

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybrevant 350 mg infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 50 mg amivantamabi (*amivantamabum*).
Üks 7 ml vial sisaldab 350 mg amivantamabi.

Amivantamab on täielikult humaniseeritud immuunglobuliin G1 (IgG1)-põhine bispetsiifiline antikeha, mis on suunatud epidermaalse kasvufaktori (*epidermal growth factor*, EGF) ja mesenhümaal-epidermaalse ülemineku (*mesenchymal-epidermal transition*, MET) retseptoritele. Antikehad on toodetud imetajate rakuliinis (hiina hamstri munasarjas [CHO]) rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Lahus on värvitu kuni kahvatukollane, pH 5,7 ja osmolaalsus ligikaudu 310 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rybrevanti monoterapia on näidustatud kauglearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb epidermaalse kasvufaktori retseptorit (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) aktiveeriv 20. eksoni insertioon, pärast platinapõhise ravi ebaõnnestumist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Rybrevantiga peab alustama ja jälgima arst, kes on spetsialiseerunud vähivastaste ravimite kasutamisele.

Rybrevanti peab manustama tervishoiutöötaja, kellel on käepärast asjakohane meditsiiniline abi infusiooniga seotud reaktsioonide (*infusion-related reactions*, IRR) raviks, kui need peaksid tekkima.

Enne ravi alustamist Rybrevantiga tuleb valideeritud testimeetodiga kindlaks teha insertioonmutatsiooni positiivne staatus EGFRi 20. eksonis (vt lõik 5.1).

Annustamine

IRRide riski vähendamiseks tuleb enne Rybrevanti manustada premedikatsiooni (vt allpool lõigud „Annuse muutmised“ ja „Soovitavad samaaegselt kasutatavad ravimid“).

Rybrevanti soovitatav annus on esitatud tabelis 1 ja annustamisskeem tabelis 2 (vt allpool lõik „Infusioonikiirused“).

Tabel 1. Rybrevanti soovitatav annus

Patsiendi kehakaal (ravieelselt*)	Soovitatav annus	Viaalide arv
Vähem kui 80 kg	1050 mg	3
80 kg või rohkem	1400 mg	4

* Kui kehakaal edaspidi muutub, ei ole annust vaja kohandada

Tabel 2. Rybrevanti annustamisskeem

Nädalad	Skeem
1. kuni 4. nädal	Üks kord nädalas (kokku 4 annust)
Alates 5. nädalast	Iga 2 nädala järel, alustades 5. nädalal

Ravi kestus

Soovitatav on ravida patsiente Rybrevantiga kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuse tekkeni.

Vahelejäänud annus

Kui plaanitud annus jääb vahele, tuleb annus manustada niipea kui võimalik ja kohandada annustamisskeemi, säilitades raviintervalli.

Annuse muutmised

3. või 4. astme kõrvaltoimete tekkimisel tuleb annustamine katkestada, kuni kõrvaltoime taandub kuni ≤ 1. astmeni või algtasemeni. Kui katkestus kestab 7 päeva või vähem, tuleb ravi taas alustada käsiloleva annusega. Kui katkestus on pikem kui 7 päeva, on soovitatav ravi taas alustada vähendatud annusega, nagu on näidatud tabelis 3. Vt ka tabeli 3 järelt teatud kõrvaltoimetele eriomast annuse muutmist.

Tabel 3. Soovitatav annuse vähendamine kõrvaltoimete korral

Kehakaal (ravieelselt)	Esialgne annus	Annus pärast 1. katkestust kõrvaltoime tõttu	Annus pärast 2. katkestust kõrvaltoime tõttu	3. katkestus kõrvaltoime tõttu
Vähem kui 80 kg	1050 mg	700 mg	350 mg	Lõpetada ravi Rybrevantiga
80 kg või rohkem	1400 mg	1050 mg	700 mg	

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusioon tuleb katkestada esimeste IRRi nähtude tekkimisel. Vastavalt kliinilisele näidustusele tuleb manustada toetavaid ravimpreparaate (nt täiendavad glükokortikosteroidid, antihistamiinid, antipüreetikumid ja antiemeetikumid) (vt lõik 4.4).

- 1. kuni 3. aste (kerge kuni raske): sümptomite taandumisel tuleb infusiooni uuesti alustada eelnenud kiirusest 50% võrra väiksema kiirusega. Kui täiendavaid sümptomeid ei esine, võib kiirust suurendada soovitatava infusiooni kiiruseni (vt tabel 5). Järgmise annusega tuleb manustada kaasuvaid ravimpreparaate (vt tabel 4).
- Korduv 3. aste või 4. aste (eluohtlik): Rybrevanti manustamine tuleb alaliselt lõpetada.

Naha ja küünte reaktsioonid

Kui patsiendil areneb 2. astme naha või küünte reaktsioon, tuleb alustada toetavat ravi; kui 2 nädala pärast paranemine puudub, tuleb kaaluda annuse vähendamist (vt tabel 3). Kui patsiendil areneb 3. astme naha või küünte reaktsioon, tuleb alustada toetavat ravi ja kaaluda ravi katkestamist Rybrevantiga, kuni kõrvaltoime paraneb. Naha või küünte reaktsiooni taandumisel ≤ 2. astmeni tuleb taas alustada Rybrevanti manustamist vähendatud annuses. Kui patsiendil tekib 4. astme nahareaktsioon, tuleb Rybrevanti kasutamine alaliselt lõpetada (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Interstitsiaalse kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD) või ILD-laadsete kõrvaltoimete (pneumoniit) kahtlusel tuleb Rybrevanti kasutamine peatada. Kui patsiendil leiavad kinnitust ILD või

ILD-laadsed kõrvaltoimed (nt pneumoniit), tuleb Rybrevanti kasutamine alaliselt lõpetada (vt lõik 4.4).

Soovitavad samaaegselt kasutatavad ravimid

Enne infusiooni (1. nädal, 1. ja 2. päev) tuleb IRRide riski vähendamiseks manustada antihistamiine, antipüreetikume ja glükokortikosteroide (vt tabel 4). Järgnevate annuste juurde on vajalik manustada antihistamiine ja antipüreetikume. Vastavalt vajadusele tuleb manustada antiemeetikume.

Tabel 4. Premedikatsiooni annustamisskeem

Premedikatsioon	Annus	Manustamistee	Soovitav annustamise aken enne Rybrevanti manustamist
Antihistamiin*	Difenhüdramiin (25...50 mg) või selle ekvivalent	intravenoosne	15...30 minutit
		suukaudne	30...60 minutit
Antipüreetikum*	Paratsetamool/atsetaminofeen (650...1000 mg)	intravenoosne	15...30 minutit
		suukaudne	30...60 minuti
Glükokortikosteroid‡	Deksametasoon (10 mg) või metüülprednisoloon (40 mg) või nende ekvivalent	intravenoosne	45...60 minutit

* Vajalik kõigi annuste puhul.

‡ Vajalik algannuse manustamisel (1. nädal, 1. ja 2. päev); valikuline järgnevate annuste puhul.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Puudub amivantamabi asjakohane kasutus laste vanuserühmas mitteväikerakk-kopsuvähi ravi näidustusel.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.8, lõik 5.1 ja lõik 5.2).

Neerukahjustus

Amivantamabiga ei ole läbi viidud vormikohaseid uuringuid neerukahjustusega patsientidel. Põhinedes populatsiooni farmakokineetika analüüsil, ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada. Ettevaatus on nõutav raske neerukahjustusega patsientide puhul, sest amivantamabi ei ole selles patsiendipopulatsioonis uuritud (vt lõik 5.2). Kui ravi on alustatud, tuleb patsiente jälgida kõrvaltoimete suhtes koos annuse muutmistega vastavalt eespool antud soovitustele.

Maksakahjustus

Amivantamabiga ei ole läbi viidud vormikohaseid uuringuid maksakahjustusega patsientidel. Põhinedes populatsiooni farmakokineetika analüüsil, ei ole kerge maksakahjustusega patsientidel vaja annust kohandada. Ettevaatus on nõutav mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide puhul, sest amivantamabi ei ole selles patsiendipopulatsioonis uuritud (vt lõik 5.2). Kui ravi on alustatud, tuleb patsiente jälgida kõrvaltoimete suhtes koos annuse muutmistega vastavalt eespool antud soovitustele.

Manustamisviis

Rybrevant on mõeldud intravenoosseks manustamiseks. Seda manustatakse intravenoosse infusioonina pärast lahjendamist steriilse 5% glükoosilahusega või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Rybrevanti peab manustama läbi integreeritud filtri.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Infusioonikiirused

Pärast lahjendamist tuleb infusioon manustada intravenoosselt infusioonikiirustega, mis on esitatud allpool tabelis 5. Tulenevalt IRRide esinemissagedusest esimese annuse manustamisel tuleb 1. nädalal

ja 2. nädalal infundeerida amivantamabi perifeersesse veeni; tsentraalsesse veeni võib manustada järgnevatel nädalatel, kui IRRide risk on väiksem (vt lõik 6.6). Soovitav on valmistada esimene annus ette nii vahetult enne manustamist kui võimalik, et maksimaalselt suurendada infusiooni lõpuleviimise tõenäosust juhul, kui tekib IRR.

Tabel 5. Infusioonikiirused Rybrevanti manustamisel

Annus 1050 mg			
Nädal	Annus (250 ml koti kohta)	Esmase infusiooni kiirus	Järgnevate infusioonide kiirus [‡]
1. nädal (kaheks jagatud annuse infusioon)			
1. nädal, 1. päev	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
1. nädal, 2. päev	700 mg	50 ml/h	75 ml/h
2. nädal	1050 mg	85 ml/h	
Järgnevad nädalad*	1050 mg	125 ml/h	
Annus 1400 mg			
Nädal	Annus (250 ml koti kohta)	Esmase infusiooni kiirus	Järgnevate infusioonide kiirus [‡]
1. nädal (kaheks jagatud annuse infusioon)			
1. nädal, 1. päev	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
1. nädal, 2. päev	1050 mg	35 ml/h	50 ml/h
2. nädal	1400 mg	65 ml/h	
3. nädal	1400 mg	85 ml/h	
Järgnevad nädalad*	1400 mg	125 ml/h	

* Pärast 5. nädalat saavad patsiendid annuseid iga 2 nädala järel.

‡ Kui IRRid puuduvad, tuleb 2 h pärast suurendada esmase infusiooni kiirust järgneva infusioonikiiruseni.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Amivantamabiga ravitud patsientidel esines sageli infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4.8).

Enne esmast infusiooni (1. nädalal) tuleb IRRide riski vähendamiseks manustada antihistamiine, antipüreetikume ja glükokortikosteroide. Järgnevate annuste juurde tuleb manustada antihistamiine ja antipüreetikume. Esmase infusiooni annus tuleb manustada kaheks jagatuna 1. nädala 1. ja 2. päeval.

Patsientide ravi peab toimuma tingimustes, kus on käepärast asjakohane meditsiiniline abi IRRide raviks. Infusioon tuleb katkestada mis tahes raskusastme IRRi esimeste nähtude tekkimisel ja vastavalt kliinilisele näidustusele tuleb manustada infusioonijärgseid ravimpreparaate. Sümptomite taandumisel tuleb infusiooni uuesti alustada eelnenud kiirusest 50% võrra väiksema kiirusega. Korduvate 3. või 4. astme IRRide korral tuleb ravi Rybrevantiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Amivantamabiga ravitud patsientidel on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest (*interstitial lung disease*, ILD) või ILD-laadsetest kõrvaltoimetest (nt pneumoniit) (vt lõik 4.8). Patsiente peab jälgima ILD/pneumoniidile viitavate sümptomite suhtes (nt düspnoe, köha, palavik). Sümptomite tekkimisel tuleb ravi Rybrevantiga katkestada nende sümptomite uurimise ajaks. Tuleb hinnata arvatavat ILDd või ILD-laadseid kõrvaltoimeid ja alustada sobivat ravi vastavalt vajadusele. Patsientidel, kellel leiab

kinnitustILD võiILD-laadsete kõrvaltoimete diagnoos, tuleb ravi Rybrevantiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Naha ja küünte reaktsioonid

Amivantamabiga ravitud patsientidel esines löövet (sh akneformne dermatiit), kihelust ja nahakuivust (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et nad piiraksid kokkupuudet päikesevalgusega ravi ajal ja 2 kuu jooksul pärast ravi Rybrevantiga. Soovitatav on kanda kaitsvat riietust ja kasutada laia spektriga UVA/UVB päikesekaitset. Kuivade piirkondade hoolduseks on soovitatav kasutada alkoholvaba pehmendavat kreemi. Nahareaktsioonide tekkimisel tuleb manustada paikseid kortikosteroide ning paikseid ja/või suukaudseid antibiootikume. 3. astme või halvasti talutavate 2. astme kõrvaltoimete korral tuleb manustada ka süsteemseid antibiootikume ja suukaudseid kortikosteroide. Patsiendid, kellel esineb raske lööve, mis on ebatüüpilise välimuse või paiknemisega või mis ei parane 2 nädala jooksul, tuleb kohe edasi saata dermatoloogi konsultatsioonile. Kõrvaltoime raskuse alusel tuleb kas Rybrevanti annust vähendada, ravi katkestada või see alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Teatatud on toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN). TENi diagnoosi kinnitamise korral tuleb ravi selle ravimpreparaadiga lõpetada.

Silma kahjustused

Amivantamabiga ravitud patsientidel on esinenud silma kahjustusi, sh keratiiti (vt lõik 4.8). Patsiendid, kellel esinevad halvenevad silmasümptomid, tuleb kohe edasi saata oftalmoloogi konsultatsioonile ning nad peavad lõpetama kontaktläätsede kandmise sümptomite hindamise ajaks. Annuse muutmise kohta 3. või 4. astme silma kahjustuste korral vt lõik 4.2.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Seda ravimpreparaati võib lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (vt lõik 6.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Kuna tegemist on IgG1 monoklonaalse antikehaga, ei ole intaktse amivantamabi puhul renaalne ekskretsioon ja ensüümide vahendusel toimuv maksametabolism tõenäoliselt peamised eritumisteed. Seega ei ole oodata, et ravimeid metaboliseerivate ensüümide individuaalsed eripärad võiksid mõjutada amivantamabi eritumist. Tulenevalt suurest afiinsusest unikaalsete epitoopide suhtes EGFR ja MET pinnal võib eeldada, et amivantamab ei muuda ravimeid metaboliseerivaid ensüüme.

Vaktsiinid

Puuduvad kliinilised andmed vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta amivantamabi kasutataval patsientidel. Elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist peab vältima patsientidel, kes saavad ravi amivantamabiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist amivantamabiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Puuduvad inimuuringute andmed, et hinnata riski amivantamabi kasutamisel raseduse ajal. Ravimiga seotud riski kohta ei ole läbi viidud reproduktiivsuse loomkatseid. EGFRi ja METi inhibiitori molekulide manustamine tiinetele loomadele põhjustas embrüo-fetaalse arengu kahjustuste, embrüoletaalsuse ja abortide esinemissageduse suurenemist. Seetõttu, põhinedes toimemehhanismil ja loomudelile leidudel, võib amivantamab põhjustada lootekahjustusi, kui seda manustatakse rasedale naisele. Amivantamabi ei tohi manustada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui kasu naisele kaalub

üles võimalikud riskid lootele. Kui patsient rasestub selle ravimpreparaadi kasutamise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust riskist lootele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas amivantamab eritub rinnapiima. On teada, et mõne sünnitusjärgse päeva kestel eritub inimese IgG-d rinnapiima, seejärel vähenevad kontsentratsioonid kiiresti minimaalseni. Selle lühikese sünnitusjärgse perioodi kestel ei saa riski rinnaga toidetavatele lastele välistada, kuid on tõenäoline, et IgG-d lagundatakse rinnaga toidetava lapse seedetraktis ja need ei imendu. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/vältimine amivantamabiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed amivantamabi mõju kohta inimese fertiilsusele. Mõju isas- ja emasloomade viljakusele ei ole loomkatsetes hinnatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rybrevant võib mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Palun vt lõik 4.8 (nt peeringlus, kurnatus, nägemise halvenemine). Kui patsiendil esinevad raviga seotud sümptomid, sh nägemist mõjutavad kõrvaltoimed, mis kahjustavad kontsentreerumisvõimet ja reaktsioonikiirust, on neil soovitatav mitte juhtida autot ega töötada masinatega, kuni kõrvaltoime on taandunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõigis raskusastmetes olid kõige sagedamad kõrvaltoimed lööve (76%), infusiooniga seotud reaktsioonid (67%), küünte kahjustused (47%), hüpoalbumineemia (31%), tursed (26%), kurnatus (26%), stomatiit (24%), iiveldus (23%) ja kõhukinnisus (23%). Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuulusid ILD (1,3%), IRR (1,1%) ja lööve (1,1%). Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi Rybrevantiga kolmel protsendil patsientidest. Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid IRR (1,1%), ILD (0,5%) ja küünte kahjustused (0,5%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 6 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid amivantamabiga ravitud patsientidel.

Andmed peegeldavad amivantamabi ekspositsiooni 380 lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendil pärast platinapõhise kemoteraapia ebaõnnestumist. Patsientidele manustati amivantamabi annust 1050 mg (< 80 kg patsiendid) või 1400 mg (≥ 80 kg patsiendid). Amivantamabi ekspositsiooni mediaan oli 4,1 kuud (vahemik: 0,0...39,7 kuud).

Kliiniliste uuringute jooksul esinenud kõrvaltoimed on loetletud allpool esinemissageduste kategooriate järgi. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduste rühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6. Kõrvaltoimed amivantamabi saavatel patsientidel

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria	Mis tahes raskusaste (%)	3. kuni 4. raskusaste (%)
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Hüpoalbumineemia ^a (vt lõik 5.1)	Väga sage	31	2*
Vähenenud söögiisu		16	0,5*
Hüpokaltseemia		10	0,3*
Hüpokaleemia	Sage	9	2
Hüpomagneseemia		8	0

Närvisüsteemi häired			
Pearinglus ^b	Väga sage	13	0,3*
Silma kahjustused			
Nägemishäire ^c	Sage	3	0
Silmaripsmete kasvamine ^d		1	0
Teised silma kahjustused ^e		6	0
Keratiit	Aeg-ajalt	0,5	0
Uveit		0,3	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Interstitsiaalne kopsuhaigus ^f	Sage	3	0,5*
Seedetrakti häired			
Kõhulahtisus	Väga sage	11	2*
Stomatiit ^g		24	0,5*
Iiveldus		23	0,5*
Kõhukinnisus		23	0
Oksendamine		12	0,5*
Kõhuvalu ^h	Sage	9	0,8*
Maksa ja sapiteede häired			
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	15	2
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine		13	1
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine		12	0,5*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Lööve ⁱ	Väga sage	76	3*
Küünte kahjustused ^j		47	2*
Kuiv nahk ^k		19	0
Kihelus		18	0
Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Aeg-ajalt	0,3	0,3*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Lihavalu	Väga sage	11	0,3*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Turse ^l	Väga sage	26	0,8*
Kurnatus ^m		26	0,8*
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			
Infusiooniga seotud reaktsioon	Väga sage	67	2

-
- * Ainult 3. astme kõrvaltoimed
 - ^a Hüpoalbumineemia: vere albumiinisalduse vähenemine, hüpoalbumineemia
 - ^b Pearinglus: pearinglus, pingutusel tekkiv pearinglus, peapööritus
 - ^c Nägemishäire: hägune nägemine, vähenenud nägemisteravus, nägemishäire
 - ^d Silmaripsmete kasvamine: silmaripsmete kasvamine, trihhomegalia
 - ^e Teised silma kahjustused: blefariit, konjunktiviivi hüperemia, sarvkesta ärritus, kuivsilmsus, episkleriit, silma häire, silma kihelus, mitteinfektsioosne konjunktiviit, silma hüperemia
 - ^f Interstitsiaalne kopsuhaigus: interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit
 - ^g Stomatiit: aftoosne haavand, keiliit, glossiit, huule haavand, suu haavandumine, limaskestade põletik, stomatiit
 - ^h Kõhuvalu: ebamugavustunne kõhus, kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu, ebamugavustunne epigastriaalpiirkonnas, seedetrakti valu
 - ⁱ Lööve: akne, dermatiit, akneformne dermatiit, erüteem, multiformne erüteem, follikuliit, impetiigo, palmoplantaarse erütrodüesesteia sündroom, perineaalne lööve, perioraalne dermatiit, pustul, lööve, erütematoosne lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, pruriitiline lööve, pustuloosne lööve, vesikulaarne lööve, naha eksfoliatsioon, nahakahjustus
 - ^j Künnte kahjustused: sissekasvanud küüs, küünelooži infektsioon, küünenaha lõhe, küüne kahjustus, triibud küüntel, onühhoklaasia, onühholüüs, paronühhia
 - ^k Kuiv nahk: kuiv nahk, ekseem, asteatootiline ekseem, nahalõhed, kseroderma
 - ^l Turse: silma turse, silmalau turse, näoturse, generaliseerunud turse, paikne turse, turse, perifeersed tursed, periorbitaalne turse, periorbitaalne paistetuse, perifeerne paistetuse, näopaistetuse
 - ^m Kurnatus: jõuetus, kurnatus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioone esines 67%-l amivantamabiga ravitud patsientidest. Üheksakümmend kaheksa protsenti IRRidest olid 1...2. astme reaktsioonid. Üheksakümmend üheksa protsenti IRRidest esines esimese infusiooni ajal, avaldumiseni kuluva aja mediaaniga 60 minutit ning enamik tekib 2 tunni jooksul pärast infusiooni alustamist. Kõige sagedamate nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad külmavärinad, düspnoe, iiveldus, õhetus, ebamugavustunne rinnus ja oksendamine (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Interstitsiaalsest kopsuhaigusest võiILD-laadsetest kõrvaltoimetest on teatatud nii amivantamabi kui ka teiste EGFRi inhibiitorite kasutamisel. Interstitsiaalsest kopsuhaigusest või pneumoniidist teatati 2,6%-l patsientidest. Kliinilisest uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis ILD, ravimindutseeritud ILD, kortikosteroidravi vajav kiirituspneumoniit või mis tahes tõendeid kliiniliselt aktiivsest ILDst (vt lõik 4.4).

Naha ja küünete reaktsioonid

Lööve (sh akneformne dermatiit), kihelus ja kuiv nahk esinesid 76%-l amivantamabiga ravitud patsientidest. Enamik juhtudest olid 1. või 2. raskusastmega, 3. astme lööbereaktsioone esines 3%-l patsientidest. Löövet, mille tõttu oli vajalik katkestada ravi amivantamabiga esines 0,3%-l patsientidest. Lööve tekkis tavaliselt esimese 4 ravinädala jooksul, avaldumiseni kulunud aja mediaaniga 14 päeva. Amivantamabiga ravitud patsientidel esines küünete toksilist kahjustust. Enamik juhtudest olid 1. või 2. raskusastmega, 3. astme küünete toksilist kahjustust esines 1,8%-l patsientidest (vt lõik 4.4).

Silma kahjustused

Silma kahjustusi, sh keratiit (0,5%) esines 9%-l amivantamabiga ravitud patsientidest. Teiste teatatud kõrvaltoimete hulka kuulusid silmaripsmete kasvamine, nägemishäired ja teised silma kahjustused. Kõik kõrvaltoimed olid 1...2. astme raskusega (vt lõik 4.4).

Teised patsientide erirühmad

Eakad

Amivantamabi kasutamise kohta 75-aastastel ja vanematel patsientidel on olemas piiratud kliinilised andmed (vt lõik 5.1). ≥ 65-aastastel patsientidel ei täheldatud < 65-aastaste patsientidega võrreldes üldisi erinevusi ravimi ohutuses.

Immunogeensus

Sarnaselt kõigi ravivalkudega on võimalik immunogeensususe teke. Amivantamabiga ravitud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLCga patsientide kliinilises uuringus tuvastati amivantamabivastased antikehad 3 hinnatud patsiendil 347-st (0,9%). Puudusid tõendid amivantamabivastastest antikehadest tingitud muutuste kohta farmakokineetikas, efektiivsuses või ohutusprofiilis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes, milles patsientidele manustati intravenoosselt kuni 1750 mg annuseid, ei tehtud kindlaks maksimaalset talutavat annust. Amivantamabi üleannustamisel puudub teadaolev spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb lõpetada ravi Rybrevantiga, patsienti tuleb jälgida mis tahes kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ja alustada otsekohe sobivat üldist toetavat ravi, kuni kliiniline toksilisus on vähenenud või lahenenud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: monoklonaalsed antikehad ja konjugeeritud antikehad, ATC-kood: L01FX18.

Toimemehhanism

Amivantamab on väikese fukoosisisaldusega, täielikult humaniseeritud IgG1-põhine EGFR/MET-bispetsiifiline antikeha, mille immuunrakke suunav aktiivsus on sihitud EGFRi 20. eksonis insertioonmutatsioonide aktiveerivatele kasvajatele. Amivantamab seondub EGFRi ja METi ekstratsellulaarsete domeenidega.

Amivantamab häirib EGFRi ja METi signaaliülekanne funktsioone sel teel, et blokeerib ligandi seondumist ja võimendab EGFRi ja METi degradeerimist, ennetades seeläbi kasvaja kasvumist ja progressiooni. Samuti võimaldab EGFRi ja METi olemasolu kasvajakarude pinnal muuta need rakud destruktiooni eesmärgiks immuunefektorrakudele, nagu loomulikud tapjarakud ja makrofaagid vastavalt antikehasõltuva rakulise tsütotoksilisuse (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) ja trogotsütoosi mehhanismide kaudu.

Farmakodünaamilised toimed

Albumiin

Amivantamab vähendas seerumis albumiinkontsentratsiooni, mis on METi inhibeerimise farmakodünaamiline toime. See avaldus tüüpiliselt esimese 8 nädala jooksul (vt lõik 4.8); seejärel stabiliseerus albumiinkontsentratsioon kogu ülejäänud amivantamabi ravi ajaks.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

CHRYSLIS on mitmekeskuseline avatud paljude kohortidega uuring, mis viidi läbi Rybrevanti ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLCga patsientidel. Efektiivsust hinnati 114-l lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLCga patsiendil, kellel esinesid insertioonmutatsioonid EGFRi 20. eksonis, kelle haigus oli progresseerunud platinapõhise kemoterapia ajal või järel; jälgimisperioodi kestuse mediaan oli 12,5 kuud. Kõigilt patsientidelt saadud kasvajakoe (93%) ja/või plasma (10%) näidiseid analüüsiti lokaalselt, et tuvastada insertioonmutatsioonide staatust EGFRi 20. eksonis, kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimist (*next generation sequencing*, NGS) 46%-l patsientidest ja/või polümeraasi

ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) 41%-l patsientidest; 4% patsientide puhul ei ole analüüsimeetodit täpsustatud. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel olid ravimata peaaegu metastaasid või anamneesis ILD, mille tõttu oli vajalik pikaajaline ravi kortikosteroidide või teiste immunosupressiivsete ainetega viimase 2 aasta jooksul. Rybrevanti manustati intravenoosselt annuses 1050 mg patsientidele kehakaaluga < 80 kg või 1400 mg patsientidele kehakaaluga ≥ 80 kg, esmalt üks kord nädalas 4 nädala jooksul, seejärel iga 2 nädala järel, alustades 5. nädalast, ning ravi jätkati kuni kliinilise kasu kadumiseni või mittevastuvõetava toksilisuse tekkeni. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud üldine ravivastuse määr (ORR, *overall response rate*), mida määratleti kui kinnitatud täielikku ravivastust (*complete response*, CR) või osalist ravivastust (*partial response*, PR), põhinedes RECIST 1.1 versioonil. Lisaks hinnati esmast tulemusnäitajat sõltumatu kesksel pimehindamisel (*blinded independent central review*, BICR). Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulus ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR).

Vanuse mediaan oli 62 (vahemik: 36...84) aastat, seejuures 41% patsientidest olid ≥ 65-aastased; 61% olid naised; 52% olid asiaadid ja 37% valgest rassist. Eelnenud ravide arvu mediaan oli 2 (vahemik: 1...7 ravi). Ravieelselt oli 29%-l ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime staatus 0 ning 70%-l oli ECOG sooritusvõime staatus 1; 57% ei olnud kunagi suitsetanud; 100%-l oli IV staadiumi vähk ning 25% olid varem saanud aju metastaaside ravi. 20. eksoni insertsioone täheldati 8 erinevas jäägis; kõige tavalisemad jäägid olid A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) ja N771 (11%).

Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Efektiivsustulemused uuringus CHRYSALIS

	Uurija hinnang (N = 114)
Üldine ravivastuse määr^{a, b} (95% CI)	37% (28%; 46%)
Täielik ravivastus	0%
Osaline ravivastus	37%
Ravivastuse kestus	
Mediaan ^c (95% CI), kuud	12,5 (6,5; 16,1)
Patsiendid ravivastuse kestusega ≥ 6 kuud	64%

CI = usaldusintervall

^a Kinnitatud ravivastus

^b ORR ja DOR tulemused uurija hinnangul olid kooskõlas BICR esitatud hinnanguga; BICR hinnangu alusel oli ORR 43% (34%; 53%), sh CR määr 3% ja PR määr 40%; DOR mediaan BICR hinnangu alusel oli 10,8 kuud (95% CI: 6,9; 15,0) ning patsiente ravivastuse kestusega ≥ 6 kuud oli BICR hinnangu alusel 55%.

^c Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal.

Kasvajavastast toimet täheldati uuritud mutatsiooni alamtüüpide lõikes.

Eakad

≥ 65-aastastel patsientidel ei täheldatud < 65-aastaste patsientidega võrreldes üldisi erinevusi ravimi efektiivsuses.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rybrevantiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta mitteväikerakk-kopsuvähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Tingimuslik heakskiit

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Amivantamabi kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ($AUC_{1\text{ nädal}}$) suureneb proportsionaalselt annusevahemikus 350...1750 mg.

Pärast Rybrevanti manustamist soovitatavas annuses ja soovitatava skeemi järgi oli keskmine seerumi $AUC_{1\text{ nädal}}$ pärast iganädalase manustamise viiendat annust esimese annusega võrreldes ligikaudu 2,9 korda suurem.

Püsikontsentratsioon saavutati ligikaudu 2-kuulise iga 2 nädala järel annustamise perioodi järel (9. infusiooni ajaks) annusega 1050 mg ning keskmine seerumi $AUC_{1\text{ nädal}}$ püsikontsentratsioonil oli esimese annusega võrreldes ligikaudu 2,4 korda suurem.

Jaotumine

Pärast Rybrevanti soovitatava annuse manustamist oli amivantamabi totaalse jaotusruumala geomeetiline keskmine (CV%) populatsiooni hinnanguliste farmakokineetiliste näitajate järgi 5,37 (21%) l.

Eritumine

Amivantamabi kliirens on suurem väiksemate annuste puhul (< 350 mg), kuid kliinilises annusevahemikus on see lineaarne. Populatsiooni FK mudeli alusel oli lineaarse kliirensi geomeetiline keskmine (CV%) hinnanguliselt 225 (25%) ml ööpäevas. Pärast monoterapiat Rybrevanti soovitatava annusega oli terminaalse poolväärtusaja geomeetiline keskmine (CV%), mis oli seotud populatsiooni farmakokineetiliste parameetrite järgi tuletatud lineaarse kliirensiga, 15,7 (26%) päeva.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanuse (32...87 aastat) alusel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi amivantamabi farmakokineetikas.

Neerukahjustus

Kerge ($60 \leq$ kreatiniini kliirens $[CrCl] < 90$ ml/min) ja mõõduka ($29 \leq CrCl < 60$ ml/min) neerukahjustusega patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi amivantamabi farmakokineetikas. Raske neerukahjustuse ($15 \leq CrCl < 29$ ml/min) mõju amivantamabi farmakokineetikale ei ole teada.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni muutused ei mõjuta tõenäoliselt mingil viisil amivantamabi eritumist, sest IgG1-põhised molekulid nagu amivantamab ei metaboliseeru maksaradade kaudu.

Kergel maksakahjustusel [(üldbilirubiin \leq normi ülemine piir (*upper limit normal*, ULN) ja ASAT $>$ ULN) või (ULN $<$ üldbilirubiin $\leq 1,5 \times$ ULN)] ei täheldatud kliiniliselt olulist mõju amivantamabi farmakokineetikale. Mõõduka (üldbilirubiin $1,5 \dots 3$ -kordne ULN) ja raske (üldbilirubiin > 3 -kordne ULN) maksakahjustuse mõju amivantamabi farmakokineetikale ei ole teada.

Lapsed

Rybrevanti farmakokineetikat lastel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tavapärased korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Amivantamabi kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud. Tavapärased genotoksilisuse ja kartsinogeensusu uuringud ei kehti üldjuhul bioloogiliste ravimite puhul, sest suured

valgud ei ole võimelised difundeeruma rakkudesse ega interakteeruma DNA või kromosomaalse materjaliga.

Reproduktsioonitoksilisus

Ravimi mõju hindamiseks reproduktiivsusele ja loote arengule ei ole loomkatseid teostatud, siiski võib amivantamab toimemehhanismi põhjal põhjustada lootekahjustusi või arenguanomaaliaid. Nagu on kirjeldatud kirjandusallikates, võib embrüofetaalse või ema EGFRi signaaliülekanne vähenemine, elimineerimine või häirumine takistada implantatsiooni, põhjustada embrüofetaalset kadu gestatsiooni erinevate staadiumide jooksul (mis on tingitud mõjust platsenta arengule), põhjustada arenguanomaaliaid paljudes organites või ellujäänud loodete enneaegset surma. Sarnaselt oli embrüole letaalne METi või selle ligandi, hepatotsüütide kasvufaktori (*hepatocyte growth factor*, HGF) väljatõrjumine, mis põhjustas raskeid defekte platsenta arengus, ning loodetel esines defektset lihaskoe arengut paljudes organites. Inimese IgG1 läbib teadaolevalt platsentaarbarjääri; seetõttu on võimalik amivantamabi ülekandumine emalt arenevale lootele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumedetaat (EDTA)
Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Metioniin
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 10 tunni jooksul temperatuuril 15 °C kuni 25 °C tavapärase valgustusega tubastes tingimustes. Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

7 ml kontsentraati I tüüpi klaasist viaalis, millel on elastomeerkork ja alumiiniumümbris koos eemaldatava kattega. Viaalis on 350 mg amivantamabi. Pakendi suurus 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Valmistage intravenoosne infusioonilahus, järgides aseptika nõudeid, alltoodud viisil:

Ettevalmistamine

- Selgitage välja vajalik annus (kas 1050 mg patsientidele kehakaaluga < 80 kg või 1400 mg patsientidele kehakaaluga ≥ 80 kg) ja vajaminevate Rybrevanti viaalide arv, lähtudes patsiendi ravieelsest kehakaalust (vt lõik 4.2). Üks viaal sisaldab 350 mg amivantamabi.
- Kontrollige, kas Rybrevanti lahus on värvitu kuni kahvatukollane. Ärge kasutage ravimit, kui täheldate värvimuutust või nähtavaid osakesi.
- Tõmmake 250 ml 5% glükoosilahuse või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse infusioonikotist välja ja seejärel visake minema vastavas koguses lahust, mis on võrdne vajaliku lisatava Rybrevanti kontsentradi mahuga (iga viaali kohta tuleb infusioonikotist eemaldada 7 ml lahust). Infusioonikott peab olema valmistatud polüvinüülkloriidist (PVC), polüpropüleenist (PP), polüetüleenist (PE) või polüolefiinisegust (PP+PE).
- Tõmmake igast Rybrevanti vajaminevast viaalist välja 7 ml kontsentradi ning seejärel lisage see infusioonikotti. Igas viaalis on 0,5 ml lisamahtu, et tagada piisav väljatõmmatav maht. Infusioonikotis olev lõplik maht peab olema 250 ml. Kogu viaali allesjäänud osa tuleb hävitada.
- Pöörake kott ettevaatlikult tagurpidi, et lahus seguneks. Ärge loksutage.
- Enne manustamist kontrollige visuaalselt, et lahuses ei oleks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. Ärge kasutage lahust, kui täheldate värvuse muutust või nähtavaid osakesi.

Manustamine

- Manustage lahjendatud lahus intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonisüsteemi, mis on varustatud vooluregulaatoriga ja integreeritud steriilse, mittepürogeense, madala valgusiduvusega polüetersulfoonist (PES) filtriga (poori suurus 0,22 või 0,2 mikromeetrit). Manustamissüsteemid peavad olema valmistatud kas polüuretaanist (PU), polübutadieenist (PBD), PVCst, PPst või PEst.
- Ärge infundeerige Rybrevanti samaaegselt sama intravenoosse süsteemi kaudu koos teiste toimeainetega.
- Lahjendatud lahuse peab manustama 10 tunni jooksul (kaasa arvatud infusioonile kuluv aeg) toatemperatuuril (15 °C kuni 25 °C) ja tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.
- Tulenevalt IRRide esinemissagedusest esimese annuse manustamisel tuleb 1. nädalal ja 2. nädalal infundeerida amivantamabi perifeersesse veeni; tsentraalsesse veeni võib manustada järgnevatel nädalatel, kui IRRide risk on väiksem. Infusiooniirusi vt lõik 4.2.

Hävitamine

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kogu kasutamata ravimpreparaat, mida ei ole manustatud 10 tunni jooksul, tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1594/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. detsember 2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. september 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilis(te) toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et täiendavalt kinnitada amivantamabi ravi efektiivsust ja ohutust kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad EGFR-i aktiveerivad 20. eksoni insertioonmutatsioonid, peab müügiiloa hoidja esitama tulemused uuringust 61186372NSC3001, mis on randomiseeritud avatud III faasi uuring, mis võrdleb amivantamabi ja karboplatiin-pemetrekseedi kombinatsioonravi karboplatiin-pemetrekseediga esimese rea ravis kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kellel esinevad EGFR-i aktiveerivad 20. eksoni insertioonmutatsioonid.	31.03.2024

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybrevant 350 mg infusioonilahuse kontsentraat
amivantamabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 7 ml viaal sisaldab 350 mg amivantamabi (50 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumedetaat (EDTA), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, polüsorbaat 80, sahharoos ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1594/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rybrevant 350 mg steriilne kontsentraat
amivantamabum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

7 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rybrevant 350 mg infusioonilahuse kontsentraat amivantamab (*amivantamabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rybrevant ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rybrevanti teile manustamist
3. Kuidas Rybrevanti manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rybrevanti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rybrevant ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Rybrevant

Rybrevant on vähiravim. See sisaldab toimeainet amivantamabi – antikeha (teatud tüüpi valk), mis on loodud ära tundma ja kinnituma teatud kindlate sihtmärkide külge teie kehas.

Milleks Rybrevanti kasutatakse

Rybrevanti kasutatakse täiskasvanutel, kellel on teatud tüüpi kopsuvähk, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks. Seda kasutatakse siis, kui vähk on teistesse kehaosadesse edasi levinud ja geenis nimega „EGFR“ on tekkinud teatud muutused (insertsioonmutatsioonid 20. eksonis).

Kuidas Rybrevant toimib

Rybrevanti toimeaine amivantamabi sihtmärkideks on kaks vähirakkudel leiduvat valku:

- epidermaalse kasvufaktori retseptor (EGFR) ja
- mesenhümaal-epiteliaalse ülemineku (MET) faktor.

Selle ravimi toime põhineb nende valkude külge kinnitumisel. See võib aidata aeglustada või peatada kopsuvähi kasvamist. Samuti võib see aidata vähendada kasvaja suurust.

2. Mida on vaja teada enne Rybrevanti teile manustamist

Rybrevanti ei tohi kasutada

- kui olete amivantamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge kasutage seda ravimit, kui eelnev kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi teile manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rybrevanti teile manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on olnud kopsupõletik (seisund, mida nimetatakse „interstitsiaalseks kopsuhaiguseks“ või „pneumoniidiks“).

Teatage otsekohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib selle ravimi kasutamise ajal mõni järgmistest kõrvaltoimetest (vt rohkem teavet lõigus 4):

- Mis tahes kõrvaltoime, mis tekib sel ajal, kui ravimit manustatakse teile veeni.
- Järsku tekkiv hingeldus, köha või palavik, mis võivad viidata kopsupõletikule.
- Nahaprobleemid. Nahaprobleemide riski vähendamiseks tuleb selle ravimi kasutamise ajal vältida päikese käes viibimist, kanda kaitsvat riietust, kasutada päikesekaitset ja kanda regulaarselt nahale ja küüntele niisutavaid vahendeid. Teil tuleb seda tegevust jätkata ka 2 kuu jooksul pärast ravi.
- Silmaprobleemid. Pöörduge otsekohe oma arsti või meditsiiniõe poole, kui teil esineb nägemishäireid või tekib silmavalu. Kui kasutate kontaktläätsesid ja teil on mis tahes uusi silmasümptomeid, lõpetage kontaktläätsede kandmine ja teatage sellest kohe oma arstile.

Lapsed ja noorukid

Ärge manustage seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele, sest ei ole teada, kas see ravim on selles vanuserühmas ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Rybrevant

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasestumisvastased vahendid

- Kui te olete rasestumisvõimeline, siis peate kasutama usaldusväärset rasestumisvastast vahendit ravi ajal Rybrevantiga ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

- Teatage oma arstile või meditsiiniõele enne selle ravimi teile manustamist, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda.
- Võimalik, et see ravim võib kahjustada sündimata last. Kui te rasedute selle ravimi kasutamise ajal, rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele. Te otsustate koos oma arstiga, kas ravimi manustamisest saadav kasu on suurem kui risk teie sündimata lapsele.

Imetamine

Ei ole teada, kas Rybrevant eritub rinnapiima. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga. Te otsustate koos oma arstiga, kas rinnaga toitmisest saadav kasu on suurem kui risk teie lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete pärast Rybrevanti teile manustamist väsimust või pearinglust või kui teil esineb silmade ärritust või nägemishäireid, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Rybrevant sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“, kuid kui teile manustatakse Rybrevanti, siis võib see olla segatud lahusega, mis sisaldab naatriumi. Pidage arstiga nõu, kui olete väikese soolasisaldusega dieedil.

3. Kuidas Rybrevanti manustatakse

Kui palju ravimit manustatakse

Arst arvutab teile välja Rybrevanti õige annuse. Selle ravimi annus sõltub teie kehakaalust ravi alustamise ajal.

Rybrevanti soovitatav annus on:

- 1050 mg, kui teie kehakaal on alla 80 kg.
- 1400 mg, kui teie kehakaal on 80 kg või rohkem.

Kuidas ravimit manustatakse

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde. Seda manustatakse veeni mitu tundi kestva tilkinfusioonina (intravenoosne infusioon).

Rybrevarianti manustatakse järgmisel viisil:

- esimesel 4 nädalal üks kord nädalas
- seejärel üks kord iga 2 nädala järel, alustades 5. nädalal, senikaua, kui teil on ravist kasu.

Esimesel nädalal manustab arst teile Rybrevarianti annuse jagatuna kahele päevale.

Ravimid, mida manustatakse ravi ajal Rybrevariantiga

Enne iga Rybrevarianti infusiooni manustatakse teile ravimeid, mis aitavad vähendada võimalust infusiooniga seotud reaktsioonide tekkeks. Siia kuuluvad:

- allergilise reaktsiooni ravimid (antihistamiinid);
- põletikuvastased ravimid (kortikosteroidid);
- palavikualandajad (nt paratsetamool).

Teile võidakse manustada ka teisi ravimeid vastavalt sellele, milliseid sümptomeid teil esineb.

Kui teile manustatakse Rybrevarianti rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde. Sellisel ebatõenäolisel juhul, kui teile manustatakse liiga palju ravimit (üleannustamine), jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

Kui te unustate minna visiidile, et manustada Rybrevarianti

On väga tähtis, et lähete kohale igale kokkulepitud visiidile. Kui teil jääb visiidile minemata, leppige niipea kui võimalik kokku uus aeg.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõdele, kui te märkate järgmiseid tõsiseid kõrvaltoimeid:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- Infusioonireaktsiooni nähud – nt külmavärinad, hingeldus, iiveldus, õhetus, ebamugavustunne rinnus ja oksendamine ravimi manustamise ajal. See võib juhtuda eeskätt esimese annuse manustamise ajal. Teie arst võib anda teile teisi ravimeid või on tarvis infusiooni kiirust aeglustada või infusioon peatada.
- Nahaprobleemid – nt lööve (sh akne), küüneümbruse naha infektsioon, kuiv nahk, sügelus, valu ja punetus. Teatage oma arstile, kui teie naha- või küüneprobleemid halvenevad.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Silmaprobleemid – nt kuivsilmsus, silmalau turse, silmade sügelus, nägemishäired, ripsmete kasvamine.
- Kopsupõletiku nähud – nt järsku tekkiv hingamisraskus, köha või palavik. See võib viia püsiva kahjustuseni („interstitsiaalne kopsuhaigus“). On võimalik, et arst soovib peatada ravi Rybrevariantiga, kui teil tekib see kõrvaltoime.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- sarvkesta (silma esiosa) põletik
- põletik silma sees, mis võib mõjutada nägemist

- eluohtlik lööve villide ja naha irdumisega laialdaselt üle keha (toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Teised kõrvaltoimed

Teatage oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- verevalk albumiini vähenenud sisaldus veres
- paistetust, mis on tingitud vedeliku kogunemisest organismis
- suur väsimustunne
- haavandid suus
- kõhukinnisus või kõhulahtisus
- vähenenud söögiisu
- maksaensüümi „alaniini aminotransferaasi“ suurenenud aktiivsus veres (maksahaiguse võimalik näht)
- maksaensüümi „aspartaadi aminotransferaasi“ suurenenud aktiivsus veres (maksahaiguse võimalik näht)
- pearinglustunne
- maksaensüümi „alkaalse fosfataasi“ suurenenud aktiivsus veres
- lihasvalud
- kaltsiumi vähenenud sisaldus veres.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kõhuvalu
- vere väike kaaliumisisaldus
- vere väike magneesiumisisaldus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rybrevanti säilitada

Rybrevanti säilitatakse haiglas või kliinikus.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 10 tunni jooksul temperatuuril 15 °C kuni 25 °C tavapärase valgustusega tubastes tingimustes. Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rybrevant sisaldab

- Toimeaine on amivantamab. Üks ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 50 mg amivantamabi. Üks viaal 7 ml kontsentradiiga sisaldab 350 mg amivantamabi.
- Teised koostisosad on dinaatriumedetaat (EDTA), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, polüsorbaat 80, sahharoos ja süstevesi (vt lõik 2).

Kuidas Rybrevant välja näeb ja pakendi sisu

Rybrevant on infusioonilahuse kontsentrati. See on värvitu kuni kahvatukollane vedelik. Ravim on saadaval pappkarbis, mis sisaldab 1 klaasviaali 7 ml kontsentradiiga.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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/Luxemburg

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: **Error! Hyperlink reference not valid..**

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud allpool.

Valmistage intravenoosne infusioonilahus, järgides aseptika nõudeid, alltoodud viisil:

Ettevalmistamine

- Selgitage välja vajalik annus (kas 1050 mg või 1400 mg) ja vajaminevate Rybrevanti viaalide arv, lähtudes patsiendi ravieelsest kehakaalust. Üks Rybrevanti viaal sisaldab 350 mg amivantamabi.
- Kontrollige, kas Rybrevanti lahus on värvitu kuni kahvatukollane. Ärge kasutage ravimit, kui täheldate värvimuutust või nähtavaid osakesi.
- Tõmmake 250 ml 5% glükoosilahuse või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse infusioonikotist välja ja seejärel visake minema vastavas koguses lahust, mis on võrdne vajaliku lisatava Rybrevanti kontsentradi mahuga (iga viaali kohta tuleb infusioonikotist eemaldada 7 ml lahust). Infusioonikott peab olema valmistatud polüvinüülkloriidist (PVC), polüpropüleenist (PP), polüetüleenist (PE) või polüolefiinisegust (PP+PE).
- Tõmmake igast Rybrevanti vajaminevast viaalist välja 7 ml kontsentrati ning seejärel lisage see infusioonikotti. Igas viaalis on 0,5 ml lisamahtu, et tagada piisav väljatõmmatav maht. Infusioonikotis olev lõplik maht peab olema 250 ml. Kogu viaali allesjäänud osa tuleb hävitada.
- Pöörake kott ettevaatlikult tagurpidi, et lahus seguneks. Ärge loksutage.
- Enne manustamist kontrollige visuaalselt, et lahuses ei oleks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. Ärge kasutage lahust, kui täheldate värvuse muutust või nähtavaid osakesi.

Manustamine

- Manustage lahjendatud lahus intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonisüsteemi, mis on varustatud vooluregulaatoriga ja integreeritud steriilse, mittepürogeense, madala valgusiduvusega polüetersulfoonist (PES) filtriga (poori suurus 0,22 või 0,2 mikromeetrit). Manustamissüsteemid peavad olema valmistatud kas polüuretaanist (PU), polübutadieenist (PBD), PVCst, PPst või PEst.
- Ärge infundeerige Rybrevanti samaaegselt sama intravenoosse süsteemi kaudu koos teiste toimeainetega.
- Lahjendatud lahuse peab manustama 10 tunni jooksul (kaasa arvatud infusioonile kuluv aeg) toatemperatuuril (15 °C kuni 25 °C) ja tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.
- Tulenevalt IRRide esinemissagedusest esimese annuse manustamisel tuleb 1. nädalal ja 2. nädalal infundeerida amivantamabi perifeersesse veeni; tsentraalsesse veeni võib manustada järgnevatel nädalatel, kui IRRide risk on väiksem.

Hävitamine

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kogu kasutamata ravimpreparaat, mida ei ole manustatud 10 tunni jooksul, tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.