

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybrevent 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg amivantamabot tartalmaz 1 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumban.  
350 mg amivantamabot tartalmaz 7 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

Az amivantamab egy teljesen humán immunglobulin G1- (IgG1) alapú bispecifikus antitest, ami az epidermalis növekedési faktor (*epidermal growth factor*, EGF) és a mesenchymalis–epidermalis átmenet (*mesenchymal-epidermal transition*, MET) receptorai ellen irányul, és amit emlős sejtvonal (kínaihörcsög-ovarium [*Chinese Hamster Ovary*, CHO]) segítségével állítanak elő rekombináns DNS-technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Az oldat színtelen vagy halványsárga színű, 5,7-es pH-jú, az ozmolalitása hozzávetőlegesen 310 mOsm/kg.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Rybrevent monoterápiaként a platinaalapú terápia sikertelenségét követően az aktiváló epidermalis növekedési faktor receptor (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) Exon 20 inszerciós mutációval rendelkező, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinómában (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Rybrevent-kezelést a rákellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell kezdeményeznie és felügyelnie.

A Rybrevent-ot olyan egészségügyi szakembernek kell beadnia, aki megfelelő egészségügyi támogatással rendelkezik az esetlegesen jelentkező infúzióval kapcsolatos reakciók (IRR) kezeléséhez.

A Rybrevent-terápia megkezdése előtt az EGFR Exon 20 inszerciós mutációs státuszt meg kell határozni egy validált vizsgálati módszerrel (lásd 5.1 pont).

#### Adagolás

A Rybrevent alkalmazásakor az infúzióval összefüggő reakciók (*infusion-related reactions*, IRR) kockázatának csökkentése érdekében premedikációt kell alkalmazni (lásd alább „A dózis módosítása” és az „Gyógyszerek, melyek egyidejű alkalmazása ajánlott” részt).

A Rybrevant ajánlott dózisát az 1. táblázat, az adagolási rendet pedig a 2. táblázat tartalmazza (lásd alább „Infúziós sebesség” részt).

### 1. táblázat: A Rybrevant ajánlott dózisa

A beteg testtömege (kiinduláskor*)	Ajánlott dózis	Injekciós üvegek száma
Kevesebb mint 80 kg	1050 mg	3
80 kg vagy több	1400 mg	4

\* A dózis módosítása a testtömeg későbbi változása esetén nem szükséges

### 2. táblázat: A Rybrevant adagolási rendje

Hét	Adagolási rend
1–4. hét	Hetente (összesen 4 dózis)
5. héttől	Az 5. héttől kezdődően kéthetente

#### A kezelés időtartama

A betegeket a betegség progressziójáig vagy tarthatatlan mértékű toxikus hatás fellépéséig ajánlott Rybrevant-tal kezelni.

#### Kimaradt dózis

Ha egy tervezett dózis kimarad, a dózist a lehető leghamarabb pótolni kell, és az előírt kezelési intervallumot betartva, az adagolási rendet ennek megfelelően módosítani kell.

#### A dózis módosítása

3. vagy 4. fokozatú mellékhatások esetén az adagolást addig meg kell szakítani, amíg a mellékhatás súlyosságának mértéke 1. fokozatúra vagy az alá, vagy a kiindulási állapotra nem mérséklődik. Ha a megszakítás 7 napig vagy annál rövidebb ideig tart, a kezelést az aktuális dózissal kell újraindítani. Ha a megszakítás 7 napnál hosszabb ideig tart, ajánlott a 3. táblázatban megadott csökkentett dózissal újraindítani. Lásd még a meghatározott mellékhatások esetén alkalmazandó specifikus dózismódosításokat a 3. táblázat alatt.

### 3. táblázat: Ajánlott dóziscsökkentések mellékhatások esetén

Testtömeg (kiinduláskor)	Kezdő dózis	Mellékhatások esetén az adagolás 1. megszakítását követő dózis	Mellékhatások esetén az adagolás 2. megszakítását követő dózis	Mellékhatások esetén az adagolás 3. megszakításakor
Kevesebb mint 80 kg	1050 mg	700 mg	350 mg	A Rybrevant alkalmazásának abbahagyása
80 kg vagy több	1400 mg	1050 mg	700 mg	

#### Infúzióval összefüggő reakciók

Az infúzió adását az IRR első jelenél meg kell szakítani. Támogató kezelésként – a klinikai indikációnak megfelelően – kiegészítő gyógyszereket (pl. kiegészítő glükokortikoidot, antihisztamint, láz- és hányáscsillapítót) kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

- 1–3. fokozat (enyhe–súlyos): A tünetek megszűnése után az infúzió adása a korábbi sebesség 50%-ával folytatandó. Ha nincsenek további tünetek, az infúziós sebesség az ajánlott mértékre növelhető (lásd 5. táblázat). Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket a következő dózissal kell beadni (lásd 4. táblázat).
- Visszatérő 3. vagy 4. fokozat (életet veszélyeztető): A Rybrevant alkalmazásának végleges abbahagyása szükséges.

#### Bőr- és körömreakciók

Ha a betegnél 2. fokozatú bőr- vagy körömreakció alakul ki, szupportív ellátást kell kezdeni; ha 2 hét elteltével nem tapasztalható javulás, meg kell fontolni a dózis csökkentését (lásd 3. táblázat). Ha a betegnél 3. fokozatú bőr- vagy körömreakció alakul ki, szupportív ellátást kell kezdeni, és meg kell

fontolni a Rybrevant alkalmazásának felfüggesztését a mellékhatás javulásáig. Amint a bőr- vagy körömreakció 2. vagy annál alacsonyabb fokozatúvá mérséklődik, a Rybrevant alkalmazását csökkentett dózissal kell folytatni. Ha a betegnél 4. fokozatú bőrreakció alakul ki, a Rybrevant alkalmazását véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

#### *Interstitialis tüdőbetegség*

A Rybrevant alkalmazását fel kell függeszteni, ha interstitialis tüdőbetegség (*interstitial lung disease, ILD*) vagy ILD-szerű mellékhatások (pneumonitis) gyanúja merül fel. Ha a betegnek igazoltan ILD-je vagy ILD-szerű mellékhatásai (pl. pneumonitis) vannak, a Rybrevant alkalmazását véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

#### *Gyógyszerek, melyek egyidejű alkalmazása ajánlott*

Az infúzió előtt (az 1. hét 1. és 2. napján) antihisztaminokat, lázcsillapítókat és glükokortikoidokat kell adni az IRR kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4. táblázat). Az ezt követő dózisoknál antihisztaminok és lázcsillapítók alkalmazandók. Szükség szerint hányás- és székletcsillapító szerek alkalmazandók.

#### **4. táblázat: Premedikáció adagolási rendje**

<b>Premedikáció</b>	<b>Dózis</b>	<b>Az alkalmazás módja</b>	<b>A Rybrevant beadását megelőző javasolt adagolási időszáv</b>
<b>Antihisztamin*</b>	Difenhidramin (25–50 mg) vagy azzal egyenértékű gyógyszer	Intravénásan	15–30 perc
		Szájon át	30–60 perc
<b>Lázcsillapító*</b>	Paracetamol/acetaminofen (650–1000 mg)	Intravénásan	15–30 perc
		Szájon át	30–60 perc
<b>Glükokortikoid‡</b>	Dexametazon (10 mg) vagy metilprednizolon (40 mg) vagy ezekkel egyenértékű gyógyszer	Intravénásan	45–60 perc

\* Minden dózis esetén szükséges.

‡ A kezdeti dózis esetén szükséges (az 1. hét 1. és 2. napján); a további dózisok esetén opcionális.

#### *Különleges betegcsoportok*

##### *Gyermekek és serdülők*

Az amivantamab alkalmazásának gyermekek és serdülők esetében nincs relevanciája nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére.

##### *Idősek*

Nincs szükség dózismódosításra (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

##### *Vesekárosodás*

Az amivantamabmal kapcsolatban nem végeztek célzott vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegekkel. A populációs farmakokinetikai (*pharmacokinetic, PK*) elemzések alapján enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosság szükséges, mivel az amivantamabot nem vizsgálták ebben a betegpopulációban (lásd 5.2 pont). Ha a kezelés megkezdődik, a fenti ajánlások szerinti dózismódosítások mellett monitorozni kell a betegeket a mellékhatások tekintetében.

##### *Májkárosodás*

Az amivantamabmal kapcsolatban nem végeztek célzott vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegekkel. A populációs PK-elemzések alapján enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosság szükséges, mivel az amivantamabot nem vizsgálták ebben a betegpopulációban (lásd 5.2 pont). Ha a kezelés megkezdődik, a fenti ajánlások szerinti dózismódosítások mellett monitorozni kell a betegeket a mellékhatások tekintetében.

### Az alkalmazás módja

A Rybrevant intravénás alkalmazásra szolgál. Steril, 5%-os glükózoldattal vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal történő hígítást követően intravénás infúzió formájában alkalmazzák. A Rybrevant kizárólag beépített szűrővel ellátott szereléssel alkalmazható.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### Infúziós sebesség

A hígítást követően az infúziót intravénásan kell beadni az alábbi, 5. táblázatban feltüntetett infúziós sebességekkel. Az IRR első dóziszánál történő gyakori előfordulása miatt az amivantamabot az 1. és a 2. héten perifériás vénán keresztül kell infundálni; a következő hetekben, amikor az IRR kockázata kisebb, centrális vénás infúzióban is beadható (lásd 6.6 pont). Az első dózist lehetőség szerint közvetlenül a beadás előtt javasolt elkészíteni, hogy egy IRR esetleges kialakulása esetén minél nagyobb eséllyel kerülhessen a teljes infúzió beadásra.

### **5. táblázat: A Rybrevant beadásánál alkalmazott infúziós sebességek**

<b>1050 mg-os dózis</b>			
<b>Hét</b>	<b>Dózis (250 ml-es zsákonként)</b>	<b>Kezdeti infúziós sebesség</b>	<b>Későbbi infúziós sebesség<sup>‡</sup></b>
<b>1. hét (osztott dózisú infúzió)</b>			
1. hét 1. napja	350 mg	50 ml/óra	75 ml/óra
1. hét 2. napja	700 mg	50 ml/óra	75 ml/óra
<b>2. hét</b>	1050 mg	85 ml/óra	
<b>További hetek*</b>	1050 mg	125 ml/óra	
<b>1400 mg-os dózis</b>			
<b>Hét</b>	<b>Dózis (250 ml-es zsákonként)</b>	<b>Kezdeti infúziós sebesség</b>	<b>Későbbi infúziós sebesség<sup>‡</sup></b>
<b>1. hét (osztott dózisú infúzió)</b>			
1. hét 1. napja	350 mg	50 ml/óra	75 ml/óra
1. hét 2. napja	1050 mg	35 ml/óra	50 ml/óra
<b>2. hét</b>	1400 mg	65 ml/óra	
<b>3. hét</b>	1400 mg	85 ml/óra	
<b>További hetek*</b>	1400 mg	125 ml/óra	

\* Az 5. hét után a betegek kéthetente kapják meg a szükséges dózist.

‡ Ha 2 óra elteltével sem lép fel IRR, a kezdeti infúziós sebesség a következő fokozatra növelhető.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

#### Az infúzióval kapcsolatos reakciók

Az amivantamabbal kezelt betegeknél gyakran fordultak elő infúzióval összefüggő reakciók (lásd 4.8 pont).

Az első infúzió előtt (az 1. héten) az IRR kockázatának csökkentése érdekében antihisztamin, lázcsillapítót és glükokortikoidot kell alkalmazni. Az ezt követő dózisoknál antihisztamin és lázcsillapító alkalmazandó. Az első infúziót osztott dózisokban kell beadni az 1. héten az 1. és 2. napon.

A betegeket olyan környezetben kell kezelni, ahol megfelelő egészségügyi támogatás áll rendelkezésre az IRR kezelésére. Az infúziót bármilyen súlyosságú IRR első jelére meg kell szakítani, és a klinikai indikációnak megfelelően posztinfúziós gyógyszereket kell alkalmazni. A tünetek megszűnése után az infúzió adása a korábbi dózis 50%-ával folytatandó. Visszatérő 3. vagy 4. fokozatú IRR esetén a Rybrevant alkalmazását véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

#### Interstitialis tüdőbetegség

Az amivantamabbal kezelt betegeknél ILDRől vagy ILDSzerű mellékhatásokról (pl. pneumonitis) számoltak be (lásd 4.8 pont). A betegeket ILDRe/pneumonitisre utaló tünetek (pl. dyspnoea, köhögés, láz) vonatkozásában monitorozni kell. Ha tünetek jelentkeznek, a Rybrevant-tal végzett kezelést a tünetek kivizsgálásáig meg kell szakítani. Az ILDR vagy az ILDSzerű mellékhatások gyanúját ki kell vizsgálni, és szükség szerint megfelelő kezelést kell indítani. A Rybrevant alkalmazását igazoltan ILDBen vagy ILDSzerű mellékhatásokban szenvedő betegeknél véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

#### Bőr- és körömreakciók

Az amivantamabbal kezelt betegeknél bőrkiütés (beleértve az acne jellegű dermatitist), viszketés és bőrszárazság előfordulását figyelték meg (lásd 4.8 pont). A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a Rybrevant-tal végzett kezelés alatt és azt követően 2 hónapig kerüljék a napon való tartózkodást. Védőruházat viselése és széles spektrumú, UVA/UVB-szűrős fényvédő krém használata ajánlott. A száraz területeken alkoholmentes bőrpuhítókrém használata javasolt. Bőrreakciók kialakulásakor topikális kortikoszteroidokat, valamint topikális és/vagy orális antibiotikumokat kell alkalmazni. 3. fokozatú vagy rosszul tolerált 2. fokozatú reakciók kialakulásakor szisztémás antibiotikumokat és orális szteroidokat is alkalmazni kell. Azokat a betegeket, akiknél súlyos, atípusos megjelenésű vagy eloszlású kiütés jelentkezik, vagy a reakció 2 héten belül nem javul, azonnal bőrgyógyászhoz kell irányítani. A Rybrevant dózisát a reakció súlyosságától függően csökkenteni kell, illetőleg a kezelést meg kell szakítani vagy véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Beszámoltak toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) is. Ha a TEN diagnózisa megerősítést nyer, a gyógyszerrel való kezelést abba kell hagyni.

#### Szembetegségek és szemészeti tünetek

Az amivantamabbal kezelt betegeknél szembetegségek fordultak elő, beleértve a keratitist is (lásd 4.8 pont). A szemészeti tünetek súlyosbodásával jelentkező betegeket azonnal szemészhez kell irányítani, és a tünetek kiértékeléséig fel kell függeszteni a kontaktlencsék használatát. A 3. vagy 4. fokozatú szembetegségek és szemészeti tünetek esetén alkalmazandó dózismódosításokért lásd a 4.2 pontot.

#### Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Ez a gyógyszer 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldattal hígítható. Ezt figyelembe kell venni azon betegek esetében, akiknek alacsony nátriumtartalmú étrendet kell követniük (lásd 6.6 pont).

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel az intakt amivantamab egy IgG1 monoklonális antitest, így a fő kiürülési útvonala valószínűleg nem a vesén keresztüli kiürülés vagy a májenzimek által mediált metabolizmus. Éppen ezért, a gyógyszer-metabolizáló enzimek eltérései várhatóan nem befolyásolják az amivantamab kiürülését. Az EGFR és a MET egy egyedi epitópjához való nagyfokú affinitása miatt az amivantamab várhatóan nem változtatja meg a gyógyszer-metabolizáló enzimeket.

#### Vakcinák

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a vakcinák hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban amivantamabot kapó betegek esetében. Az amivantamab-kezelésben részesülő betegeknél kerülendő az élő, illetve élő-attenuált vakcinák alkalmazása.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek az amivantamab-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

### Terhesség

Nincsenek humán adatok arra vonatkozóan, mennyire kockázatos az amivantamab terhesség alatti alkalmazása. Nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket a gyógyszerrel kapcsolatos kockázatról való tájékozódás céljából. Az EGFR- és MET-gátló molekulák vemhes állatokban történő alkalmazása az embrionális-magzati fejlődés károsodásának, az embrió elhalásának és a vetelés fokozott előfordulásával járt. Hatásmechanizmusa és az állatmodellekben végzett vizsgálatok alapján tehát az amivantamab terhes nőknél való alkalmazása magzati károsodást okozhat. Az amivantamab nem adható terhesség alatt, kivéve, ha a kezelés előnyei az anyára nézve meghaladják a magzatot érintő lehetséges kockázatokat. Ha a beteg a gyógyszerrel való kezelés alatt teherbe esik, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról (lásd 5.3 pont).

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az amivantamab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A humán IgG-ről ismert, hogy a születést követő első napokban kiválasztódik az anyatejbe, majd a koncentrációja hamar alacsony szintre csökken. Ebben a születést közvetlenül követő rövid időszakban a szoptatott csecsemőkre gyakorolt kockázatot nem lehet kizárni, bár valószínűleg az IgG a szoptatott csecsemő gasztrointesztinális rendszerében lebomlik, és nem szívódik fel. Az amivantamab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok az amivantamab termékenységre gyakorolt hatásaival kapcsolatban embereknél. A készítmény hímek és nőstények termékenységére gyakorolt hatásait állatvizsgálatokban nem értékelték.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rybrevant közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Lásd a 4.8 pontot (pl. szédülés, fáradtság, látáskárosodás). Ha a betegek a kezeléssel kapcsolatos tüneteket tapasztalnak, beleértve a látással kapcsolatos mellékhatásokat, amelyek befolyásolják koncentrációs- és reakcióképességüket, ajánlott, hogy a tünetek megszűnéséig ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások az összes fokozatban a bőrkiütés (76%), az infúzióval kapcsolatos reakciók (67%), a körömtoxicitás (47%), a hypoalbuminaemia (31%), az ödéma (26%), a kimerültség (26%), a stomatitis (24%), a hányinger (23%) és a székrekedés (23%) volt. A súlyos mellékhatások közé tartozott az ILD (1,3%), az IRR (1,1%) és a bőrkiütés (1,1%). A betegek 3%-a hagyta abba a mellékhatások miatt a Rybrevant alkalmazását. A kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatás az IRR (1,1%), az ILD (0,5%) és a körömtoxicitás (0,5%) volt.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 6. táblázat foglalja össze az amivantamab-kezelésben részesülő betegeknél fellépő mellékhatásokat.

Az adatok 380, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegnek a platinaalapú kemoterápia sikertelenségét követő amivantamab-expozícióját tükrözik. A betegek (kevesebb mint 80 kg testtömegű beteg esetében) 1050 mg vagy (80 kg-os vagy azt

meghaladó testtömegű beteg esetében) 1400 mg amivantamabot kaptak. Az amivantamab-expozíció mediánja 4,1 hónap volt (tartomány: 0,0–39,7 hónap).

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások az alábbiakban gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriákat a következők szerint határozták meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek bemutatásra.

#### 6. táblázat: Mellékhatások amivantamabot kapó betegeknél

Szervrendszeri kategóriák Mellékhatás	Gyakorisági kategória	Bármilyen fokozatú (%)	3-4. fokozatú (%)
<b>Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>			
hypalbuminaemia <sup>a</sup> (lásd 5.1 pont)	Nagyon gyakori	31	2*
csökkent étvágy		16	0,5*
hypocalcaemia		10	0,3*
hypokalaemia	Gyakori	9	2
hypomagnesaemia		8	0
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>			
szédülés <sup>b</sup>	Nagyon gyakori	13	0,3*
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>			
látáskárosodás <sup>c</sup>	Gyakori	3	0
szempilla-növekedés <sup>d</sup>		1	0
egyéb szembetegségek <sup>e</sup>		6	0
keratitis	Nem gyakori	0,5	0
uveitis		0,3	0
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek</b>			
interstitialis tüdőbetegség <sup>f</sup>	Gyakori	3	0,5*
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>			
hasmenés	Nagyon gyakori	11	2*
stomatitis <sup>g</sup>		24	0,5*
hányinger		23	0,5*
székrekedés		23	0
hányás		12	0,5*
hasi fájdalom <sup>h</sup>	Gyakori	9	0,8*
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>			
emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint	Nagyon gyakori	15	2
emelkedett glutamát-oxalacetát-transzaminázszint		13	1
emelkedett alkalikus-foszfátaszint a vérben		12	0,5*
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			
bőrkiütés <sup>i</sup>	Nagyon gyakori	76	3*
körömtoxicitás <sup>j</sup>		47	2*
bőrszárazság <sup>k</sup>		19	0
viszketés		18	0
toxicus epidermalis necrolysis	Nem gyakori	0,3	0,3*
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>			
myalgia	Nagyon gyakori	11	0,3*
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>			
ödéma <sup>l</sup>	Nagyon gyakori	26	0,8*
kimerültség <sup>m</sup>		26	0,8*



<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>			
infúzióval összefüggő reakciók	Nagyon gyakori	67	2

- \* Csak 3. fokozatú események
- a Hypoalbuminaemia: csökkent véralbuminszint, hypoalbuminaemia
- b Szédülés: szédülés, fokozott terheléskor fellépő szédülés, vertigo
- c Látáskárosodás: homályos látás, csökkent látásélesség, látáskárosodás
- d Szempilla-növekedés: szempilla-növekedés, trichomegalia
- e Más szembetegségek: blepharitis, kötőhártya-hyperaemia, szaruhártya-irritáció, száraz szem, episcleritis, szembetegség, szemviszketés, nem fertőző kötőhártya-gyulladás, ocularis hyperaemia
- f Interstitialis tüdőbetegség: interstitialis tüdőbetegség, pneumonitis
- g Stomatitis: aftás fekély, cheilitis, glossitis, ajkak kifekélyesedése, szájnyálkahártya kifekélyesedése, nyálkahártya-gyulladás, stomatitis
- h Hasi fájdalom: hasi diszkomfort, hasi fájdalom, alhasi fájdalom, felhasi fájdalom, epigastriális diszkomfort, gyomor-bélrendszeri fájdalom
- i Bőrkiütés: acne, dermatitis, acne jellegű dermatitis, erythema, erythema multiforme, folliculitis, impetigo, palmo-plantaris erythrodysaesthesia-szindróma, perinealis bőrkiütés, perioralis dermatitis, pustula, bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, maculosus bőrkiütés, maculo-papulosus bőrkiütés, papulosus bőrkiütés, pruriticus bőrkiütés, pustulosus bőrkiütés, vesicularis bőrkiütés, bőrhámlás, bőrlézió
- j Körömtoxicitás: benőtt köröm, körömágy-fertőzés, a körömágybőr berepedezése, köröm-rendellenesség, körömbarázdálódás, onychoclasia, körömlévalás, körömágygyulladás
- k Bőrszárazság: bőrszárazság, ekcéma, asteatotikus ekcéma, a bőr berepedezése, xeroderma
- l Ödéma: szemödéma, szemhéjödéma, arcödéma, generalizált ödéma, lokalizált ödéma, ödéma, perifériás ödéma, periorbitalis ödéma, periorbitalis duzzanat, perifériás duzzanat, arcduzzanat
- m Kimerültség: asthenia, kimerültség

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### Az infúzióval kapcsolatos reakciók

Az amivantamabbal kezelt betegek 67%-ánál fordultak elő infúzióval kapcsolatos reakciók. Az IRR-események 98%-a 1–2. fokozatú volt. Az IRR-események 99%-a az első infúzióval következett be, 60 perces medián megjelenési idővel, és a többségük az infúzió elindítását követő 2 órán belül jelentkezett. A leggyakoribb jelek és tünetek közé tartozik a hidegrázás, nehézlégzés, hányinger, kipirulás, mellkasi diszkomfortérzés és hányás (lásd 4.4 pont).

#### Interstitialis tüdőbetegség

Interstitialis tüdőbetegségről vagyILD-szerű mellékhatásokról számoltak be az amivantamab és más EGFR-gátlók alkalmazásával kapcsolatban. Interstitialis tüdőbetegségről vagy pneumonitisről a betegek 2,6%-ánál számoltak be. A klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek kórtörténetében bizonyíthatóan előfordultILD, gyógyszer okoztaILD, szteroidkezelést igénylő, sugárkezelés okozta pneumonitis vagy klinikailag aktívILD (lásd 4.4 pont).

#### Bőr- és körömreakciók

Az amivantamabbal kezelt betegek 76%-ánál bőrkiütés (beleértve az acne jellegű dermatitist), viszketés és bőrszárazság előfordulását figyelték meg. A legtöbb eset 1. vagy 2. fokozatú volt; 3. fokozatú bőrkiütések a betegek 3%-ánál fordultak elő. Az amivantamab-kezelés megszakításához vezető bőrkiütés a betegek 0,3%-ánál fordult elő. A bőrkiütések általában a terápia első 4 hetében alakultak ki, a megjelenés medián ideje 14 nap volt. Az amivantamabbal kezelt betegeknél körömtoxicitás lépett fel. A legtöbb eset 1. vagy 2. fokozatú volt; 3. fokozatú körömtoxicitás a betegek 1,8%-ánál fordult elő (lásd 4.4 pont).

#### Szembetegségek és szemészeti tünetek

Az amivantamabbal kezelt betegek 9%-ánál szembetegségek fordultak elő, beleértve a keratitist is (a betegek 0,5%-ánál). Az egyéb bejelentett mellékhatások közé tartozott a szempilla-növekedés, látáskárosodás és egyéb szembetegségek. Minden eset 1–2. fokozatú volt (lásd 4.4 pont).

## Egyéb különleges betegcsoportok

### Idősek

A 75 éves, illetve annál idősebb betegek esetében korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre az amivantamabmal kapcsolatban (lásd 5.1. pont). A  $\geq 65$  éves, illetve 65 évnél fiatalabb betegek között nem figyeltek meg általános eltéréseket a biztonságosság tekintetében.

### Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, ez esetben is fennáll az immunogenitás lehetősége. Az amivantamabmal kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek klinikai vizsgálatában a 347 értékelhető beteg közül 3 (0,9%) beteg eredménye pozitív volt amivantamab-ellenes antitestekre. Nem volt bizonyíték arra, hogy az amivantamab elleni antitestek miatt megváltozott volna a farmakokinetikai, hatásossági vagy biztonságossági profil.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

## **4.9 Túladagolás**

Nem határoztak meg maximálisan tolerálható dózist abban a klinikai vizsgálatban, amelyben a betegek legfeljebb 1750 mg gyógyszert kaptak intravénásan. Az amivantamab túladagolására nincs ismert specifikus ellenszer. Túladagolás esetén a Rybrevant-kezelést le kell állítani, a beteget rendszeresen ellenőrizni kell a nemkívánatos események bármely jelére vagy tünetére, és azonnal megfelelő általános szupportív kezelést kell alkalmazni a klinikai toxicitás csökkenéséig vagy megszűnéséig.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, ATC-kód: L01FX18.

#### Hatásmechanizmus

Az amivantamab egy alacsony fukoziláltságú, teljesen humán IgG1-alapú EGFR-MET bispecifikus antitest, mely immunsejt-irányító hatással rendelkezik, és az aktiváló EGFR Exon 20 inszerciós mutációval bíró daganatokat célozza. Az amivantamab az EGFR és a MET extracelluláris doménjeihez kötődik.

Az amivantamab megszakítja az EGFR és a MET jelátviteli funkcióit azáltal, hogy blokkolja a ligandok kötődését, és fokozza az EGFR és a MET degradációját, ezáltal megakadályozza a tumor növekedését és progresszióját. Az EGFR és a MET jelenléte a tumorsejtek felszínén lehetővé teszi azt is, hogy ezeket a sejteket az immun-effektor sejtek, például a természetes ölősejtek (*natural killer cells*) és a makrofágok antitestfüggő celluláris cytotoxicitás (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), illetve trogocitózis mechanizmusok révén elpusztítsák.

#### Farmakodinámiás hatások

##### Albumin

Az amivantamab – a MET-gátlás farmakodinámiás hatásaként – csökkentette a szérumalbumin koncentrációját, jellemzően az első 8 hét során (lásd 4.8 pont); ezt követően az amivantamab-kezelés hátralévő részében az albuminkoncentráció stabilizálódott.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A CHRYSALIS egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, multikohorsz vizsgálat, melynek célja a Rybrevant biztonságosságának és hatásosságának értékelése lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél. A hatásosságot 114, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő, EGFR Exon 20 inszerciós mutációval rendelkező betegnél értékelték, akiknek a betegsége platinaalapú kemoterápia közben vagy azt követően progrediált és a medián utánkövetési idő 12,5 hónap volt. Valamennyi betegnél lokálisan vizsgálták a daganatszövet- (93%) és/vagy a plazmamintákat (10%), hogy meghatározzák az EGFR Exon 20 inszerciós mutációs státuszt, a betegek 46%-ánál új generációs szekvenálással (*next generation sequencing*, NGS) és/vagy a betegek 41%-ánál polimeráz-láncreakció (*polymerase chain reaction*, PCR) segítségével; a betegek 4%-ánál a vizsgálati módszer nem került megadásra. Azokat a betegeket, akiknek kezeletlen agyi metasztázisa volt, illetve azokat az ILD-körtörténettel rendelkező betegeket, akiknél hosszú távon szteroid vagy egyéb immunoszuppresszív szerrel történő kezelésre volt szükség a vizsgálatot megelőző két évben, nem választották be a vizsgálatba. A Rybrevant-ot a betegek 1050 mg-os (kevesebb mint 80 kg testtömegű beteg esetében) vagy 1400 mg-os dózisban (80 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű beteg esetében), 4 héten át hetente egyszer, intravénásan kapták, majd az 5. héttől kezdődően kéthetente, a klinikai előny elvesztéséig vagy tarthatatlan mértékű toxicitás fellépéséig. Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgáló által értékelt teljes válaszarány (*overall response rate*, ORR) volt, melyet a RECIST v1.1 alapján bizonyítottan komplett válaszként (*complete response*, CR) vagy részleges válaszként (*partial response*, PR) határoztak meg. Ezenkívül az elsődleges végpontot vak elrendezésű, független központi felülvizsgálatban (*blinded independent central review*, BICR) értékelték. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a válasz időtartama (*duration of response*, DOR).

A medián életkor 62 év volt (tartomány: 36–84), a betegek 41%-a  $\geq 65$  éves volt; 61%-uk volt nő; 52%-uk ázsiai és 37%-uk fehér bőrű. A korábbi terápiaik számának mediánja 2 volt (tartomány: 1–7 terápia). A kiinduláskor 29%-uknak az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) szerinti teljesítménystátusza 0, 70%-uknak pedig 1 volt; 57%-uk soha nem dohányzott; 100%-uknak IV. stádiumú rákja volt; és 25%-uknak volt korábbi kezelése agyi metasztázisok miatt. Exon 20 inszerciókat 8 különböző maradvány esetében figyeltek meg; a leggyakoribb maradvány az A767 (22%), az S768 (16%), a D770 (12%) és az N771 (11%) volt.

A hatásossági eredményeket a 7. táblázat foglalja össze.

### **7. táblázat: Hatásossági eredmények a CHRYSALIS vizsgálatban**

	<b>Vizsgáló általi értékelés (N = 114)</b>
<b>Teljes válaszarány<sup>a, b</sup> (95%-os CI)</b>	<b>37% (28%; 46%)</b>
Komplett válasz	0%
Részleges válasz	37%
<b>A válasz időtartama</b>	
Medián <sup>c</sup> (95%-os CI), hónap	12,5 (6,5; 16,1)
Legalább 6 hónapos DOR-t elérő betegek	64%

CI = Konfidenciaintervallum

<sup>a</sup> Megerősített válasz

<sup>b</sup> A vizsgáló által felmért ORR és DOR eredmények egybevágtak a kezelési besorolást nem ismerő központi értékelő által jelentett eredményekkel; a kezelési besorolást nem ismerő központi értékelő által felmért ORR 43% volt (34%, 53%) 3%-os CR és 40%-os PR arány mellett, a kezelési besorolást nem ismerő központi értékelő által felmért DOR mediánja 10,8 hónap (95%-os CI: 6,9; 15,0), a kezelési besorolást nem ismerő központi értékelő által felmért legalább 6 hónapos DOR-t elérő betegek aránya pedig 55% volt.

<sup>c</sup> Kaplan–Meier becslés alapján.

Daganatellenes aktivitást figyeltek meg a vizsgált mutáció-altípusokban.

### Idősek

A  $\geq 65$  éves, illetve 65 évnél fiatalabb betegek körében nem figyeltek meg általános eltéréseket a hatásosság tekintetében.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Rybrevant vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől nem kissejtes tüdőcarcinomában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

### Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az amivantamab koncentráció–idő–görbéje alatti terület ( $AUC_{1\text{ hét}}$ ) arányosan nő a 350 és 1750 mg közötti dózistartományban.

A Rybrevant ajánlott dózisban és ütemezésben történő beadását követően az átlag szérumszint  $AUC_{1\text{ hét}}$  értéke körülbelül 2,9-szer magasabb volt a heti adagolást követő ötödik dózis után, mint az első dózis után.

A dinamikus egyensúlyi állapotot körülbelül 2 hónappal a kéthetes adagolási időszak után (a kilencedik infúzióra) érték el 1050 mg-os adagolással, és az átlagos szérumszint  $AUC_{1\text{ hét}}$  érték 2,4-szer magasabb volt a dinamikus egyensúlyi állapotban, mint az első dózist követően.

### Eloszlás

Az amivantamab teljes eloszlási térfogatának geometriai átlaga ( $CV\%$ , *coefficient of variation* [variációs együttható]) a populációs PK paraméterek alapján becslve 5,37 l (21%) volt a Rybrevant ajánlott dózisának beadását követően.

### Elimináció

Az amivantamab-clearance kis dózisok (< 350 mg) esetén magasabb, de a klinikai dózistartományon belül lineáris. A geometriai átlag ( $CV\%$ ) lineáris clearance-ét 225 ml/napra (25%) becsülték a populációs PK modellezés alapján. A geometriai átlag ( $CV\%$ ) lineáris clearance-hez kapcsolódó terminális felezési idő, amit a populációs PK paraméterbecslések alapján becsültek 15,7 nap (26%) volt a Rybrevant ajánlott dózisának monoterápiaként történő beadását követően.

### Különleges betegcsoportok

#### Idősek

Az amivantamab farmakokinetikájára vonatkozóan nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket az életkor (32–87 év) alapján.

#### Vesekárosodás

Enyhe ( $60 \leq$  kreatinin-clearance [ $CrCl$ ] < 90 ml/perc) és közepesen súlyos ( $29 \leq CrCl < 60$  ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem figyeltek meg klinikailag jelentős hatást az amivantamab farmakokinetikájára vonatkozóan. A súlyos vesekárosodás ( $15 \leq CrCl < 29$  ml/perc) hatása az amivantamab farmakokinetikájára nem ismert.

#### Májkárosodás

A májfunkció változásai valószínűleg nem befolyásolják az amivantamab kiválasztását, mivel az IgG1-alapú molekulák, köztük az amivantamab nem hepatikus útvonalakon metabolizálódnak.

Az amivantamab farmakokinetikájára vonatkozóan nem figyeltek meg klinikailag jelentős hatást enyhe májkárosodás [(teljes bilirubin  $\leq$  a normálérték felső határa {*upper limit of normal*, ULN} és GOT > ULN) vagy (ULN < teljes bilirubin  $\leq 1,5 \times$  ULN)] esetén. A közepesen súlyos (teljes bilirubin

az ULN 1,5–3-szorosa) és a súlyos (teljes bilirubin az ULN több mint 3-szorosa) májkárosodás hatása az amivantamab farmakokinetikájára nem ismert.

#### Gyermekek és serdülők

A Rybrevant farmakokinetikáját gyermek-, illetve serdülőkorú betegek esetén nem vizsgálták.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokból származó, nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

#### Karcinogenitás és mutagenitás

Az amivantamabbal nem végeztek állatkísérleteket a karcinogenitási potenciál megállapítására. A rutin genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatok általában nem alkalmazhatók a biológiai gyógyszerekre, mivel a nagyméretű fehérjék nem tudnak a sejtekbe diffundálni, és nem tudnak kölcsönhatásba lépni a DNS-sel vagy a kromoszomális anyaggal.

#### Reprodukciós toxikológia

Nem végeztek állatkísérleteket a reprodukcióra és a magzati fejlődésre gyakorolt hatások értékelésére; hatásmechanizmusa alapján azonban az amivantamab magzati károsodást vagy fejlődési rendellenességeket okozhat. A szakirodalom szerint az embrionális és magzati vagy anyai EGFR-jelátvitel csökkentése, megszüntetése vagy megszakítása megakadályozhatja a beágyazódást, a terhesség különböző szakaszaiban (a placenta fejlődésére gyakorolt hatások miatt) embrionális és magzati veszteséget okozhat, fejlődési rendellenességeket okozhat több szervben vagy korai elhalást a túlélő magzatokban. Hasonlóképpen, a MET vagy ligandja, a hepatocita növekedési faktor (HGF) kiütése az embrióra nézve halálos volt a méhlepény fejlődésének súlyos rendellenességei miatt, és a magzatok több szervében is izomfejlődési rendellenesség volt megfigyelhető. A humán IgG1-ről ismert, hogy átjut a méhlepényen, ezért az amivantamab potenciálisan átkerülhet az anyából a fejlődő magzatba.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) dinátrium-sójának dihidrátja  
L-hisztidin  
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát  
L-metionin  
poliszorbát 80 (E433)  
szacharóz  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Bontatlan injekciós üveg

3 év

#### Hígítás után

A kémiai és fizikai stabilitás a használat során 15 °C és 25 °C között, szobai fényviszonyok mellett, 10 órán át bizonyított. Mikrobiológiai szempontokat mérlegelve, ha csak a hígítási módszer nem zárja ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát, a készítményt azonnal fel kell használni. Ha a gyógyszert

nem használják fel azonnal, a használat közbeni tárolási idő és feltételek betartásáért a felhasználó felel.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítása utáni tárolási feltételeket lásd a 6.3 pontban.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

7 ml koncentrátum egy 1-es típusú, elasztomer záróelemmel, alumínium kupakkal és lepattintható védőlappal ellátott injekciós üvegben, ami 350 mg amivantamabot tartalmaz. Csomagolási egység: 1 injekciós üveg.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Az intravénás infúzióhoz való oldatot aszeptikus technikával, az alábbiak szerint készítse el:

##### Előkészítés

- Határozza meg a szükséges dózist (a 80 kg alatti betegek esetében 1050 mg, a legalább 80 kg tömegű betegek esetében 1400 mg) és a szükséges Rybrevant injekciós üvegek számát a beteg kiindulási testtömege alapján (lásd 4.2 pont). Minden injekciós üveg 350 mg amivantamabot tartalmaz.
- Győződjön meg arról, hogy a Rybrevant-oldat színtelen vagy halványsárga. Ne használja fel, ha elszíneződés vagy látható részecskék figyelhetők meg.
- Szívjon fel, majd öntsön ki annyi 5%-os glükózoldatot vagy 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot a 250 ml-es infúziós zsákból, amennyi megegyezik a hozzáadandó Rybrevant-oldat szükséges térfogatával (öntsön ki annyszor 7 ml hígító folyadékot az infúziós zsákból, ahány darab injekciós üveget felhasznál). Az infúziós zsákok anyaga polivinil-klorid (PVC), polipropilén (PP), polietilén (PE) vagy poliolefin keverék (PP+PE) kell, hogy legyen.
- Szívjon fel minden egyes szükséges injekciós üvegből 7 ml Rybrevant-ot, majd adja hozzá az infúziós zsák tartalmához. Minden egyes injekciós üveg 0,5 ml túltöltést tartalmaz a megfelelő extrahálható térfogat biztosítása érdekében. Az infúziós zsák végső térfogatának 250 ml-nek kell lennie. Dobja ki a készítménynek az injekciós üvegben maradt, fel nem használt részét.
- Óvatosan fordítsa meg a zsákot, hogy az oldat összekeveredjen. Ne rázza.
- A beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, nincs-e látható részecske vagy elszíneződés. Ne használja, ha elszíneződés vagy látható részecskék figyelhetők meg.

##### Beadás

- Adja be a hígított oldatot intravénás infúzióval, egy áramlásszabályozóval és beépített, steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötő-képességű poliéterszulfon (PES) szűrővel ellátott infúziós készlettel (pórusméret 0,22 vagy 0,2 mikrométer). A beadáshoz használt eszközök anyaga poliuretán (PU), polibutadién (PBD), PVC, PP vagy PE kell, hogy legyen.
- Tilos a Rybrevant-ot ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerrel együtt beadni.
- A hígított oldatot 10 órán belül (beleértve az infúzió beadásának idejét is), szobahőmérsékleten (15 °C és 25 °C között), szobai fényviszonyok mellett kell beadni.
- Az IRR első dózisznál történő gyakori előfordulása miatt az amivantamabot az 1. és a 2. héten perifériás vénán keresztül kell infundálni; a következő hetekben, amikor az IRR kockázata kisebb, centrális vénás infúzióban is beadható. Az infúzió sebességére vonatkozó adatokat lásd a 4.2 pontban.

### Megsemmisítés

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri használatra szolgál, és bármilyen fel nem használt, 10 órán belül be nem adott gyógyszert a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

### **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

### **8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1594/001

### **9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. december 9.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. szeptember 26.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**



## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy, Co. Cork  
Írország

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalombahozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve

(a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután a forgalombahozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
Az aktiváló EGFR Exon 20 inszerciós mutációval rendelkező, előrehaladott, NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésében az amivantanab hatásosságának és biztonságosságának további megerősítése céljából a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a 61186372NSC3001 vizsgálat eredményeit, amely egy randomizált, nyílt elrendezésű III. fázisú vizsgálat, amely az amivantanabbal kombinált karboplatin-pemetrexed terápiát hasonlítja össze a karboplatin-pemetrexeddel, előrehaladott vagy metasztatizáló, aktiváló EGFR Exon 20 inszerciós mutációval rendelkező NSCLC-ben szenvedő betegek esetében, első vonalas kezelésben.	2024. március 31.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rybrevant 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz  
amivantamab

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

350 mg amivantamabot tartalmaz egy 7 ml töltetértfogató injekciós üvegben (50 mg/ml).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA), L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-metionin, poliszorbát 80, szacharóz és injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz  
1 injekciós üveg

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Hígítást követően intravénás alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Ne rázza!

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.  
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1594/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Rybrevant 350 mg steril koncentrátum  
amivantamab  
iv.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

7 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Rybrevent 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz amivantamab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt megkapja ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Rybrevent, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rybrevent beadása előtt
3. Hogyan kell beadni a Rybrevent-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rybrevent-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Rybrevent, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer a Rybrevent?

A Rybrevent egy daganatellenes gyógyszer. Az „amivantamab” nevű hatóanyagot tartalmazza, amely egy olyan antitest (fehérjetípus), amelyet úgy terveztek, hogy a szervezetben bizonyos célpontokat felismerjen, és azokhoz kapcsolódjon.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható a Rybrevent?

A Rybrevent-et egy bizonyos tüdőráktípusban, a „nem kissejtes tüdőkarcinóma” nevű betegségben szenvedő felnőtteknél alkalmazzák, azokban az esetekben, ha a rák már ráterjedt a szervezet más részeire, és bizonyos változásokon is keresztülment (Exon 20 inszerciós mutáció) az „EGFR” nevű génben.

##### Hogyan hat a Rybrevent?

A Rybrevent hatóanyaga, az amivantamab a rákos sejteken található két fehérjetípust veszi célba:

- az epidermális növekedési faktor receptort (angol rövidítése: EGFR) és
- a mezenhimális-epiteliális átmenet (angol rövidítése: MET) faktort.

Ez a gyógyszer úgy működik, hogy ezekhez a fehérjékhez kötődik. Ez segíthet lelassítani vagy megállítani a tüődaganat növekedését, illetve segíthet annak méretét is csökkenteni.

#### 2. Tudnivalók a Rybrevent beadása előtt

##### Ne használja a Rybrevent-et, ha

- allergiás az amivantamabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a fent leírtak vonatkoznak Önre. Ha bizonytalan, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Mielőtt Rybrevant-ot kapna, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha:

- Önnek volt tüdőgyulladás (úgynevezett „intersticiális tüdőbetegség” vagy „pneumonitisz”).

**A gyógyszer alkalmazása alatt azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik (további információkért lásd a 4. pontot):**

- Bármilyen mellékhatás, ami a gyógyszer vénás beadása során lép fel.
- Hirtelen fellépő légzési nehézség, köhögés vagy láz, ami a tüdő gyulladására utalhat.
- Bőrproblémák. A bőrproblémák kockázatának csökkentése érdekében a gyógyszer alkalmazása alatt kerülje a napon való tartózkodást, viseljen védőruházatot, alkalmazzon fényvédő krémet, és rendszeresen használjon hidratáló krémet a bőrén és a körmein. Ezeket a kezelés végét követően még 2 hónapig folytatnia kell.
- Szemproblémák. Ha látásproblémái vagy szemfájdalmi vannak, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez. Ha kontaktlencsét hord, és bármilyen új szemtünet jelentkezik, hagyja abba a kontaktlencse használatát, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

### **Gyermekek és serdülők**

Ne adja ezt a gyógyszert 18 év alatti gyermekeknek vagy fiataloknak. Ennek oka, hogy nem tudni, biztonságos és hatásos-e a gyógyszer ebben a korcsoportban.

### **Egyéb gyógyszerek és a Rybrevant**

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Fogamzásgátlás**

- Ha Ön teherbe eshet, a Rybrevant-kezelés alatt és a kezelés végét követő 3 hónapban hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

### **Terhesség**

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Előfordulhat, hogy ez a gyógyszer ártalmas lehet a születendő gyermekre. Ha a gyógyszerrel történő kezelés során teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ön és orvosa közösen döntenek el, hogy a kezelés előnye nagyobb-e, mint a születendő gyermekére vetülő kockázat.

### **Szoptatás**

Nem ismert, hogy a Rybrevant bekerül-e az anyatejbe. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt ezt a gyógyszert kapná. Ön és orvosa közösen döntenek el, hogy a szoptatás jelentette előny nagyobb-e, mint a gyermekére vetülő kockázat.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ha a Rybrevant alkalmazása után fáradtnak érzi magát, szédül, szemirritáció lép fel vagy ha látását a gyógyszer befolyásolja, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

### **A Rybrevant nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Előfordulhat azonban, hogy a Rybrevant készítményt a beadás előtt egy nátriumot tartalmazó oldattal keverik össze. Beszéljen orvosával, ha sószegény diétán van.

### 3. Hogyan kell beadni a Rybrevant-ot?

#### A beadott gyógyszer mennyisége

Kezelőorvosa fogja meghatározni a Rybrevant Ön számára megfelelő adagját. A gyógyszer adagja attól függ, mennyi az Ön testtömege a kezelése kezdetén.

A Rybrevant ajánlott adagja:

- 1050 mg 80 kg-nál kisebb testtömeg esetén.
- 1400 mg 80 kg vagy annál nagyobb testtömeg esetén.

#### A gyógyszer beadásának módja

A gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. A gyógyszert cseppinfúzió formájában egy vénába (intravénás infúzióként) adják, több órán keresztül.

A Rybrevant-ot a következő ütemezés szerint adják be:

- az első 4 héten hetente egyszer,
- majd az 5. héttől kezdve kéthetente, amíg a kezelés hatásosnak bizonyul az Ön számára.

Az első héten a Rybrevant adagját a kezelőorvosa két napra elosztva fogja beadni Önnek.

#### A Rybrevant-kezelés során adott gyógyszerek

Minden Rybrevant-infúzió előtt olyan gyógyszereket kap, amelyek segítenek csökkenteni az infúzióval kapcsolatos reakciók esélyét. Ezek az alábbiak lehetnek:

- allergiás reakciók elleni gyógyszerek (antihisztaminok),
- gyulladáscsökkentő gyógyszerek (kortikoszteroidok),
- lázcsillapító gyógyszerek (például paracetamol).

Az esetlegesen tapasztalt tünetek alapján további gyógyszereket is kaphat.

#### Ha az előírtnál több Rybrevant-ot kap

A gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. Abban a valószínűtlen esetben, ha az előírtnál több gyógyszert kap (túladagolás), a mellékhatások esetleges kialakulása miatt kezelőorvosa megfigyeli Önt.

#### Ha nem jelenik meg egy előre egyeztetett Rybrevant-kezelésen

Rendkívül fontos, hogy minden előre egyeztetett időpontban megjelenjen a kezelésen. Ha elmulaszt egy időpontot, a lehető leghamarabb kérjen másikat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### Súlyos mellékhatások

Ha a következő súlyos mellékhatásokat észleli, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert:

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 embert érinthet):

- **Az infúzióra adott reakció jelei** - például hidegrázás, légszomj, hányinger, kipirulás, mellkasi diszkomfortérzés és hányás a gyógyszer beadása alatt. Ezek különösen az első adag beadása során jelentkezhetnek. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa más gyógyszereket is ad Önnek, vagy lassíthatja, illetve le is állíthatja az infúziót.

- **Bőrproblémák** – például bőrkiütések (beleértve az aknét), bőrfertőzés a körmök körül, bőrszárazság, viszketés, fájdalom és bőrpír. Ha bőr- vagy körömproblémái súlyosbodnak, tájékoztassa kezelőorvosát.

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet):

- **Szemproblémák** – például szemszárazság, duzzadt szemhéj, szemviszketés, látási problémák, szempilla-növekedés.
- **A tüdőgyulladás jelei** – például hirtelen fellépő légzési nehézség, köhögés vagy láz. Ez maradandó károsodáshoz (intersticiális tüdőbetegséghez) vezethet. Ha ez a mellékhatás jelentkezik, kezelőorvosa leállíthatja a Rybrevant alkalmazását.

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 embert érinthet):

- a szaruhártya (a szem elülső részének) gyulladása;
- a szem belsejének gyulladása, amely befolyásolhatja a látást;
- életveszélyes kiütés, amely a test nagy részén jelentkező hólyagokkal, illetve bőrhámlással jár (toxikus epidermális nekrolízis).

### **Egyéb mellékhatások**

Ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli, tájékoztassa kezelőorvosát:

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 embert érinthet):

- az albumin fehérje alacsony szintje a vérben;
- a szervezetben felgyülemlett folyadék okozta duzzanat;
- nagyfokú fáradtság;
- szájüregi fekélyek;
- szorulás vagy hasmenés;
- csökkent étvágy;
- a glutamát-piruvát-transzamináz enzim emelkedett szintje a vérben, ami májproblémát jelezhet;
- a glutamát-oxalacetát-transzamináz enzim emelkedett szintje a vérben, ami májproblémát jelezhet;
- szédülés;
- az alkalikus foszfatáz enzim emelkedett szintje a vérben;
- izomfájdalom;
- alacsony kalciumszint a vérben.

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet):

- gyomorfájdalom;
- alacsony káliumszint a vérben;
- alacsony magnéziumszint a vérben.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Rybrevant-ot tárolni?**

A Rybrevant-ot a kórházban vagy a klinikán fogják tárolni.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A kémiai és fizikai stabilitás a használat során 15 °C és 25 °C között, szobai fényviszonyok mellett, 10 órán át bizonyított. Mikrobiológiai szempontokat mérlegelve, hacsak a hígítási módszer nem zárja ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát, a terméket azonnal fel kell használni. Ha a gyógyszert nem használják fel azonnal, a használat közbeni tárolási idő és feltételek betartásáért a felhasználó felel.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba dobni. Egészségügyi szakembere fogja kidobni a már nem használt gyógyszereket. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Rybrevant?

- A hatóanyag az amivantamab. Az oldatos infúzió készítéséhez való koncentrátum egy millilitere 50 mg amivantamabot tartalmaz. Az injekciós üvegben lévő 7 ml koncentrátum 350 mg amivantamabot tartalmaz.
- További összetevők: etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA), L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-metionin, poliszorbát 80, szacharóz és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont).

### Milyen a Rybrevant külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rybrevant egy oldatos infúzióhoz való koncentrátum, ami egy színtelen vagy halványsárga folyadék. A gyógyszer 1 darab 7 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegbe és dobozba csomagolva kerül forgalomba.

### A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### 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

**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

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

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Egyesült Királyság (Észak-Írország)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:  
<http://www.ema.europa.eu>.

### **Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

Ez a gyógyszer az alább említetteken kívül nem keverhető össze más gyógyszerekkel.

Az intravénás infúzióhoz való oldatot aseptikus technikával, az alábbiak szerint készítse el:

#### Előkészítés

- Határozza meg a szükséges dózist (1050 mg vagy 1400 mg) és a szükséges Rybrevant injekciós üvegek számát a beteg kiindulási testtömege alapján. Minden Rybrevant injekciós üveg 350 mg amivantamabot tartalmaz.
- Győződjön meg arról, hogy a Rybrevant-oldat színtelen vagy halványsárga. Ne használja fel, ha elszíneződés vagy látható részecskék figyelhetők meg.
- Szívjon fel, majd öntsön ki annyi 5%-os glükózoldatot vagy 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot a 250 ml-es infúziós zsákból, amennyi megegyezik a hozzáadandó Rybrevant oldat szükséges térfogatával (öntsön ki annyszor 7 ml hígító folyadékot az infúziós zsákból, ahány darab injekciós üveget felhasznál). Az infúziós zsákok anyaga polivinil-klorid (PVC), polipropilén (PP), polietilén (PE) vagy poliolefin keverék (PP+PE) kell, hogy legyen.
- Szívjon fel minden egyes szükséges injekciós üvegből 7 ml Rybrevant-ot, majd adja hozzá az infúziós zsák tartalmához. Minden egyes injekciós üveg 0,5 ml túltöltést tartalmaz a megfelelő extrahálható térfogat biztosítása érdekében. Az infúziós zsák végső térfogatának 250 ml-nek kell lennie. Dobja ki a készítménynek az injekciós üvegben maradt, fel nem használt részét.
- Óvatosan fordítsa meg a zsákot, hogy az oldat összekeveredjen. Ne rázza.
- A beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, nincs-e látható részecske vagy elszíneződés. Ne használja, ha elszíneződés vagy látható részecskék figyelhetők meg.

#### Beadás

- Adja be a hígított oldatot intravénás infúzióval, egy áramlásszabályozóval és beépített, steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötő-képességű poliéterszulfon (PES) szűrővel ellátott infúziós készlettel (pórusméret 0,22 vagy 0,2 mikrométer). A beadáshoz használt eszközök anyaga poliuretán (PU), polibutadién (PBD), PVC, PP vagy PE kell, hogy legyen.
- Tilos a Rybrevant-ot ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerrel együtt beadni.
- A hígított oldatot 10 órán belül (beleértve az infúzió beadásának idejét is), szobahőmérsékleten (15 °C és 25 °C között), szobai fényviszonyok mellett kell beadni.
- Az IRR első dózisnál történő gyakori előfordulása miatt az amivantamabot az 1. és a 2. héten perifériás vénán keresztül kell infundálni; a következő hetekben, amikor az IRR kockázata kisebb, centrális vénás infúzióban is beadható.

#### Megsemmisítés

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri használatra szolgál, és bármilyen fel nem használt, 10 órán belül be nem adott gyógyszert a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.