacji wynoszącą 37,8 miesięcy.

Wcześniej leczony NSCLC z delecjami w eksonie 19 lub mutacjami substytucyjnymi L858R w eksonie 21 genu EGFR (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 to randomizowane (2:2:1) otwarte, wieloośrodkowe badanie 3. fazy z udziałem pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC z delecjami w eksonie 19 lub mutacjami substytucyjnymi L858R w eksonie 21 genu EGFR (badanie mutacji mogło zostać przeprowadzone w momencie rozpoznania miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby lub po tym rozpoznaniu. Badania nie trzeba było powtarzać w momencie włączenia do badania, jeśli status mutacji EGFR został wcześniej ustalony) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w tym terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji (TKI). W badaniu przydzielono losowo łącznie 657 pacjentów, z których 263 otrzymało karboplatinę i pemetreksed (CP), a 131 otrzymało Rybrevant w postaci dożylniej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (Rybrevant w postaci dożylniej-CP). Dodatkowo 263 pacjentów zostało losowo przydzielonych do oddzielnej grupy badania, w której otrzymywali Rybrevant w postaci dożylniej w połączeniu z lazertynibem, karboplatiną i pemetreksedem. Rybrevant podawano dożylnie w dawce 1400 mg (u pacjentów o masie ciała < 80 kg) lub 1750 mg (u pacjentów ≥ 80 kg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie co 3 tygodnie w dawce 1750 mg (u pacjentów < 80 kg) lub 2100 mg (u pacjentów ≥ 80 kg), począwszy od 7. tygodnia, aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Karboplatinę podawano dożylnie w dawce 5 mg/ml na minutę (AUC 5) raz na 3 tygodnie, przez maksymalnie 12 tygodni. Pemetreksed podawano dożylnie w dawce 500 mg/m² raz na 3 tygodnie do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pacjentów podzielono według linii leczenia osymertynibem (pierwszej lub drugiej linii), wcześniejszych przerzutów do mózgu (tak lub nie) oraz pochodzenia azjatyckiego (tak lub nie).

Spośród 394 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej Rybrevant w postaci dożylniej w połączeniu z CP lub do grupy otrzymującej CP, mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: 31–85 lat), przy czym 38% pacjentów miało ≥ 65 lat; 60% stanowiły kobiety; 48% było rasy żółtej, a 46% było rasy białej. Wyjściowy stan sprawności według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0 (40%) lub 1 (60%); 66% nigdy nie paliło; 45% miało w wywiadzie przerzuty do mózgu, a 92% miało raka w stadium IV w momencie pierwszego rozpoznania.

Rybrevant w postaci dożylniej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem wykazał statystycznie istotną poprawę przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu z karboplatiną i pemetrekselem, przy HR wynoszącym 0,48 (95% CI: 0,36, 0,64; $p < 0,0001$). W momencie przeprowadzenia drugiej analizy pośredniej dotyczącej OS, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej około 18,6 miesiące dla postaci dożylniej Rybrevant-CP i około 17,8 miesiące dla CP, współczynnik ryzyka (HR) dla OS wynosił 0,73 (95% CI: 0,54, 0,99; $p = 0,0386$). Nie było to statystycznie istotne (testowane przy z góry określonym poziomie istotności 0,0142).

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 11.

Tabela 11: Wyniki skuteczności w badaniu MARIPOSA-2

Tabela 11: Wyniki skuteczności w badaniu MARK-001 Z		
	Rybrevant w postaci dożylniej + karboplatyna + pemetreksed (N=131)	karboplatyna+ pemetreksed (N=263)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS) ^a		
Liczba zdarzeń (%)	74 (57)	171 (65)
Mediana, miesiące (95% CI)	6,3 (5,6; 8,4)	4,2 (4,0; 4,4)
HR (95% CI); wartość p	0,48 (0,36; 0,64); p<0,0001	
Przeżycie całkowite (OS)		
Liczba zdarzeń (%)	65 (50)	143 (54)
Mediana, miesiące (95% CI)	17,7 (16,0; 22,4)	15,3 (13,7; 16,8)
HR (95% CI); wartość p ^b	0,73 (0,54; 0,99); p=0,0386	
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi ^a		
ORR, % (95% CI)	64% (55%; 72%)	36% (30%; 42%)
Iloraz szans (95% CI); wartość p	3,10 (2,00; 4,80); p<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi (DOR) ^a		
Mediana (95% CI), miesiące	6,90 (5,52; NE)	5,55 (4,17; 9,56)
Pacjenci z DOR ≥ 6 miesięcy	31,9%	20,0%

CI = przedział ufności

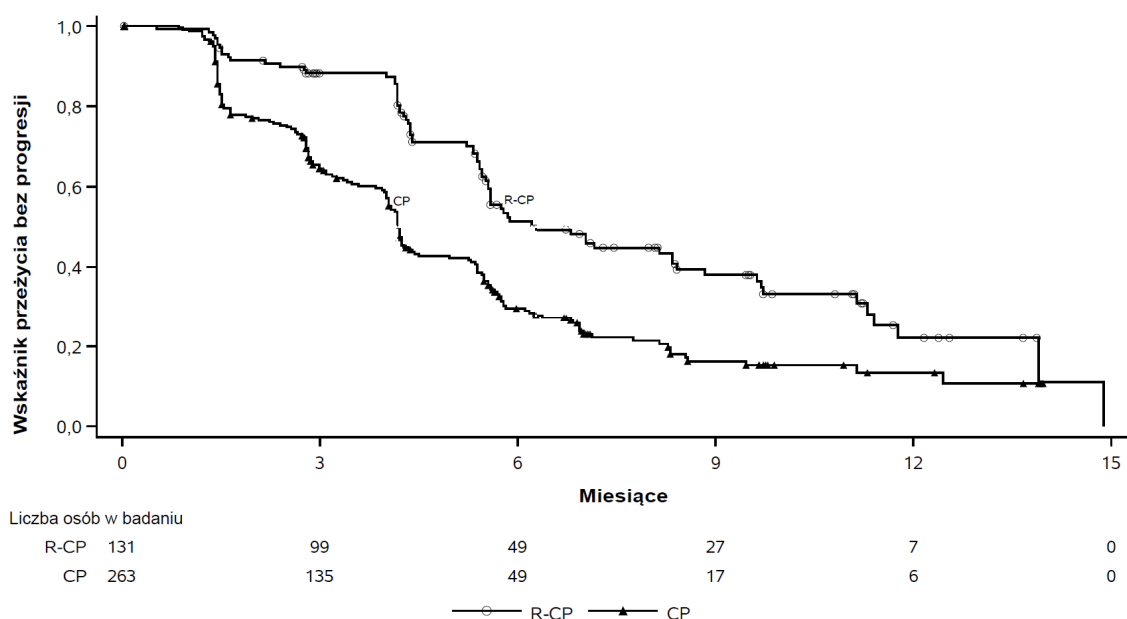
NE = nie można oszacować

Wyniki dotyczące PFS, DOR i ORR pochodzą z danych zebranych do dnia 10 lipca 2023 r., kiedy to przeprowadzono testowanie hipotez i ostateczną analizę tych punktów końcowych. Wyniki dotyczące OS pochodzą z danych zebranych do dnia 26 kwietnia 2024 r. z drugiej tymczasowej analizy OS.

^a Ocenione przez BICR

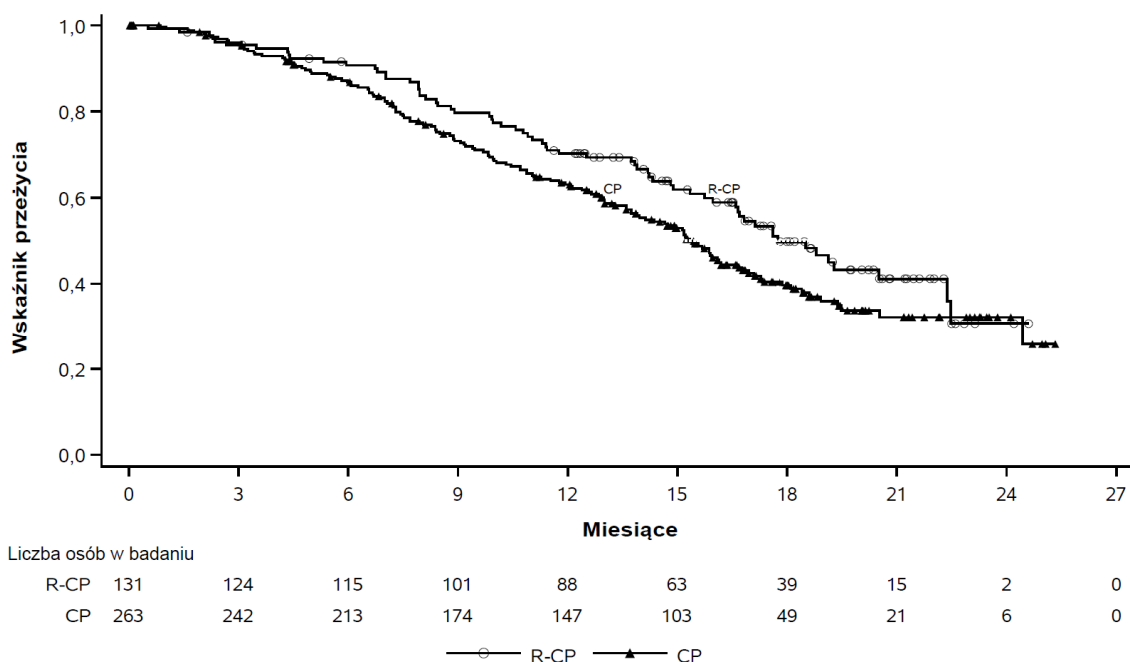
^b Wartość p porównuje się z dwustronnym poziomem istotności wynoszącym 0,0142. Wyniki OS nie są zatem istotne na podstawie drugiej analizy pośredniej.

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



Korzyść w zakresie PFS wynikająca ze stosowania produktu Rybrevant w postaci dożylniej w porównaniu z CP była spójna we wszystkich analizowanych, z góry określonych podgrupach, w tym pod względem pochodzenia etnicznego, wieku, płci, historii palenia tytoniu i stanu przerzutów do OUN w momencie przystąpienia do badania.

Wykres 4: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS u pacjentów z wcześniej leczonym NSCLC



Dane dotyczące skuteczności leczenia w przypadku przerzutów śródczaszkowych

Pacjenci z bezobjawowymi lub wcześniej leczonymi i stabilnymi przerzutami śródczaszkowymi kwalifikowali się do randomizacji w badaniu MARIPOSA-2. Leczenie produktem Rybrevant

w postaci dożylniej-CP wiązało się z numerycznym wzrostem ORR śródczaszkowego (23,3% dla produktu Rybrevant w postaci dożylniej-CP w porównaniu z 16,7% dla CP, iloraz szans 1,52; 95% CI (0,51; 4,50) oraz czasem trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (13,3 miesiące; 95% CI (1,4, NE) w grupie otrzymującej Rybrevant w postaci dożylniej-CP w porównaniu z 2,2 miesiącami; 95% CI (1,4, NE) w grupie otrzymującej CP). Mediana czasu obserwacji dla produktu Rybrevant w postaci dożylniej-CP wyniosła około 18,6 miesięcy.

Nieleczony wcześniej niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) z mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 (PAPILLON)

PAPILLON to randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie 3. fazy porównujące leczenie produktem Rybrevant w postaci dożylniej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem z samą chemioterapią (karboplatyna i pemetreksed) u pacjentów z nieleczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 genu EGFR. Próbkę tkanki nowotworowej (92,2%) i (lub) osocza (7,8%) od wszystkich 308 pacjentów zostały zbadane lokalnie w celu określenia statusu mutacji insercyjnej EGFR w eksonie 20 przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji (NGS) u 55,5% pacjentów i (lub) reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) u 44,5% pacjentów. Przeprowadzono również badania centralne przy użyciu testu tkankowego AmoyDx[®] LC10, testu Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test oraz testu osocza Guardant 360[®] CDx.

Pacjenci z przerzutami do mózgu podczas badań przesiewowych kwalifikowali się do udziału w badaniu po zakończeniu leczenia, osiągnięciu stabilnego stanu klinicznego, ustąpieniu objawów i odstawieniu kortykosteroidów na co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją.

Rybrevant podawano dożylnie w dawce 1400 mg (u pacjentów < 80 kg) lub 1750 mg (u pacjentów ≥ 80 kg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie co 3 tygodnie w dawce 1750 mg (u pacjentów < 80 kg) lub 2100 mg (u pacjentów ≥ 80 kg) począwszy od 7. tygodnia do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Karboplatinę podawano dożylnie w dawce 5 mg/ml na minutę (AUC 5) raz na 3 tygodnie przez okres do 12 tygodni. Pemetreksed podawano dożylnie w dawce 500 mg/m² raz na 3 tygodnie do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Randomizację przeprowadzono z uwzględnieniem stanu sprawności ECOG (0 lub 1) oraz wcześniejszych przerzutów do mózgu (tak lub nie). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej karboplatinę i pemetreksed, u których potwierdzono progresję choroby, mogli przejść do monoterapii produktem Rybrevant podawanym dożylnie.

Łącznie 308 pacjentów zostało losowo przydzielonych (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej Rybrevant w postaci dożylniej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem (N = 153) lub karboplatiną i pemetreksesem (N = 155). Mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: od 27 do 92 lat), przy czym 39% pacjentów miało ≥ 65 lat; 58% stanowiły kobiety; 61% było rasy żółtej, a 36% było rasy białej. Wyjściowy stan sprawności według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0 (35%) lub 1 (64%); 58% nigdy nie paliło tytoniu; 23% miało w wywiadzie przerzuty do mózgu, a 84% miało raka w stadium IV w momencie pierwszego rozpoznania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania PAPILLON był PFS, oceniany przez BICR. Mediana czasu obserwacji wyniosła 14,9 miesiące (zakres: 0,3 do 27,0).

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 12.

Tabela 12: Wyniki skuteczności w badaniu PAPILLON

	Rybrevant w postaci dożylniej + karboplatyna + pemetreksed (N=153)	karboplatyna+ pemetreksed (N=155)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)^a		
Liczba zdarzeń	84 (55%)	132 (85%)

Mediana, miesiące (95% CI)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (95% CI); wartość p	0,395 (0,29; 0,52); p<0,0001	
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi ^{a, b}		
ORR, % (95% CI)	73% (65%, 80%)	47% (39%, 56%)
Iloraz szans (95% CI); wartość p	3,0 (1,8; 4,8); p<0,0001	
Całkowita odpowiedź	3,9%	0,7%
Częściowa odpowiedź	69%	47%
Całkowite przeżycie (OS) ^c		
Liczba zdarzeń	40	52
Mediana OS, miesiące (95% CI)	NE (28,3; NE)	28,6 (24,4; NE)
HR (95% CI); wartość p	0.756 (0.50; 1.14); p=0.1825	

CI = przedział ufności

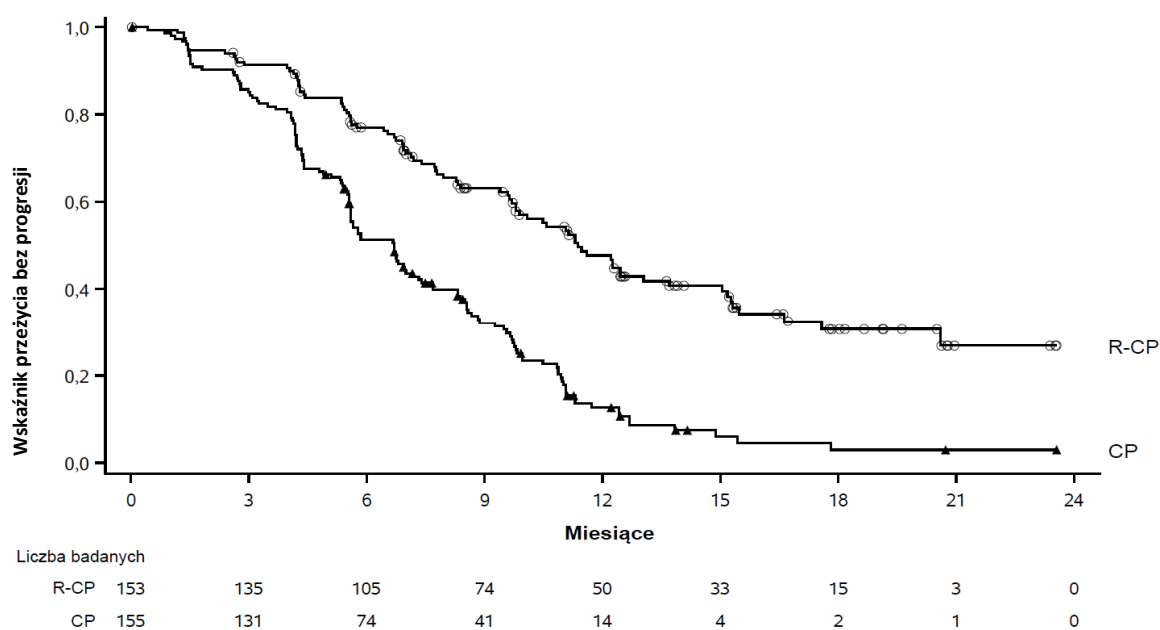
NE = nie można oszacować

^a Niezależna, zaślepiona ocena centralna według RECIST v1.1

^b Na podstawie oszacowania Kaplana-Meiera.

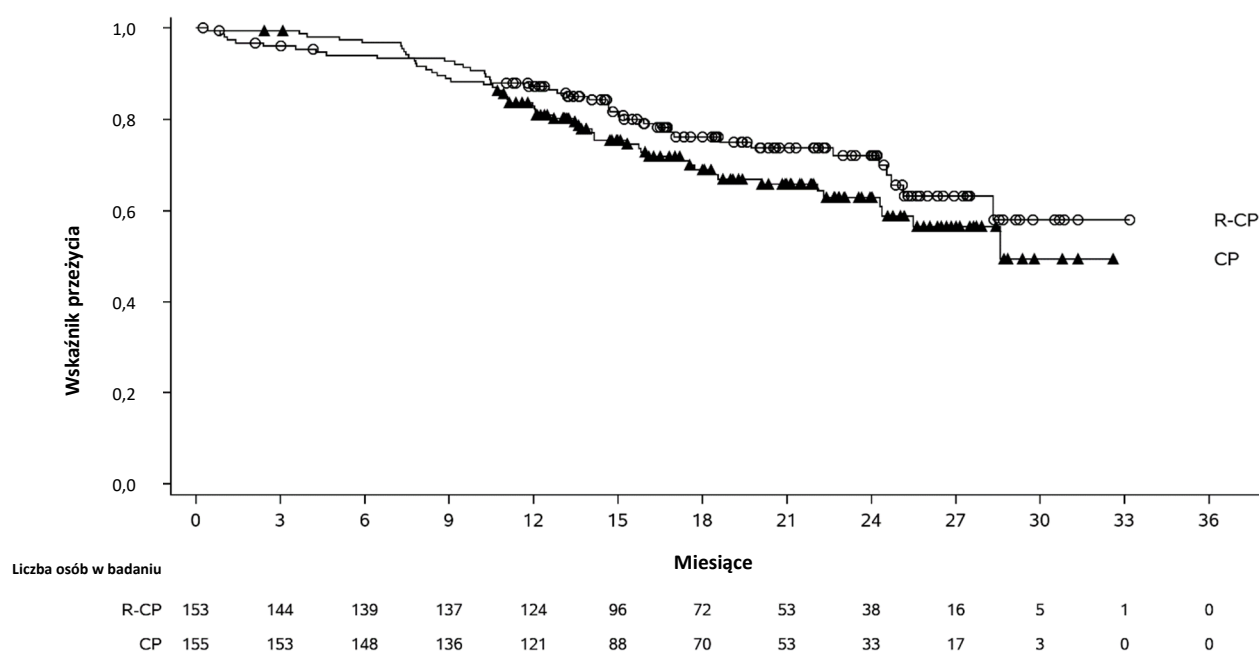
^c Na podstawie wyników zaktualizowanego OS z medianą czasu obserwacji wynoszącą 20,9 miesięcy. Analiza OS nie została skorygowana o potencjalnie zakłócające efekty krzyżowania (78 [50,3%] pacjentów z grupy otrzymującej karboplatinę + pemetreksed, którzy następnie otrzymali monoterapię preparatem Rybrevant w postaci dożylniej).

Wykres 5: Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS u wcześniej nieleczonych pacjentów z NSCLC według oceny BICR



Korzyść w zakresie PFS wynikająca ze stosowania produktu Rybrevant w postaci dożylniej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w porównaniu z karboplatiną i pemetreksedem była spójna we wszystkich z góry określonych podgrupach pacjentów z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania (tak lub nie), wieku (< 65 lub ≥ 65 lat), płci (mężczyzna lub kobieta), rasy (żółta lub nie), masy ciała (< 80 kg lub ≥ 80 kg), stanu sprawności ECOG (0 lub 1) oraz historii palenia tytoniu (tak lub nie).

Wykres 6: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS u wcześniej nieleczonych pacjentów z NSCLC



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

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

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

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 13.

Tabela 13. Wyniki skuteczności w badaniu CHRYSALIS

	Ocena badacza (N=114)
Całkowity odsetek odpowiedzi^{a,b} (95% CI)	37% (28%; 46%)
Całkowita odpowiedź	0%
Częściowa odpowiedź	37%
Czas trwania odpowiedzi	
Mediana ^c (95% CI), miesiące	12,5 (6,5; 16,1)
Pacjenci z DOR ≥ 6 miesięcy	64%

CI = przedział ufności

^a Potwierdzona odpowiedź.

^b Wyniki ORR i DOR w ocenie badacza były zgodne z wynikami podawanymi w ocenie BICR; ORR według oceny BICR wynosił 43% (34%, 53%), z 3% odsetkiem CR i 40% odsetkiem PR, mediana DOR według oceny BICR wynosiła 10,8 miesięcy (95% CI: 6,9, 15,0), a chorych z DOR ≥ 6 miesięcy według oceny BICR było 55%.

^c W oparciu o estymację Kaplana-Meiera.

Aktywność przeciwnowotworową zaobserwowano we wszystkich badanych podtypach mutacji.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwekowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) były rzadko wykrywane po leczeniu podskórną postacią produktu leczniczego Rybrevant. Nie zaobserwowano wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo. Spośród 741 uczestników, którzy otrzymywali Rybrevant podskórnym w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej, u 66 uczestników (9%) wykryto przeciwciała przeciwko rHuPH20. Immunogenność rHuPH20, obserwowana u tych uczestników, nie miała wpływu na farmakokinetykę amiwantamabu.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

W tabeli 14 wymieniono obserwowane średnie geometryczne (%CV) maksymalnych stężeń minimalnych (Cykl 2. Dzień 1. C_{trough}) i pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie w Cyklu 2.

(AUC_{Dzień 1-15}) po podaniu zalecanych dawek amiwantamabu podskórnie i dożylnie u pacjentów z NSCLC. Te punkty końcowe PK stanowiły podstawę do wykazania braku gorszości, co przemawia za przejściem z podawania dożylnego na podskórne.

Tabela 14: Podsumowanie parametrów farmakokinetyki amiwantamabu w surowicy u pacjentów z NSCLC (badanie PALOMA-3)

Parametr	Rybrewant postać podskórna 1600 mg (2240 mg dla masy ciała ≥ 80 kg)	Rybrewant postać dożylna 1050 mg (1400 mg dla masy ciała ≥ 80 kg)
	Średnia geometryczna (%CV)	
Cykl 2. Dzień 1. C _{trough} (µg/ml)	335 (32,7%)	293 (31,7%)
Cykl 2. AUC _(Dzień1-15) (µg/ml)	135861 (30,7%)	131704 (24,0%)

W przypadku schematu podskórnego podawania co 3 tygodnie średnia geometryczna (%CV) maksymalnego stężenia minimalnego amiwantamabu po trzeciej dawce tygodniowej wynosiła 438 µg/ml (26,6%). Średnia geometryczna (%CV) stężenia minimalnego amiwantamabu w stanie stacjonarnym wynosiła 208 µg/ml (35,6%).

W przypadku schematu podskórnego podawania co 4 tygodnie średnia geometryczna (%CV) maksymalnego stężenia minimalnego amiwantamabu po czwartej dawce tygodniowej wynosiła 350 µg/ml (30,5%). Średnia geometryczna (%CV) stężenia minimalnego amiwantamabu w stanie stacjonarnym wynosiła 131 µg/ml (55,9%).

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki amiwantamabu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Rakotwórczość i mutagenność

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)
Disodu edetynian dwuwodny
Kwas octowy lodowaty
L-metionina
Polisorbat 80 (E433)
Sodu octan trójwodny
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Przygotowana strzykawka

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

15 ml roztworu w fiolce ze szkła typu 1 z elastomerowym zamknięciem i aluminiową uszczelką z korkiem typu flip-off, zawierającej 2400 mg amiwantamabu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

22 ml roztworu w fiolce ze szkła typu 1 z elastomerowym zamknięciem i aluminiową uszczelką z korkiem typu flip-off, zawierającej 3520 mg amiwantamabu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

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

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

Przygotowanie

- Określić wymaganą dawkę i odpowiednią fiolkę (fiolki) produktu leczniczego Rybrevant do podawania podskórnego na podstawie wyjściowej masy ciała pacjenta (patrz punkt 4.2).
- W przypadku dawkowania co 4 tygodnie, pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1600 mg raz w tygodniu od 1. do 4. tygodnia, a następnie otrzymują 3520 mg co 4 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia. Pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymują 2240 mg raz w tygodniu od 1. do 4. tygodnia, a następnie otrzymują 4640 mg co 4 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia.
- W przypadku dawkowania co 2 tygodnie pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1600 mg, a pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymują 2240 mg raz w tygodniu od tygodnia 1. do 4., a następnie co 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5.
- W przypadku dawkowania co 3 tygodnie, pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1600 mg w 1. tygodniu, w 1. dniu, następnie 2400 mg raz w tygodniu od 2. do 4. tygodnia, a następnie co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia. Pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymują 2240 mg

- w 1. tygodniu, w 1. dniu, następnie otrzymują 3360 mg raz w tygodniu od 2. do 4. tygodnia, a następnie co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia.
- Wyjąć odpowiednią fiolkę (fiolki) z produktem leczniczym Rybrevant do podawania podskórnego z lodówki (2°C do 8°C).
 - Sprawdzić, czy roztwór produktu Rybrevant jest bezbarwny do bladożółtego. Nie używać, jeśli obecne są nieprzezroczyste cząstki, przebarwienia lub inne ciała obce.
 - Wyrównać temperaturę produktu leczniczego Rybrevant w postaci do podawania podskórnego do temperatury pokojowej (15°C do 30°C) przez co najmniej 15 minut. Nie ogrzewać produktu leczniczego Rybrevant w żaden inny sposób. Nie wstrząsać.
 - Pobrać wymaganą objętość produktu leczniczego Rybrevant do wstrzykiwań podskórnych z fiolki do strzykawki o odpowiednim rozmiarze za pomocą igły transferowej. Mniejsze strzykawki wymagają mniejszej siły podczas przygotowywania i podawania.
 - Każda objętość wstrzyknięcia nie powinna przekraczać 15 ml. Dawki wymagające więcej niż 15 ml należy podzielić na mniej więcej równe objętości w kilku strzykawkach.
 - Rybrevant w postaci do podawania podskórnego jest zgodny z igłami do wstrzykiwań ze stali nierdzewnej, strzykawkami z polipropylenu i poliwęglanu oraz zestawami do infuzji podskórnych z polietylenu, poliuretanu i polichlorku winylu. W razie konieczności do przepłukania zestawu infuzyjnego można również użyć roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
 - Wymienić igłę transferową na odpowiednie akcesoria do przenoszenia lub podawania. Zaleca się stosowanie igły 21G do 23G lub zestawu infuzyjnego, aby zapewnić łatwość podawania.

Przechowywanie przygotowanej strzykawki

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

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1594/002
EU/1/21/1594/003
EU/1/21/1594/004
EU/1/21/1594/005

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 września 2023

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ I
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irlandia

Samsung Biologics Co, Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu
Incheon,
Republika Korei

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybrevant 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
amiwantamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1594/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rybrewant 350 mg jałowy koncentrat
amiwantamab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

7 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybrevant 1600 mg roztwór do wstrzykiwań
amiwantamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), disodu edetynian dwuwodny, kwas octowy lodowaty, L-metionina, polisorbat 80, sodu octan trójwodny, sacharoza i woda do wstrzykiwań.
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1600 mg/10 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do podania podskórnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1594/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rybrevant 1600 mg roztwór do wstrzykiwań
amiwantamab
Podanie podskórne
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do podania podskórnego.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

1600 mg/10 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybrevant 2240 mg roztwór do wstrzykiwań
amiwantamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), disodu edetynian dwuwodny, kwas octowy lodowaty, L-metionina, polisorbat 80, sodu octan trójwodny, sacharoza i woda do wstrzykiwań.
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
2240 mg/14 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do podania podskórnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1594/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rybrevant 2240 mg roztwór do wstrzykiwań
amiwantamab
Podanie podskórne
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do podania podskórnego.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

2240 mg/14 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybrevant 2400 mg roztwór do wstrzykiwań
amiwantamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka 15 ml zawiera 2400 mg amiwantamabu (160 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), disodu edetynian dwuwodny, kwas octowy lodowaty, L-metionina, polisorbat 80, sodu octan trójwodny, sacharoza i woda do wstrzykiwań.
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
2400 mg/15 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do podania podskórnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1594/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rybrevant 2400 mg roztwór do wstrzykiwań
amiwantamab
Podanie podskórne
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do podania podskórnego.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

2240 mg/15 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybrevant 3520 mg roztwór do wstrzykiwań
amiwantamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka 22 ml zawiera 3520 mg amiwantamabu (160 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), disodu edetynian dwuwodny, kwas octowy lodowaty, L-metionina, polisorbat 80, sodu octan trójwodny, sacharoza i woda do wstrzykiwań.
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
3520 mg/22 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do podania podskórnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1594/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rybrevant 3520 mg roztwór do wstrzykiwań
amiwantamab
Podanie podskórne
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do podania podskórnego.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

3520 mg/22 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rybrevant 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji amiwantamab

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

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

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

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rybrevant i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rybrevant
3. Jak podawany jest lek Rybrevant
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rybrevant
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Co to jest lek Rybrevant

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

W jakim celu stosuje się lek Rybrevant

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

Rybrevant może zostać przepisany:

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

Jak działa lek Rybrevant

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

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

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

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

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rybrevant

Kiedy nie przyjmować leku Rybrevant

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- pacjent miał zapalenie płuc lub śródmiąższową chorobę płuc.

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

- Wszelkie działania niepożądane w trakcie podawania tego leku do żyły.
- Nagłe trudności z oddychaniem, kaszel lub gorączka, które mogą wskazywać na zapalenie płuc. Stan ten może zagrażać życiu, dlatego pracownicy ochrony zdrowia będą obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia potencjalnych objawów.
- W przypadku stosowania z innym lekiem o nazwie lazertynib; mogą wystąpić zagrażające życiu działania niepożądane (spowodowane zakrzepami krwi w żyłach). Lekarz poda dodatkowe leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi w trakcie leczenia i będzie obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia potencjalnych objawów.
- Problemy dotyczące skóry. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia i nasilenia problemów dotyczących skóry podczas przyjmowania tego leku pacjent powinien nosić ubranie ochronne, stosować filtr przeciwsłoneczny o szerokim zakresie ochrony przeciw UVA/UVB i regularnie stosować środki nawilżające (preferowane są preparaty na bazie ceramidów lub inne preparaty, które zapewniają długotrwałe nawilżenie skóry i nie zawierają składników wysuszających) na twarz i całe ciało (z wyjątkiem skóry głowy). Pacjent powinien unikać słońca i kontynuować te czynności przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Lekarz może zalecić rozpoczęcie przyjmowania antybiotyku oraz stosowanie środka antyseptycznego do mycia rąk i stóp w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia problemów skórnych i może zastosować leczenie lekiem(-ami) lub skierować pacjenta do specjalisty chorób skóry (dermatologa), jeśli podczas leczenia wystąpią reakcje skórne.
- Problemy dotyczące oczu. Jeżeli u pacjenta wystąpią problemy z widzeniem lub ból oczu, należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub pielęgniarki. Jeżeli pacjent używa soczewek kontaktowych i występują jakiegokolwiek nowe objawy związane z oczami, należy zaprzestać stosowania soczewek kontaktowych i natychmiast poinformować o tym lekarza.

Dzieci i młodzież

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

Rybrevant a inne leki

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

Antykoncepcja

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

Ciąża

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, musi poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę przed podaniem tego leku.

- Istnieje możliwość, że ten lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia tym lekiem, powinna niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę. Pacjentka wspólnie z lekarzem zdecyduje, czy korzyści z przyjmowania leku przewyższają ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

Karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Rybrevant zawiera sól

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

Rybrevant zawiera polisorbát

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

3. Jak podawany jest lek Rybrevant

Jaka dawka jest podawana

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

Zalecana dawka leku Rybrevant podawanego co 2 tygodnie wynosi:

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

Zalecana dawka leku Rybrevant podawanego co 3 tygodnie wynosi:

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

Jak podawany jest lek

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

Lek Rybrevant jest podawany w następujący sposób:

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

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

Leki podawane w trakcie leczenia lekiem Rybrevant

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

- leki przeciw reakcjom alergicznym (przeciwhistaminowe)

- leki przeciw stanowi zapalnemu (kortykosteroidy)
- leki przeciw gorączce (np. paracetamol).

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rybrevant

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

Jeśli pacjent zapomni o wizycie z przyjęciem leku Rybrevant

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

- Objawy reakcji na infuzję, takie jak dreszcze, uczucie duszności, złe samopoczucie (nudności), zaczerwienienie, odczuwanie dyskomfortu w klatce piersiowej oraz wymioty w trakcie podawania tego leku. Mogą one wystąpić zwłaszcza przy pierwszej dawce. W takiej sytuacji lekarz może podać pacjentowi inne leki albo konieczne może być spowolnienie infuzji lub jej zatrzymanie.
- W przypadku podawania razem z lazertynibem lub chemioterapią (karboplatiną lub pemetreksedem), może wystąpić zakrzep krwi w żyłach, zwłaszcza w płucach lub nogach. Objawami mogą być: ostry ból w klatce piersiowej, duszność, przyspieszony oddech, ból nóg i obrzęk rąk lub nóg.

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

- Objawy zapalenia płuc – takie jak nagłe trudności z oddychaniem, kaszel lub gorączka. Może to prowadzić do trwałego uszkodzenia płuc („śródmiąższowa choroba płuc”). W przypadku wystąpienia tego działania niepożądanego lekarz może zdecydować o zaprzestaniu podawania pacjentowi leku Rybrevant.
- Objawy zapalenia rogówki oka, która jest przednią częścią oka, (zapalenie rogówki) – takie jak ból oka, wrażliwość na światło, zaczerwienienie, zmiany w widzeniu lub wydzielina z oka. W przypadku wystąpienia tych objawów należy zaprzestać stosowania soczewek kontaktowych do czasu konsultacji z lekarzem.

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

- zagrażająca życiu wysypka z pęcherzami i złuszczeniem się skóry na dużej powierzchni ciała (toksyczna rozplywna martwica naskórka).
- zapalenie wnętrza oka, które może wpływać na wzrok (zapalenie błony naczyniowej oka).

Inne działania niepożądane

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

- wysypka skórna
- problemy dotyczące paznokci

- mała liczba pewnego rodzaju białych krwinek (neutropenia)^b
- małe stężenie białek „albumin” we krwi
- zaburzenia czynności wątroby^a
- obrzęki spowodowane gromadzeniem się płynów w organizmie
- nudności
- owrzodzenia w jamie ustnej
- uczucie silnego zmęczenia
- mała liczba płytek krwi (komórek pomagających w krzepnięciu krwi)^b
- zaparcia
- nietypowe odczucia na skórze (takie jak mrowienie lub uczucie pełzania)^a
- zmniejszony apetyt
- biegunka
- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego aminotransferazy alaninowej we krwi
- suchość skóry
- świąd
- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego aminotransferazy asparaginianowej we krwi
- wymioty
- małe stężenie wapnia we krwi
- inne zaburzenia dotyczące oczu
- małe stężenie potasu we krwi
- skurcze mięśni^a
- gorączka
- małe stężenie magnezu we krwi
- zawroty głowy
- bóle mięśni
- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego „fosfatazy alkalicznej” we krwi
- ból brzucha.

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

- guzki krwawnicze odbytu
- zaczerwienienie, obrzęk, łuszczenie się lub tkliwość, głównie na dłoniach lub stopach (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej)
- owrzodzenie (rana) na skórze
- problemy z widzeniem
- wzrost rzęs
- pokrzywka.^a

^a Stwierdzono wyłącznie w skojarzeniu z lazertynibem.

^b Stwierdzono wyłącznie w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rybrevant

Lek Rybrevant będzie przechowywany w szpitalu lub klinice.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rybrevant

- Substancją czynną leku jest amiwantamab. Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg amiwantamabu. Jedna fiolka 7 ml koncentratu zawiera 350 mg amiwantamabu.
- Pozostałe składniki to: disodu edetynian dwuwodny (EDTA), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbat 80 (E433), sacharoza oraz woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek Rybrevant i co zawiera opakowanie

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

Lietuva

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

България

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

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.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: 0800 242 42 42
info_nl@its.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
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

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

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

Przygotowanie

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

Podawanie

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

Usuwanie

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rybrevant 1600 mg roztwór do wstrzykiwań
Rybrevant 2240 mg roztwór do wstrzykiwań
Rybrevant 2400 mg roztwór do wstrzykiwań
Rybrevant 3250 mg roztwór do wstrzykiwań

amiwantamab

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

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

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

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rybrevant i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rybrevant
3. Jak podawany jest lek Rybrevant
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rybrevant
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Co to jest lek Rybrevant

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

W jakim celu stosuje się lek Rybrevant

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

Rybrevant może zostać przepisany:

- jako pierwszy lek stosowany w leczeniu raka w skojarzeniu z lazertynibem, lub
- w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatiną i pemetreksedem) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w tym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (TKI), lub
- jako pierwszy lek stosowany w leczeniu nowotworu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatiną i pemetreksedem), lub
- gdy chemioterapia nie jest już skuteczna w leczeniu raka.

Jak działa lek Rybrevant

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

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

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

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

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rybrevant

Kiedy nie przyjmować leku Rybrevant

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- pacjent miał zapalenie płuc lub śródmiąższową chorobę płuc.

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

- Wszelkie działania niepożądane w trakcie wstrzykiwania.
- Nagłe trudności z oddychaniem, kaszel lub gorączka, które mogą wskazywać na zapalenie płuc. Stan ten może zagrażać życiu, dlatego pracownicy ochrony zdrowia będą obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia potencjalnych objawów.
- W przypadku stosowania z innym lekiem o nazwie lazertynib; mogą wystąpić zagrażające życiu działania niepożądane (spowodowane zakrzepami krwi w żyłach). Lekarz poda dodatkowe leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi w trakcie leczenia i będzie obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia potencjalnych objawów.
- Problemy dotyczące skóry. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia i nasilenia problemów dotyczących skóry podczas przyjmowania tego leku pacjent powinien nosić ubranie ochronne, stosować filtr przeciwsłoneczny o szerokim zakresie ochrony przeciw UVA/UVB i regularnie stosować środki nawilżające (preferowane są preparaty na bazie ceramidów lub inne preparaty, które zapewniają długotrwałe nawilżenie skóry i nie zawierają składników wysuszających) na twarz i całe ciało (z wyjątkiem skóry głowy). Pacjent powinien unikać słońca i kontynuować te czynności przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Lekarz może zalecić rozpoczęcie przyjmowania antybiotyku oraz stosowanie środka antyseptycznego do mycia rąk i stóp w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia problemów skórnych i może zastosować leczenie lekiem(-ami) lub skierować pacjenta do specjalisty chorób skóry (dermatologa), jeśli podczas leczenia wystąpią reakcje skórne.
- Problemy dotyczące oczu. Jeżeli u pacjenta wystąpią problemy z widzeniem lub ból oczu, należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub pielęgniarki. Jeżeli pacjent używa soczewek kontaktowych i występują jakiegokolwiek nowe objawy związane z oczami, należy zaprzestać stosowania soczewek kontaktowych i natychmiast poinformować o tym lekarza.

Dzieci i młodzież

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

Rybrevant a inne leki

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

Antykoncepcja

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

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

Rybrevant zawiera sól

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

Rybrevant zawiera polisorbát

Ten lek zawiera 0,6 mg polisorbátu 80 w każdym ml, co odpowiada 6 mg na fiolkę 10 ml, 8,4 mg na fiolkę 14 ml, 9 mg na fiolkę 15 ml, lub 13,2 mg na fiolkę 22 ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek znane reakcje alergiczne.

3. Jak podawany jest lek Rybrevant

Jaka dawka jest podawana

Lekarz ustali właściwą dawkę leku Rybrevant, roztwór do wstrzykiwań podskórnych. Dawka leku zależy od masy ciała pacjenta na początku leczenia. Przez pierwsze 4 tygodnie pacjent będzie otrzymywał lek Rybrevant raz w tygodniu, a następnie raz na 2, 3 lub 4 tygodnie, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Zalecana dawka roztworu Rybrevant do wstrzykiwań podskórnych, podawanego jako jedyny lek lub w skojarzeniu z lazertynibem

Co 4 tygodnie:

- 1600 mg raz w tygodniu dla pierwszych 4 dawek, następnie 3520 mg co 4 tygodnie, u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg.
- 2240 mg raz w tygodniu dla pierwszych 4 dawek, następnie 4640 mg co 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała 80 kg lub większej.

Co 2 tygodnie:

- 1600 mg raz w tygodniu dla pierwszych 4 dawek, następnie co 2 tygodnie, u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg;
- 2240 mg raz w tygodniu dla pierwszych 4 dawek, następnie co 2 tygodnie, u pacjentów o masie ciała 80 kg lub więcej.

Zalecana dawka roztworu Rybrevant do wstrzykiwań podskórnych podawanego w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatiną i pemetreksesem)

Co 3 tygodnie:

- 1600 mg w pierwszej dawce, następnie 2400 mg raz w tygodniu w 3 kolejnych dawkach i co 3 tygodnie w dalszych dawkach, u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg.
- 2240 mg w pierwszej dawce, następnie 3360 mg raz w tygodniu w 3 kolejnych dawkach i co 3 tygodnie w dalszych dawkach, u pacjentów o masie ciała 80 kg lub większej.

Jak podawany jest lek

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

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

Leki podawane w trakcie leczenia lekiem Rybrevant

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

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rybrevant

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

Jeśli pacjent zapomni o wizycie z przyjęciem leku Rybrevant

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

- W przypadku podawania razem z lazertynibem lub chemioterapią (karboplatiną lub pemetreksedem), może wystąpić zakrzep krwi w żyłach, zwłaszcza w płucach lub nogach. Objawami mogą być: ostry ból w klatce piersiowej, duszności, przyspieszony oddech, ból nóg oraz obrzęk rąk lub nóg.
- Objawy reakcji na wstrzyknięcie, takie jak dreszcze, uczucie duszności, nudności, zaczerwienienie, odczuwanie dyskomfortu w klatce piersiowej oraz gorączka. Mogą one wystąpić zwłaszcza przy pierwszej dawce. W takiej sytuacji lekarz może podać pacjentowi inne leki albo konieczne może być przerwanie wstrzyknięcia.

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

- Objawy zapalenia płuc – takie jak nagłe trudności z oddychaniem, kaszel lub gorączka. Może to prowadzić do trwałego uszkodzenia płuc („śródmiażdżowa choroba płuc”). W przypadku wystąpienia tego działania niepożądanego lekarz może zdecydować o zaprzestaniu podawania pacjentowi leku Rybrevant.
- Objawy zapalenia rogówki oka, która jest przednią częścią oka (zapalenie rogówki) – takie jak ból oka, wrażliwość na światło, zaczerwienienie, zmiany w widzeniu lub wydzielina z oka. Jeśli wystąpią takie objawy, należy zaprzestać używania soczewek kontaktowych do czasu konsultacji z lekarzem.

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

- Zagrożająca życiu wysypka z pęcherzami i łuszczeniem się skóry na dużej powierzchni ciała (toksyczna rozplywna martwica naskórka)
- Zapalenie wewnątrz oka, które może wpływać na wzrok (zapalenie błony naczyniowej oka).

Inne działania niepożądane

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

- wysypka skórna
- problemy dotyczące paznokci
- mała liczba pewnego rodzaju białych krwinek (neutropenia)^b
- małe stężenie białek „albumin” we krwi
- uczucie silnego zmęczenia
- nudności
- owrzodzenia w jamie ustnej
- zaburzenia czynności wątroby^a
- obrzęki spowodowane gromadzeniem się płynów w organizmie
- mała liczba płytek krwi (komórek pomagających w krzepnięciu krwi)^b
- zaparcia
- biegunka
- zmniejszony apetyt
- nietypowe odczucia na skórze (takie jak mrowienie lub uczucie pełzania)^a
- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego aminotransferazy alaninowej we krwi
- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego aminotransferazy asparaginianowej we krwi
- suchość skóry
- świąd
- wymioty
- małe stężenie potasu we krwi
- inne zaburzenia dotyczące oczu
- małe stężenie wapnia we krwi
- bóle mięśni
- zawroty głowy
- skurcze mięśni^a
- gorączka
- ból brzucha
- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego „fosfatazy alkalicznej” we krwi
- małe stężenie magnezu we krwi.

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

- guzki krwawnicze odbytu
- podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia
- owrzodzenie (rana) na skórze
- problemy z widzeniem
- zaczerwienienie, obrzęk, łuszczenie się lub tkliwość, głównie na dłoniach lub stopach (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej)

- wzrost rzęs
- pokrzywka.^a

^a Stwierdzono wyłącznie w skojarzeniu z lazertynibem.

^b Stwierdzono wyłącznie w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rybrevant

Lek Rybrevant, roztwór do wstrzykiwań podskórnych będzie przechowywany w szpitalu lub klinice.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przygotowanej strzykawki do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, a następnie 24 godzin w temperaturze od 15°C do 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda przygotowania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, lek należy zużyć natychmiast. Jeśli lek nie zostanie od razu zużyty, za czas i warunki przechowywania leku przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rybrevant

- Substancją czynną leku jest amiwantamab. Jeden ml roztworu zawiera 160 mg amiwantamabu. Jedna fiolka 10 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1600 mg amiwantamabu. Jedna fiolka 14 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2240 mg amiwantamabu. Jedna fiolka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2400 mg amiwantamabu. Jedna fiolka 22 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 3520 mg amiwantamabu. Pozostałe składniki to: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), disodu edetynian dwuwodny, kwas octowy lodowaty, L-metionina, polisorbata 80 (E433), sodu octan trójwodny, sacharoza i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Rybrevant zawiera sól” i „Rybrevant zawiera polisorbata”).

Jak wygląda lek Rybrevant i co zawiera opakowanie

Rybrevant, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, jest płynem bezbarwnym do jasnożółtego. Ten lek dostępny jest w pudełku tekturowym zawierającym 1 szklaną fiolkę zawierającą 10 ml roztworu, 1 szklaną fiolkę zawierającą 14 ml roztworu, 1 szklaną fiolkę zawierającą 15 ml roztworu lub 1 szklaną fiolkę zawierającą 22 ml roztworu.

Podmiot odpowiedzialny
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wytwórca
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holandia

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

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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: 800 29 504
info_belux@its.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: 0800 242 42 42
info_nl@its.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 ehf.
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
JNJ-SI-safety@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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

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

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

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

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

Przygotowanie

- Określić wymaganą dawkę i odpowiednią fiolkę (fiolki) produktu leczniczego Rybrewant do podawania podskórnego na podstawie wyjściowej masy ciała pacjenta (patrz punkt 4.2).
- W przypadku dawkowania co 4 tygodnie pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1600 mg raz w tygodniu od 1. do 4. tygodnia, a następnie otrzymują 3520 mg co 4 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia. Pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymują 2240 mg raz w tygodniu od 1. do 4. tygodnia, a następnie otrzymują 4640 mg co 4 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia.
- W przypadku dawkowania co 2 tygodnie pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1600 mg, a pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymują 2240 mg raz w tygodniu od tygodnia 1. do 4., a następnie co 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5.
- W przypadku dawkowania co 3 tygodnie, pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1600 mg w 1. tygodniu, w 1. dniu, następnie 2400 mg raz w tygodniu od 2. do 4. tygodnia, a następnie co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia. Pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymują 2240 mg w 1. tygodniu, w 1. dniu, następnie otrzymują 3360 mg raz w tygodniu od 2. do 4. tygodnia, a następnie co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia.
- Wyjąć odpowiednią fiolkę (fiolki) z produktem leczniczym Rybrewant do podawania podskórnego z lodówki (2°C do 8°C).
- Sprawdzić, czy roztwór produktu Rybrewant jest bezbarwny do białego. Nie używać, jeśli obecne są nieprzezroczyste cząstki, przebarwienia lub inne ciała obce.
- Wyrównać temperaturę produktu leczniczego Rybrewant w postaci do podawania podskórnego do temperatury pokojowej (15°C do 30°C) przez co najmniej 15 minut. Nie ogrzewać produktu leczniczego Rybrewant w żaden inny sposób. Nie wstrząsać.
- Pobrać wymaganą objętość produktu leczniczego Rybrewant do wstrzykiwań podskórnych z fiolek do strzykawki o odpowiednim rozmiarze za pomocą igły transferowej. Mniejsze strzykawki wymagają mniejszej siły podczas przygotowywania i podawania.
- Każda objętość wstrzyknięcia nie powinna przekraczać 15 ml. Dawki wymagające więcej niż 15 ml należy podzielić na mniej więcej równe objętości w kilku strzykawkach.
- Rybrewant w postaci do podawania podskórnego jest zgodny z igłami do wstrzykiwań ze stali nierdzewnej, strzykawkami z polipropylenu i poliwęglanu oraz zestawami do infuzji podskórnych z polietylenu, poliuretanu i polichlorku winylu. W razie potrzeby do przepłukania zestawu infuzyjnego można również użyć roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
- Wymienić igłę transferową na odpowiednie akcesoria do przenoszenia lub podawania. Zaleca się stosowanie igły 21G do 23G lub zestawu infuzyjnego, aby zapewnić łatwość podawania.

Przechowywanie przygotowanej strzykawki

Sporządzony roztwór w strzykawce należy podać natychmiast. Jeśli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, przygotowaną strzykawkę należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 24 godziny, a następnie w temperaturze pokojowej od 15°C do 30°C przez maksymalnie 24 godziny. Przygotowaną strzykawkę należy wyrzucić, jeśli jest przechowywana dłużej

niż 24 godziny w lodówce lub dłużej niż 24 godziny w temperaturze pokojowej. W przypadku przechowywania w lodówce, przed podaniem roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.

Identyfikowalność

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

Usuwanie

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