

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rybrewant 350 mg koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje amivantamabum 50 mg.
Jedna injekční lahvička o objemu 7 ml obsahuje amivantamabum 350 mg.

Amivantamab je plně lidská bispecifická protilátka na bázi imunoglobulinu G1 (IgG1) namířená proti receptorům pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor, EGF) a mezenchymálně-epidermální přechod (mesenchymal-epidermal transition, MET), vyrobená pomocí buněčné linie savců (Chinese Hamster Ovary [CHO]) s využitím technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Roztok je bezbarvý až světle žlutý, s pH 5,7 a osmolalitou přibližně 310 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rybrewant je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) s aktivační mutací inzercí v exonu 20 genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor, EGFR), po selhání léčby na bázi platiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Rybrewant má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Přípravek Rybrewant má podávat zdravotnický pracovník s přístupem k odpovídající lékařské podpoře, aby bylo možné zvládnout reakce související s infuzí (infusion-related reactions, IRR), pokud se vyskytnou.

Před zahájením léčby přípravkem Rybrewant je nutno pomocí validované testovací metody stanovit přítomnost mutace inzercí v exonu 20 genu EGFR (viz bod 5.1).

Dávkování

Ke snížení rizika IRR u přípravku Rybrewant má být podávána premedikace (viz „Úpravy dávky“ a „Doporučené souběžné léčivé přípravky“ níže).

Doporučená dávka přípravku Rybrewant je uvedena v tabulce 1 a dávkovací schéma je uvedeno v tabulce 2 (viz „Rychlost infuze“ níže).

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku Rybrevant

Tělesná hmotnost pacienta (při zahájení léčby*)	Doporučená dávka	Počet injekčních lahviček
Nižší než 80 kg	1 050 mg	3
Vyšší než nebo rovna 80 kg	1 400 mg	4

* Při následné změně tělesné hmotnosti není třeba upravovat dávku.

Tabulka 2: Dávkovací schéma přípravku Rybrevant

Týdny	Schéma
Týdny 1 až 4	Týdně (celkem 4 dávky)
Týden 5 a dále	Každé 2 týdny počínaje týdnem 5

Doba trvání léčby

Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni přípravkem Rybrevant až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání plánované dávky, má být dávka podána co nejdříve a dávkovací schéma má být odpovídajícím způsobem upraveno při zachování léčebného intervalu.

Úpravy dávky

Dávkování má být přerušeno v případě nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4, dokud se nežádoucí účinek neupraví na stupeň ≤ 1 nebo k výchozí hodnotě. Pokud přerušeni trvá 7 dní nebo méně, začněte znovu s aktuální dávkou. Pokud je přerušeni delší než 7 dní, doporučuje se znovu začít se sníženou dávkou, jak je uvedeno v tabulce 3. Viz také specifické úpravy dávky při specifických nežádoucích účincích pod tabulkou 3.

Tabulka 3: Doporučené snížení dávky v případě nežádoucích účinků

Tělesná hmotnost (na začátku)	Počáteční dávka	Dávka po 1. přerušení v případě nežádoucího účinku	Dávka po 2. přerušení v případě nežádoucího účinku	3. přerušení v případě nežádoucího účinku
Nižší než 80 kg	1 050 mg	700 mg	350 mg	Ukončení léčby přípravkem Rybrevant
Vyšší než nebo rovna 80 kg	1 400 mg	1 050 mg	700 mg	

Reakce související s infuzí

Infuzi je třeba přerušit při prvních příznacích IRR. Podle klinické indikace mají být podány další podpůrné léčivé přípravky (např. další glukokortikoidy, antihistaminika, antipyretika a antiemetika) (viz bod 4.4).

- Stupeň 1-3 (mírný – závažný): Po odeznění příznaků obnovte infuzi na 50 % předchozí rychlosti. Pokud se neobjeví žádné další příznaky, může být rychlost infuze zvýšena podle doporučené rychlosti infuze (viz tabulka 5). Souběžně podávané léčivé přípravky mají být podány při další dávce (viz tabulka 4).
- Opakující se stupeň 3 nebo stupeň 4 (život ohrožující): Podávání přípravku Rybrevant trvale ukončete.

Reakce na kůži a nehtech

Pokud se u pacienta objeví kožní reakce nebo reakce na nehtech stupně 2, je potřeba zahájit podpůrnou léčbu; pokud nedojde ke zlepšení po 2 týdnech, je potřeba zvážit snížení dávky (viz tabulka 3). Pokud se u pacienta objeví kožní reakce nebo reakce na nehtech stupně 3, je potřeba zahájit podpůrnou péči a zvážit přerušeni podávání přípravku Rybrevant, dokud se nežádoucí účinky nezlepší. Po odeznění reakce kůže nebo nehtů na stupeň ≤ 2 má být Rybrevant znovu podáván ve snížené dávce. Pokud se u pacienta objeví kožní reakce stupně 4, trvale ukončete podávání přípravku Rybrevant (viz bod 4.4).

Intersticiální plicní onemocnění

Při podezření na intersticiální plicní onemocnění (interstitial lung disease, ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (pneumonitida) se má přípravek Rybrevant vysadit. Pokud se u pacienta potvrdí ILD nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida), trvale ukončete podávání přípravku Rybrevant (viz bod 4.4).

Doporučené souběžné léčivé přípravky

Před infuzí (týden 1, dny 1 a 2) mají být podána antihistaminika, antipyretika a glukokortikoidy za účelem snížení rizika IRR (viz tabulka 4). Při dalších dávkách je nutné podávat antihistaminika a antipyretika. Antiemetika mají být podávána podle potřeby.

Tabulka 4: Dávkovací schéma premedikace

Premedikace	Dávka	Způsob podání	Doporučená doba podání před podáním přípravku Rybrevant
Antihistaminikum*	difenhydramin (25 až 50 mg) nebo ekvivalent	intravenózně	15 až 30 minut
		perorálně	30 až 60 minut
Antipyretikum*	paracetamol/acetaminofen (650 až 1 000 mg)	intravenózně	15 až 30 minut
		perorálně	30 až 60 minut
Glukokortikoid‡	dexamethason (10 mg) nebo methylprednisolon (40 mg) nebo ekvivalent	intravenózně	45 až 60 minut

* Vyžaduje se při všech dávkách.

‡ Požadováno při počáteční dávce (týden 1, dny 1 a 2); volitelné pro další dávky.

Zvláštní skupiny obyvatel

Pediatrická populace

Použití přípravku amivantamab u pediatrické populace při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic není relevantní.

Starší osoby

Není nutné upravovat dávkování (viz bod 4.8, bod 5.1 a bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné formální studie amivantamabu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě populačních farmakokinetických analýz (PK) není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, protože amivantamab nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Pokud je zahájena léčba, pacienti mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků s úpravou dávky podle výše uvedených doporučení.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné formální studie amivantamabu u pacientů s poruchou funkce jater. Na základě populačních analýz PK není u pacientů s lehkou poruchou funkce jater nutná žádná úprava dávky. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, protože amivantamab nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Pokud je zahájena léčba, pacienti mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků s úpravou dávky podle výše uvedených doporučení.

Způsob podání

Rybrevant je určen k intravenóznímu podání. Podává se jako intravenózní infuze po naředění sterilním roztokem 5% glukózy nebo injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Rybrevant musí být podáván s in-line filtrací.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Rychlost infuze

Po naředení má být infuze podána intravenózně rychlostí uvedenou v tabulce 5 níže. Vzhledem k četnosti výskytu IRR při první dávce má být amivantamab podáván kanylou do periferní žíly v týdnu 1 a týdnu 2; infuze přes centrální žilní katetr může být podána v následujících týdnech, kdy je riziko IRR nižší (viz bod 6.6). Doporučuje se připravit první dávku těsně před podáním, aby se maximalizovala pravděpodobnost dokončení infuze v případě IRR.

Tabulka 5: Rychlosti infuze při podávání přípravku Rybrevant

Dávka 1 050 mg			
Týden	Dávka (250ml vak)	Počáteční rychlost infuze	Následná rychlost infuze [‡]
Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)			
Týden 1 <i>Den 1</i>	350 mg	50 ml/hod	75 ml/hod
Týden 1 <i>Den 2</i>	700 mg	50 ml/hod	75 ml/hod
Týden 2	1 050 mg	85 ml/hod	
Následné týdny*	1 050 mg	125 ml/hod	
Dávka 1 400 mg			
Týden	Dávka (250ml vak)	Počáteční rychlost infuze	Následná rychlost infuze [‡]
Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)			
Týden 1 <i>Den 1</i>	350 mg	50 ml/hod	75 ml/hod
Týden 1 <i>Den 2</i>	1 050 mg	35 ml/hod	50 ml/hod
Týden 2	1 400 mg	65 ml/hod	
Týden 3	1 400 mg	85 ml/hod	
Následné týdny*	1 400 mg	125 ml/hod	

* Po týdnu 5 pacienti dostávají dávku každé 2 týdny.

‡ Zvyšte počáteční rychlost infuze na následnou rychlost infuze po 2 hodinách při absenci IRR.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí se běžně vyskytovaly u pacientů léčených amivantamabem (viz bod 4.8).

Před úvodní infuzí (v týdnu 1) mají být podána antihistaminika, antipyretika a glukokortikoidy, aby se snížilo riziko IRR. Při dalších dávkách mají být podávána antihistaminika a antipyretika. Počáteční infuze má být podána v rozdělených dávkách v týdnu 1 do dní 1 a 2.

Pacienti mají být léčeni v prostředí s odpovídající lékařskou podporou pro léčbu IRR. Při prvních známkách IRR jakékoliv závažnosti je třeba infuzi přerušit a po infuzi mají být podány léčivé přípravky podle klinické indikace. Po odeznění příznaků lze infuzi obnovit na 50 % předchozí rychlosti. Při opakujících se IRR stupně 3 nebo stupně 4 má být léčba přípravkem Rybrevant trvale ukončena (viz bod 4.2).

Intersticiální plicní onemocnění

U pacientů léčených amivantamabem bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění (ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida) (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni z hlediska příznaků ukazujících na ILD/pneumonitidu (např. dušnost, kašel, horečka). Pokud se objeví příznaky, léčba přípravkem Rybrevant má být přerušena až do vyšetření těchto příznaků. Má být

vyhodnoceno podezření na ILD nebo na nežádoucí účinky podobné ILD a podle potřeby má být zahájena vhodná léčba. U pacientů s potvrzenou ILD nebo nežádoucími účinky podobnými ILD je třeba léčbu přípravkem Rybrevant trvale ukončit (viz bod 4.2).

Reakce na kůži a nehtech

U pacientů léčených amivantamabem se vyskytla vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže (viz bod 4.8). Pacienty je třeba poučit, aby během léčby přípravkem Rybrevant a po dobu 2 měsíců po jejím ukončení omezili pobyt na slunci. Doporučuje se ochranný oděv a používání širokospektrálních opalovacích krémů UVA/UVB. Na suchá místa se doporučuje použít zvláčňující krém bez alkoholu. Pokud se objeví kožní reakce, mají být podány lokální kortikosteroidy a lokální a/nebo perorální antibiotika. V případě událostí stupně 3 nebo špatně snášeného stupně 2 mají být podávána systémová antibiotika a perorální steroidy. Pacienti se závažnou vyrážkou, která má atypický vzhled nebo místa výskytu, nebo se nezlepší do 2 týdnů, mají být neprodleně odesláni k dermatologovi. V závislosti na závažnosti má být snížena dávka přípravku Rybrevant, případně přerušeno nebo trvale ukončeno jeho podávání (viz bod 4.2).

Byla hlášena toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pokud se potvrdí TEN, má být léčba tímto léčivým přípravkem zastavena.

Oční poruchy

U pacientů léčených amivantamabem se vyskytly oční poruchy, včetně keratitidy (viz bod 4.8). Pacienti se zhoršujícími se očními příznaky mají být neprodleně odesláni k oftalmologovi a mají přerušit používání kontaktních čoček až do vyhodnocení příznaků. Ohledně úpravy dávky při očních poruchách stupně 3 nebo 4 viz bod 4.2.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Tento léčivý přípravek lze ředit infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). To je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku (viz bod 6.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí. Vzhledem k tomu, že se jedná o monoklonální protilátku IgG1, je nepravděpodobné, že by se intaktní amivantamab vylučoval ledvinami a byl metabolizován jaterními enzymy. Proto se neočekává, že by změny v enzymech metabolizujících léčiva ovlivnily eliminaci amivantamabu. Vzhledem k vysoké afinitě k jedinečnému epitopu na EGFR a MET se nepředpokládá, že by amivantamab měnil enzymy metabolizující léčiva.

Vakcíny

Ohledně účinnosti a bezpečnosti očkování u pacientů používajících amivantamab nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Během doby, kdy pacienti používají amivantamab, se vyhněte používání živých nebo atenuovaných vakcín.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby amivantamabem a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje pro posouzení rizika používání amivantamabu během těhotenství. Nebyly provedeny žádné reprodukční studie na zvířatech, které by informovaly o riziku spojeném s léčivem. Podávání molekul inhibitorů EGFR a MET březím zvířatům vedlo ke zvýšenému výskytu poruch embryonálního vývoje, embryonální letalitě a potratům. Na základě mechanismu účinku a nálezů na zvířecích modelech by proto amivantamab mohl při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu. Amivantamab nemá být podáván během těhotenství, pokud se nepovažuje přínos

léčby pro ženu za převažující nad možnými riziky pro plod. Pokud pacientka během používání tohoto léčivého přípravku otěhotní, má být informována o možném riziku pro plod (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se amivantamab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že lidské IgG se během prvních několika dní po porodu vylučují do mateřského mléka, brzy poté jejich koncentrace klesají na nízkou hladinu. Během tohoto krátkého poporodního období nelze riziko pro kojence vyloučit, i když je pravděpodobné, že IgG se v trávicím traktu kojence degradují a neabsorbují. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit/odložit léčbu amivantamabem, přičemž se vezme v potaz přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Ohledně účinku amivantamabu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Účinky na samčí a samičí plodnost nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rybrevant může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Viz bod 4.8 (např. závratě, únava, poruchy zraku). Pokud se u pacientů vyskytnou příznaky související s léčbou, včetně nežádoucích účinků ovlivňujících zrak, které mají dopad na jejich schopnost soustředit se a reagovat, doporučuje se pacientům neřídit a neobsluhovat stroje, dokud tento účinek neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky ve všech stupních byly vyrážka (76 %), reakce související s infuzí (67 %), toxické změny na nehtech (47 %), hypoalbuminemie (31 %), edém (26 %), únava (26 %), stomatitida (24 %), nauzea (23 %) a zácpa (23 %). Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly ILD (1,3 %), IRR (1,1 %) a vyrážku (1,1 %). Z důvodu nežádoucích účinků ukončila léčbu přípravkem Rybrevant tři procenta pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby, byly IRR (1,1 %), ILD (0,5 %) a toxické změny na nehtech (0,5 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 6 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených amivantamabem.

Údaje odrážejí expozici amivantamabu u 380 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání chemoterapie na bázi platiny. Pacienti dostávali amivantamab v dávce 1 050 mg (pacienti < 80 kg) nebo 1 400 mg (pacienti ≥ 80 kg). Medián expozice amivantamabu byl 4,1 měsíců (rozsah: 0,0 až 39,7 měsíců).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorií četnosti. Kategorie četnosti jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 6: Nežádoucí účinky u pacientů léčených amivantamabem

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie četnosti	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň 3-4 (%)
Poruchy metabolismu a výživy			
Hypoalbuminemie ^a (viz bod 5.1)	Velmi časté	31	2*
Snížená chuť k jídlu		16	0,5*
Hypokalcemie		10	0,3*
Hypokalemie	Časté	9	2
Hypomagnesemie		8	0

Poruchy nervového systému			
Závratě ^b	Velmi časté	13	0,3*
Poruchy oka			
Poruchy zraku ^c	Časté	3	0
Růst řas ^d		1	0
Jiné poruchy oka ^e		6	0
Keratitida	Méně časté	0,5	0
Uveitida		0,3	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Intersticiální plicní onemocnění ^f	Časté	3	0,5*
Gastrointestinální poruchy			
Průjem	Velmi časté	11	2*
Stomatitis ^g		24	0,5*
Nauzea		23	0,5*
Zácpa		23	0
Zvracení		12	0,5*
Bolest břicha ^h	Časté	9	0,8*
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Velmi časté	15	2
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy		13	1
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi		12	0,5*
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka ⁱ	Velmi časté	76	3*
Toxické změny na nehtech ^j		47	2*
Suchá kůže ^k		19	0
Pruritus		18	0
Toxická epidermální nekrolýza	Méně časté	0,3	0,3*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Myalgie	Velmi časté	11	0,3*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Edém ^l	Velmi časté	26	0,8*
Únava ^m		26	0,8*
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Reakce související s infuzí	Velmi časté	67	2

* Pouze příhody Stupně 3

^a Hypoalbuminemie: snížení hladiny albuminu v krvi, hypoalbuminemie

^b Závratě: závratě, námahové závratě, vertigo

^c Poruchy zraku: rozmazané vidění, snížená zraková ostrost, porucha zraku

^d Růst řas: růst řas, trichomegalie

^e Jiné poruchy oka: blefaritida, hyperemie spojivek, podráždění rohovky, suché oko, episkleritida, porucha oka, pruritus oka, neinfekční konjunktivitida, hyperemie oka

^f Intersticiální plicní onemocnění: intersticiální plicní onemocnění, pneumonitida

^g Stomatitida: aftózní vřed, cheilitida, glositida, ulcerace rtů, ulcerace v ústech, zánět sliznice, stomatitida

^h Bolest břicha: břišní diskomfort, bolest břicha, bolest břicha v dolní části, bolest břicha v horní části, bolest v nadbříšku, bolest gastrointestinálního traktu

ⁱ Vyrážka: akné, dermatitida, akneiformní dermatitida, erytém, multiformní erytém, folikulitida, impetigo, syndrom palmárně-plantární erytrodysestezie, perineální vyrážka, periorální dermatitida, pustula, vyrážka, vyrážka erytematózní, vyrážka makulární, vyrážka makulopapulární, vyrážka papulární, vyrážka pruritická, vyrážka pustulární, vyrážka vezikulární, kožní exfoliace, kožní léze

^j Toxické změny na nehtech: zarůstající nehet, infekce nehtového lůžka, prasklina nehtové kůžičky, nehtová porucha, rýhování nehtů, onychoklasa, onycholýza, paronychie

^k Suchá kůže: suchá kůže, ekzém, asteatotický ekzém, kožní fisury, xerodermie

^l Otok: otok očí, otok očních víček, otok obličeje, generalizovaný otok, lokalizovaný otok, otok, periferní otok, periferní otok, periorbitální otok, periorbitální zduření, periferní zduření, zduření obličeje

^m Únava: astenie, únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí se vyskytly u 67 % pacientů léčených amivantamabem. Devadesát osm procent IRR bylo ve stupni 1-2. Devadesát devět procent IRR se objevilo při první infuzi s mediánem doby do nástupu 60 minut, přičemž většina se objevila během 2 hodin po zahájení infuze.

K nejčastějším příznakům patří zimnice, dyspnoe, nauzea, zčervenání, hrudní diskomfort a zvracení (viz bod 4.4).

Intersticiální plicní onemocnění

Při použití amivantamabu i jiných inhibitorů EGFR bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění nebo nežádoucí účinky podobnéILD. Intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonitida byly hlášeny u 2,6 % pacientů. Z klinické studie byli vyloučeni pacienti sILD v anamnéze,ILD vyvolanou léky, radiační pneumonitidou, která vyžadovala léčbu steroidy, nebo s jakýmkoli důkazem klinicky aktivníILD (viz bod 4.4).

Kožní reakce a změny na nehtech

Vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže se vyskytly u 76 % pacientů léčených amivantamabem. Většina případů spadala do stupně 1 nebo 2, s vyrážkou stupně 3 u 3 % pacientů. Vyrážka vedoucí k přerušení podávání amivantamabu se vyskytla u 0,3 % pacientů. Vyrážka se obvykle objevila během prvních 4 týdnů léčby, s mediánem doby do nástupu 14 dnů. U pacientů léčených amivantamabem se vyskytly toxické změny na nehtech. Většina příhod spadala do stupně 1 nebo 2, přičemž toxické změny na nehtech stupně 3 se vyskytly u 1,8 % pacientů (viz bod 4.4).

Poruchy oka

Poruchy oka, včetně keratitidy (0,5 %), se vyskytly u 9 % pacientů léčených amivantamabem. Další hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly růst řas, poruchy zraku a jiné oční poruchy. Všechny příhody byly zařazeny do stupně 1-2 (viz bod 4.4).

Další zvláštní populace

Starší osoby

Ohledně amivantamabu u pacientů ve věku 75 let nebo starších jsou k dispozici jen omezené klinické údaje (viz bod 5.1). Mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti.

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů, i zde existuje možnost imunogenicity. V klinické studii pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC léčených amivantamabem byly u 3 (0,9 %) z 347 hodnotitelných pacientů vyšetřeny pozitivní protilátky proti amivantamabu. Nebyly nalezeny žádné důkazy o změně farmakokinetického profilu, účinnosti nebo bezpečnosti v důsledku přítomnosti protilátek proti amivantamabu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinické studii, v níž pacienti dostávali až 1 750 mg podávaných intravenózně, nebyla stanovena maximální tolerovaná dávka. Není známo žádné specifické antidotum při předávkování amivantamabem. V případě předávkování má být léčba přípravkem Rybrevant ukončena, pacient má být sledován kvůli jakýmkoli známkám nebo příznakům nežádoucích příhod a mají být okamžitě zavedena vhodná obecná podpůrná opatření, dokud se klinická toxicita nesníží nebo neodezní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: monoklonální protilátky a konjugáty léčiv s protilátkami, ATC kód: L01FX18.

Mechanismus účinku

Amivantamab je plně lidská bispecifická protilátka proti EGFR-MET na bázi IgG1 s nízkým obsahem fukózy a s imunitní aktivitou zaměřenou na nádory s aktivační mutací inzercí v exonu 20 genu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Amivantamab se váže na extracelulární domény EGFR a MET.

Amivantamab narušuje signalizační dráhy EGFR a MET tím, že blokuje vazbu ligandu a zesiluje degradaci EGFR a MET, čímž zabraňuje růstu a progresi nádoru. Přítomnost EGFR a MET na povrchu nádorových buněk rovněž umožňuje, aby tyto buňky byly cíleně ničeny imunitními efektorovými buňkami (jako jsou NK buňky a makrofágy), prostřednictvím buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC) a trogocytózy.

Farmakodynamické účinky

Albumin

Amivantamab snižoval koncentraci albuminu v séru, což je farmakodynamický účinek inhibice MET, typicky během prvních 8 týdnů (viz bod 4.8); poté se koncentrace albuminu na zbytek léčby amivantamabem stabilizovala.

Klinická účinnost a bezpečnost

CHRYSALIS je multicentrická, otevřená multikohortová studie prováděná za účelem posouzení bezpečnosti a účinnosti přípravku Rybrevant u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC. Účinnost byla hodnocena u 114 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, které měly mutaci inzercí v exonu 20 genu EGFR, jejichž onemocnění progredovalo v průběhu chemoterapie na bázi platiny nebo po ní, a u nichž byl medián sledování 12,5 měsíce. Vzorky nádorové tkáně (93 %) a/nebo plazmy (10 %) od všech pacientů byly lokálně testovány za účelem stanovení stavu mutace inzercí v exonu 20 genu EGFR pomocí sekvenování nové generace (NGS) u 46 % pacientů a/nebo pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 41 % pacientů; u 4 % pacientů nebyla metoda testování specifikována. Pacienti s neléčenými mozgovými metastázami nebo s anamnézouILD vyžadující léčbu steroidy s prodlouženým účinkem nebo jinými imunosupresivy v posledních 2 letech nebyli do této studie zařazeni. Rybrevant byl podáván intravenózně v dávce 1 050 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 80 kg nebo v dávce 1 400 mg u pacientů ≥ 80 kg jednou týdně po dobu 4 týdnů, pak každé 2 týdny počínaje týdnem 5 do ztráty klinického přínosu nebo do nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl zkoušejícím hodnocený celkový výskyt odpovědi (ORR), definovaný jako potvrzená kompletní odpověď (CR – complete response) nebo částečná odpověď (PR – partial response) na základě RECIST v1.1. Primární cílový parametr byl hodnocen nezávislou centrální revizní komisí (BICR). Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly trvání odpovědi (DOR).

Medián věku byl 62 let (rozmezí: 36-84) let, z toho 41 % pacientů ≥ 65 let; 61 % tvořily ženy, 52 % Asiaté a 37 % běloši. Medián počtu předchozích terapií byl 2 (rozmezí: 1 až 7 terapií). Na začátku léčby mělo 29 % pacientů výkonnostní stav 0 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a 70 % pacientů mělo výkonnostní stav 1 podle ECOG; 57 % pacientů nikdy nekouřilo; 100 % pacientů mělo karcinom ve stadiu IV a 25 % pacientů bylo v minulosti léčeno pro mozkové metastázy. Inzercie v exonu 20 genu EGFR byly pozorovány na 8 různých místech; nejčastěji byly inzercie pozorovány na pozicích A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) a N771 (11 %).

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti ve studii CHRYSALIS

	Hodnocení zkoušejícího (n=114)
Celkový výskyt odpovědi^{a,b} (95% CI)	37 % (28 %, 46 %)
Úplná odpověď	0 %
Částečná odpověď	37 %
Trvání odpovědi	
Medián ^c (95% CI), měsíce	12,5 (6,5; 16,1)
Pacienti s DOR ≥ 6 měsíců	64 %

CI = Interval spolehlivosti

^a Potvrzená odpověď

^b Výsledky ORR a DOR hodnocené zkoušejícím byly konzistentní s výsledky hlášenými podle hodnocení BICR; ORR podle hodnocení BICR bylo 43 % (34 %, 53 %), s 3% výskytem CR a 40% výskytem PR, medián DOR podle hodnocení BICR byl 10,8 měsíce (95% CI: 6,9; 15,0), přičemž pacientů s DOR ≥ 6 měsíců dle hodnocení BICR bylo 55 %.

^c Na základě Kaplan-Meierova odhadu.

Protinádorová aktivita byla pozorována u všech studovaných subtypů mutací.

Starší osoby

Mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let nebyly v účinnosti pozorovány žádné celkové rozdíly.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rybrevant u všech podskupin pediatrické populace s nemalobuněčným karcinomem plic (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plocha vymezená křivkou koncentrace vs. čas ($AUC_{t_{yden\ 1}}$) se u amivantamabu úměrně zvyšuje v rozmezí dávek od 350 do 1 750 mg.

Po podání přípravku Rybrevant v doporučené dávce a podle doporučeného schématu byla průměrná $AUC_{t_{yden\ 1}}$ v séru přibližně 2,9krát vyšší po páté dávce po týdenním dávkování ve srovnání s první dávkou.

Ustálený stav byl dosažen přibližně za 2 měsíce v období dávkování každé dva týdny (do deváté infuze) při 1 050 mg a průměrná $AUC_{t_{yden\ 1}}$ v séru byla přibližně 2,4krát vyšší v ustáleném stavu ve srovnání s první dávkou.

Distribuce

Geometrický průměr celkového distribučního objemu (CV %) amivantamabu založený na odhadech populačních PK parametrů byl po podání doporučené dávky přípravku Rybrevant 5,37 (21 %) l.

Eliminace

Clearance amivantamabu je vyšší při nízkých dávkách (< 350 mg), nicméně v rozmezí klinických dávek je lineární. Geometrický průměr (CV %) lineární clearance byl pomocí PK modelování populace odhadnut na 225 (25 %) ml/den. Geometrický průměr (CV%) terminálního poločasu spojený

s lineární clearance odvozený na základě odhadů populačních PK parametrů byl 15,7 (26 %) dní po podání doporučené dávky přípravku Rybrevant v monoterapii.

Zvláštní skupiny obyvatel

Starší osoby

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice amivantamabu v závislosti na věku (32-87 let).

Porucha funkce ledvin

Nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku amivantamabu u pacientů s lehkou ($60 \leq \text{clearance kreatininu [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$) a středně těžkou ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) poruchou funkce ledvin. Vliv těžké poruchy funkce ledvin ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$) na farmakokinetiku amivantamabu není znám.

Porucha funkce jater

Je nepravděpodobné, že by změny jaterních funkcí měly vliv na eliminaci amivantamabu, protože molekuly na bázi IgG1, jako je amivantamab, nejsou metabolizovány jaterními cestami.

Na základě lehké poruchy funkce jater nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku amivantamabu [(celkový bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN) nebo (ULN $<$ celkový bilirubin \leq 1,5x ULN)]. Účinek středně těžké (celkový bilirubin 1,5 až 3 násobek ULN) a těžké (celkový bilirubin $>$ 3x ULN) poruchy funkce jater na farmakokinetiku amivantamabu není znám.

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku Rybrevant u dětských pacientů nebyla zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka

Kancerogenita a mutagenita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by prokázaly kancerogenní potenciál amivantamabu. Běžné studie genotoxicity a kancerogenity nejsou obecně použitelné pro biologická léčiva, protože velké proteiny nemohou pronikat do buněk a nemohou interagovat s DNA nebo chromozomálním materiálem.

Reprodukční toxikologie

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by hodnotily účinky na reprodukci a vývoj plodu; na základě mechanismu účinku však může amivantamab způsobit poškození plodu nebo vývojové anomálie. Jak se uvádí v literatuře, snížení, odstranění nebo narušení signalizace EGFR u embrya nebo matky může zabránit implantaci, způsobit ztrátu embrya během různých fází gestace (vlivem na vývoj placenty), způsobit vývojové anomálie u více orgánů nebo předčasné úmrtí přeživších plodů. Podobně vyřazení MET nebo jeho ligandu hepatocytárního růstového faktoru (HGF) bylo embryonálně letální v důsledku závažných defektů ve vývoji placenty a plody vykazovaly defekty ve vývoji svalů v mnoha orgánech. Je známo, že lidský IgG1 prochází placentou, a proto může být amivantamab přenesen z matky na vyvíjející se plod.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu

Methionin
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 10 hodin při teplotě 15 °C až 25 °C při pokojovém světle. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

7 ml koncentráту ve skleněné injekční lahvičce třídy 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým krytem s odtrhovacím víčkem obsahující 350 mg amivantamabu. Velikost balení 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Připravte roztok pro intravenózní infuzi aseptickou technikou následujícím způsobem:

Příprava

- Určete požadovanou dávku (buď 1 050 mg u pacientů < 80 kg nebo 1 400 mg u pacientů ≥ 80 kg) a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Rybrevant na základě výchozí tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2). Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg amivantamabu.
- Zkontrolujte, zda je roztok přípravku Rybrevant bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte, pokud dojde ke změně barvy nebo jsou patrné viditelné částice.
- Z infuzního vaku o objemu 250 ml obsahujícího 5% roztok glukózy nebo injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) odeberte a poté zlikvidujte odpovídající objem přidávaného roztoku přípravku Rybrevant (za každou injekční lahvičku zlikvidujte 7 ml ředícího roztoku). Infuzní vaky musí být vyrobeny z polyvinylchloridu (PVC), polypropylenu (PP), polyethylenu (PE) nebo směsi polyolefinů (PP+PE).
- Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 7 ml přípravku Rybrevant a poté jej přidejte do infuzního vaku. Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml přeplnění, aby byl zajištěn dostatečný extrahovatelný objem. Konečný objem infuzního vaku má být 250 ml. Nepoužitou část, která zůstala v injekční lahvičce, zlikvidujte.
- Opatrně vak obraťte, aby se roztok promíchal. Vakem netřepejte.
- Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda roztok neobsahuje částice a zda nezměnil barvu. Nepoužívejte, pokud dojde ke změně barvy nebo se objeví viditelné částice.

Podávání

- Zředěný roztok podávejte intravenózní infuzí pomocí infuzního setu vybaveného regulátorem průtoku a s vloženým sterilním nepyrogenním polyethersulfonovým (PES) filtrem s nízkou vazbou bílkovin (velikost pórů 0,22 nebo 0,2 mikrometru). Aplikační sety musí být vyrobeny z polyuretanu (PU), polybutadienu (PBD), PVC, PP nebo PE.
- Nepodávejte přípravek Rybrevant současně v jedné intravenózní lince s jinými přípravky.
- Naředený roztok má být podán během 10 hodin (včetně doby infuze) při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a v pokojovém světle.
- S ohledem na četnost reakcí souvisejících s infuzí (IRR) při první dávce se má amivantamab v 1. a ve 2. týdnu podávat infuzí do periferní žíly; infuze centrálním katetrem lze podávat v následujících týdnech, kdy je riziko IRR nižší. Viz rychlosti podávání infuze v bodě 4.2.

Likvidace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek, který nebyl podán během 10 hodin, musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1594/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. prosince 2021
Datum posledního prodloužení registrace: 26. září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Aby bylo možné potvrdit účinnost a bezpečnost amivantamabu při léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s aktivační mutací inzercí v exonu 20 genu EGFR, má držitel rozhodnutí o registraci předložit výsledky studie 61186372NSC3001, randomizované, otevřené studie fáze 3 porovnávající amivantamab v kombinaci s léčbou karboplatinou a pemetrexedem oproti léčbě karboplatinou a pemetrexedem u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivační mutací inzercí v exonu 20 genu EGFR v první linii.	31/03/2024

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rybrevant 350 mg koncentrát pro infuzní roztok
amivantamabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička se 7 ml obsahuje amivantamabum 350 mg (50 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát dinatrium-edetátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 80, sacharóza a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Netřepejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1594/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rybrevant 350 mg sterilní koncentrát
amivantamabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

7 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rybrewant 350 mg koncentrát pro infuzní roztok amivantamabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám tento přípravek bude podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Rybrewant a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Rybrewant
3. Jak se Rybrewant podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Rybrewant uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Rybrewant a k čemu se používá

Co je Rybrewant

Rybrewant je přípravek k léčbě nádorových onemocnění (rakoviny). Obsahuje léčivou látku „amivantamab“, což je protilátka (typ bílkoviny), která byla navržena tak, aby rozpoznala specifické cíle v těle a navázala se na ně.

K čemu se Rybrewant používá

Rybrewant se používá u dospělých s určitým typem rakoviny plic nazývaným „nemalobuněčný karcinom plic“. Používá se, pokud se rakovina rozšířila do jiných částí těla a prošla určitými změnami (obsahuje mutaci inserce v exonu 20) v genu označovaném „EGFR“.

Jak Rybrewant účinkuje

Léčivá látka přípravku Rybrewant, amivantamab, se zaměřuje na dvě bílkoviny nacházející se na nádorových buňkách:

- receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) a
- faktor mezenchymálně-epiteliálního přechodu (MET).

Tento přípravek působí tak, že se na tyto bílkoviny naváže. To může pomoci zpomalit nebo zastavit růst rakoviny plic. Může také pomoci zmenšit velikost nádoru.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Rybrewant

Nepoužívejte Rybrewant

- jestliže jste alergický(á) na amivantamab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás výše uvedené týká, tento přípravek nepoužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Rybrevant informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud:

- máte zánět plic (onemocnění nazývané „intersticiální plicní onemocnění“ nebo „pneumonitida“).

Pokud se u Vás během používání tohoto přípravku objeví některý z následujících nežádoucích účinků, informujte o tom ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru (viz bod 4, kde jsou uvedeny další informace):

- Jakýkoli nežádoucí účinek v průběhu podávání přípravku do žíly.
- Náhlé potíže s dýcháním, kašel nebo horečka, které mohou naznačovat zánět plic.
- Kožní problémy. Abyste snížil(a) riziko kožních problémů, nevystavujte se během používání tohoto přípravku slunci, noste ochranný oděv, používejte opalovací krém a pravidelně si pokožku a nehty ošetřujte hydratačními přípravky. Toto budete muset dodržovat po dobu 2 měsíců po ukončení léčby.
- Problémy s očima. Pokud máte problémy se zrakem nebo Vás bolí oči, obraťte se ihned na svého lékaře nebo zdravotní sestru. Pokud používáte kontaktní čočky a objeví se u Vás nové oční příznaky, přestaňte kontaktní čočky používat a ihned to sdělte svému lékaři.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem a osobám mladším 18 let. Důvodem je, že není známo, zda je tento lék v této věkové skupině bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Rybrevant

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Antikoncepce

- Pokud byste mohla otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Rybrevant a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře dříve, než Vám bude tento přípravek podán.
- Je možné, že tento lék může poškodit nenarozené dítě. Pokud během léčby tímto přípravkem otěhotníte, oznamte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda je přínos léku větší než riziko pro nenarozené dítě.

Kojení

Není známo, zda přípravek Rybrevant prostupuje do mateřského mléka. Před tím, než Vám bude tento lék podán, požádejte o radu svého lékaře. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda je přínos kojení větší než riziko pro dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se po užití přípravku Rybrevant cítíte unavený(á), máte závratě, nebo pokud máte podrážděné oči nebo zhoršené vidění, neříďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

Přípravek Rybrevant obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Nicméně před tím, než Vám bude přípravek Rybrevant podán, může být smísen s roztokem, který sodík obsahuje. Pokud jste na dietě s nízkým obsahem solí, poraďte se se svým lékařem.

3. Jak se Rybrevant podává

Kolik se podává

Správnou dávku přípravku Rybrevant Vám určí lékař. Dávka tohoto léčivého přípravku se odvíjí od Vaší tělesné hmotnosti na začátku léčby.

Doporučená dávka přípravku Rybrevant je:

- 1 050 mg, pokud vážíte méně než 80 kg.
- 1 400 mg, pokud vážíte 80 kg nebo více.

Jak se přípravek podává

Tento lék vám podá lékař nebo zdravotní sestra. Podává se kapačkou do žíly („intravenózní infuze“) v průběhu několika hodin.

Rybrevant se podává takto:

- jednou týdně po dobu prvních 4 týdnů
- pak jednou každé 2 týdny počínaje týdnem 5, dokud Vám léčba bude přinášet užitek.

V prvním týdnu Vám lékař podá dávku přípravku Rybrevant rozdělenou do dvou dnů.

Léky podávané během léčby přípravkem Rybrevant

Před každou infuzí přípravku Rybrevant Vám budou podány léky, které pomáhají snížit pravděpodobnost reakcí souvisejících s infuzí. Mezi ně mohou patřit:

- přípravky k léčbě alergických reakcí (antihistaminika)
- přípravky k léčbě zánětu (kortikosteroidy)
- přípravky k léčbě horečky (např. paracetamol)

Na základě příznaků, které se u Vás mohou vyskytnout, Vám mohou být podány další léky.

Pokud je Vám podáno více přípravku Rybrevant, než by mělo

Tento lék Vám podá lékař nebo zdravotní sestra. V nepravděpodobném případě, kdy Vám bude podáno příliš velké množství (předávkování), Vás lékař bude kontrolovat, zda nemáte nežádoucí účinky.

Pokud zapomenete na návštěvu, kdy Vám má být podán přípravek Rybrevant

Je velmi důležité chodit na všechny návštěvy lékaře. Pokud zmeškáte návštěvu lékaře, domluvte si další co nejdříve.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud zaznamenáte následující závažné nežádoucí účinky, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru:

Velmi časté (mohou se projevit u více než 1 z 10 osob):

- Příznaky reakce na infuzi – například zimnice, dušnost, nevolnost (pocit na zvracení), zčervenání, nepříjemné pocity na hrudi a zvracení během podávání léku. To se může stát zejména při první dávce. Lékař Vám může podat jiné léky nebo může být nutné infuzi zpomalit či zastavit.

- Kožní problémy – například vyrážka (včetně akné), infikovaná kůže kolem nehtů, suchá kůže, svědění, bolest a zarudnutí. Pokud se Vaše kožní problémy nebo problémy s nehty zhorší, informujte o tom svého lékaře.

Časté (mohou se projevit až u 1 z 10 osob):

- Problémy s očima – například suché oči, oteklá víčka, svědění očí, problémy s viděním, růst řas.
- Příznaky zánětu plic – například náhlé potíže s dýcháním, kašel nebo horečka. To by mohlo vést k trvalému poškození („intersticiální plicní onemocnění“). Pokud se u Vás tento nežádoucí účinek vyskytne, Váš lékař může chtít léčbu přípravkem Rybrevant ukončit.

Méně časté (mohou se projevit až u 1 ze 100 osob):

- zánět rohovky (přední části oka)
- zánět uvnitř oka, který může ovlivnit vidění
- život ohrožující vyrážka s puchýři a olupováním kůže na velké části těla (toxická epidermální nekrolýza).

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou se projevit u více než 1 z 10 osob):

- nízká hladina bílkoviny „albumin“ v krvi
- otoky způsobené nahromaděním tekutin v těle
- pocit velké únavy
- vředy v ústech
- zácpa nebo průjem
- snížená chuť k jídlu
- zvýšená hladina jaterního enzymu „alaninaminotransferáza“ v krvi, možná známka jaterních potíží
- zvýšená hladina enzymu „aspartátaminotransferáza“ v krvi, možná známka jaterních potíží
- pocit závratí
- zvýšená hladina enzymu „alkalická fosfatáza“ v krvi
- bolest svalů
- nízká hladina vápníku v krvi

Časté (mohou se projevit až u 1 z 10 osob):

- bolest břicha
- nízká hladina draslíku v krvi
- nízká hladina hořčíku v krvi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Rybrevant uchovávat

Přípravek Rybrevant bude uchováván v nemocnici nebo na klinice.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 10 hodin při teplotě 15 °C až 25 °C při pokojovém světle. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Veškeré léky, které se už nebudou používat, zlikviduje zdravotnický pracovník. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rybrevant obsahuje

- Léčivou látkou je amivantamabum. Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje amivantamabum 50 mg. Jedna injekční lahvička se 7 ml koncentrátu obsahuje amivantamabum 350 mg.
- Dalšími složkami jsou dihydrát dinatrium-edetátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 80, sacharóza a voda pro injekci (viz bod 2).

Jak Rybrevant vypadá a co obsahuje toto balení

Rybrevant je koncentrát pro infuzní roztok a je to bezbarvá až světle žlutá tekutina. Tento léčivý přípravek se dodává v krabičce obsahující 1 skleněnou injekční lahvičku se 7 ml koncentrátu.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgie

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Lucembursko

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

medinfo@its.jnj.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení.

Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, s výjimkou přípravků uvedených níže.

Připravte roztok pro intravenózní infuzi aseptickou technikou následujícím způsobem:

Příprava

- Určete požadovanou dávku (buď 1 050 mg, nebo 1 400 mg) a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Rybrevant na základě výchozí tělesné hmotnosti pacienta. Jedna injekční lahvička přípravku Rybrevant obsahuje 350 mg amivantamabu.
- Zkontrolujte, zda je roztok přípravku Rybrevant bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte, pokud dojde ke změně barvy nebo jsou přítomny viditelné částice.
- Z infuzního vaku o objemu 250 ml obsahujícího 5% roztok glukózy nebo injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) odeberte a poté zlikvidujte odpovídající objem přidávaného roztoku přípravku Rybrevant (za každou injekční lahvičku zlikvidujte 7 ml ředícího roztoku). Infuzní vaky musí být vyrobeny z polyvinylchloridu (PVC), polypropylenu (PP), polyethylenu (PE) nebo směsi polyolefinů (PP+PE).
- Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 7 ml přípravku Rybrevant a poté jej přidejte do infuzního vaku. Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml přeplnění, aby byl zajištěn dostatečný extrahovatelný objem. Konečný objem infuzního vaku má být 250 ml. Nepoužitou část, která zůstala v injekční lahvičce, zlikvidujte.
- Opatrně vak obraťte, aby se roztok promíchal. Vakem netřepejte.
- Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a zda nezměnil barvu. Nepoužívejte, pokud dojde ke změně barvy nebo se objeví viditelné částice.

Podávání

- Zředěný roztok podávejte intravenózní infuzí pomocí infuzního setu vybaveného regulátorem průtoku a s vloženým sterilním nepyrogenním polyethersulfonovým (PES) filtrem s nízkou vazbou bílkovin (velikost pórů 0,22 nebo 0,2 mikrometru). Aplikační sety musí být vyrobeny z polyuretanu (PU), polybutadienu (PBD), PVC, PP nebo PE.
- Nepodávejte přípravek Rybrevant současně v jedné intravenózní lince s jinými přípravky.
- Naředěný roztok má být podán během 10 hodin (včetně doby infuze) při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a pokojovém světle.
- S ohledem na četnost reakcí souvisejících s infuzí (IRR) při první dávce se má amivantamab v 1. a ve 2. týdnu podávat infuzí do periferní žíly; infuze centrálním katetrem lze podávat v následujících týdnech, kdy je riziko IRR nižší.

Likvidace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek, který nebyl podán během 10 hodin, musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.