

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rybrevant 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename koncentrato infuziniam tirpalui ml yra 50 mg amivantamabo (*amivantamabum*).
Viename 7 ml flakone yra 350 mg amivantamabo.

Amivantamabas yra visiškai žmogaus imunoglobulino G1 (IgG1) pagrindu sukurtas bispecifinis antikūnas prieš epidermio augimo faktorių (EAF) ir mezenchiminio-epidermio pokyčio (MEP) receptorius, pagamintas rekombinantinės DNR technologijos būdu, naudojant žinduolių ląstelių liniją (kininio žiurkėnuko kiaušidžių [angl. *Chinese Hamster Ovary, CHO*]).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Tirpalas yra bespalvis ar šviesiai geltonas, jo pH yra 5,7, osmolališkumas apytiksliai 310 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rybrevant monoterapija yra skirta suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas progresavęs nesmulkiąląstelinis plaučių vėžys (NSLPV) su epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR) aktyvinančiomis 20 egzono intarpo mutacijomis, gydyti po nesėkmingo gydymo platinos pagrindu paremta terapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Rybrevant turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

Rybrevant turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas, jam turi būti prieinamos atitinkamos medicininės priemonės, skirtos su infuzija susijusioms reakcijoms (ISR) valdyti, jei jos pasireiškia.

Prieš pradėdamas gydymą Rybrevant, naudojant validuotą tyrimo metodą reikia nustatyti, ar yra EAFR 20 egzono intarpo mutacija (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Reikia taikyti išankstinį gydymą, skirtą sumažinti Rybrevant keliamą ISR riziką (žr. toliau „Dozės keitimai“ ir „Rekomenduojami kartu vartoti vaistiniai preparatai“).

Rekomenduojama Rybrevant dozė pateikiama 1 lentelėje, o dozavimo planas pateikiamas 2 lentelėje (žr. toliau „Infuzijos greitis“).

1 lentelė. Rekomenduojama Rybrevant dozė

Paciento kūno svoris (pradžioje*)	Rekomenduojama dozė	Flakonų skaičius
Mažiau nei 80 kg	1 050 mg	3
Didesnis arba lygus 80 kg	1 400 mg	4

* Vėliau pasikeitus kūno svoriui, dozės koreguoti nereikia

2 lentelė. Rybrevant dozavimo planas

Savaitės	Planas
Nuo 1 iki 4 savaitės	Kas savaitę (iš viso 4 dozės)
Nuo 5 savaitės	Kas 2 savaites, pradedant 5-ąją savaitę

Gydymo trukmė

Pacientus rekomenduojama gydyti Rybrevant iki tol, kol liga pradės progresuoti ar pasireiškš nepriimtinas toksiškumas.

Praleista dozė

Jeigu planuota suvartoti dozė praleidžiama, dozę reikia suvartoti kuo greičiau ir atitinkamai pakoreguoti dozavimo planą, išlaikant gydymo intervalą.

Dozės keitimai

Pasireiškus 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms dozavimą reikia nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos sumažės iki 1-ojo laipsnio ar pradinio lygio*. Jeigu vaistinio preparato vartojimas nutraukiamas 7 dienoms ar trumpesniai laikui, gydymą reikia atnaujinti, vartojant tą pačią dozę. Jeigu vaistinio preparato vartojimas nutraukiamas ilgiau nei 7 dienoms, gydymą rekomenduojama atnaujinti, vartojant sumažintą dozę, kaip parodyta 3 lentelėje. Specifines dozavimo rekomendacijas konkrečioms nepageidaujamoms reakcijoms taip pat žr. toliau 3 lentelėje.

3 lentelė. Rekomenduojamas dozės mažinimas, pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Kūno svoris (pradžioje)	Pradinė dozė	Dozė po 1-ojo pertraukimo dėl nepageidaujamos reakcijos	Dozė po 2-ojo pertraukimo dėl nepageidaujamos reakcijos	Dozė po 3-iojo pertraukimo dėl nepageidaujamos reakcijos
Mažiau kaip 80 kg	1 050 mg	700 mg	350 mg	Nutraukti Rybrevant vartojimą
Didesnis arba lygus 80 kg	1 400 mg	1050 mg	700 mg	

Su infuzija susijusios reakcijos

Infuziją reikia nutraukti atsiradus pirmam ISR požymiui. Jei kliniškai būtina, reikia skirti papildomus palaikomuosius vaistinius preparatus (pvz., papildomus gliukokortikoidus, antihistamininius vaistinius preparatus, antipiretikus ir antiemetikus) (žr. 4.4 skyrių).

- 1–3 laipsnio (nesunkios - vidutinio sunkumo) reakcijos: praėjus simptomams, infuziją tęsti 50 % mažesniu, nei anksčiau taikytas, greičiu. Jeigu nėra papildomų simptomų, greitį galima padidinti, kaip rekomenduojama (žr. 5 lentelę). Vartojant kitą dozę turi būti skiriami kartu vartojami vaistiniai preparatai (žr. 4 lentelę).
- Pasikartojančios 3 ar 4 laipsnio (pavoingos gyvybei) reakcijos: visam laikui nutraukti Rybrevant vartojimą.

Odos ir nagų reakcijos

Jeigu pacientui pasireiškė 2-ojo laipsnio odos ar nagų reakcija, reikia pradėti taikyti palaikomąjį gydymą; jeigu po 2 savaitių nepagerėja, reikia apsvarstyti dozės mažinimą (žr. 3 lentelę). Jeigu pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio odos ar nagų reakcija, reikia pradėti taikyti palaikomąjį gydymą ir apsvarstyti gydymo Rybrevant nutraukimą, kol išnyks nepageidaujamos reakcija. Odos ar nagų reakcijoms pagerėjus iki \leq 2-ojo laipsnio, gydymą Rybrevant reikia atnaujinti, skiriant sumažintą dozę. Jeigu pacientui pasireiškė 4-ojo laipsnio odos reakcijos, gydymą Rybrevant reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Gydymas Rybrevant turi būti pertrauktas, jei įtariama intersticinė plaučių liga (IPL) ar į IPL panašios nepageidaujamos reakcijos (pneumonitas). Jeigu pacientui patvirtinta IPL arba į IPL panašios nepageidaujamos reakcijos (pvz., pneumonitas), gydymą Rybrevant reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojami kartu vartoti vaistiniai preparatai

Siekiant sumažinti ISR riziką, prieš infuziją (1-osios savaitės 1-ąją ir 2-ąją dienomis) reikia vartoti antihistamininius vaistinius preparatus, antipiretikus ir gliukokortikoidus (žr. 4 lentelę). Vartojant vėlesnes dozes, reikia skirti antihistamininius vaistinius preparatus ir antipiretikus. Jeigu reikia, skiriami vaistiniai preparatai nuo pykinimo.

4 lentelė. Išankstinio gydymo dozavimo planas

Išankstinio gydymo vaistiniai preparatai	Dozė	Vartojimo būdas	Rekomenduojamas dozavimo laikas iki Rybrevant vartojimo
Antihistamininiai vaistiniai preparatai*	Difenhidramino (nuo 25 iki 50 mg) arba ekvivalento	Į veną	Nuo 15 iki 30 minučių
		Per burną	Nuo 30 iki 60 minučių
Antipiretikai*	Paracetamolio / acetaminofeno (nuo 650 iki 1000 mg)	Į veną	Nuo 15 iki 30 minučių
		Per burną	Nuo 30 iki 60 minučių
Gliukokortikoidai‡	Deksametazono (10 mg) ar metilprednizolono (40 mg) arba ekvivalento	Į veną	Nuo 45 iki 60 minučių

* Reikalingas visoms dozėms.

‡ Reikalingas pradinėi dozei (1-osios savaitės 1-ąją ir 2-ąją dienomis); nėra privalomas, vartojant kitas dozes.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Tinkamos amivantamabo indikacijos vaikų populiacijos nesmulkiažstelinio plaučių vėžio gydymui nėra.

Senyviems žmonėms

Dozės koreguoti nebūtina (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Formalių amivantamabo tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, atlikta nebuvo. Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analize, pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia imtis atsargumo priemonių, nes amivantamabo poveikis šioje pacientų populiacijoje tirtas nebuvo (žr. 5.2 skyrių). Jei gydymas pradedamas, pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos, o dozė turi būti keičiama pagal aukščiau pateiktas rekomendacijas.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Formalių amivantamabo tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, atlikta nebuvo. Remiantis FK analize, pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, reikia imtis atsargumo priemonių, nes amivantamabo poveikis šioje pacientų populiacijoje tirtas nebuvo (žr. 5.2 skyrių). Jei gydymas pradedamas, pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos, o dozė turi būti keičiama pagal aukščiau pateiktas rekomendacijas.

Vartojimo metodas

Rybrevant yra skirtas leisti į veną. Šis vaistinis preparatas leidžiamas į veną infuzijos būdu, prieš tai praskiedus steriliu 5 % gliukozės tirpalu ar natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu. Rybrevant turi būti leidžiamas per sistemą su filtru.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojimą instrukciją žr. 6.6 skyriuje.

Infuzijos greičiai

Praskiedus infuziją reikia leisti į veną toliau pateiktoje 5 lentelėje nurodytais greičiais. Dėl po pirmosios dozės pasireiškiančio ISR dažnio, amivantamabą 1-ąją ir 2-ąją savaitėmis reikia infuzuoti į periferinę veną; infuziją į centrinę veną galima leisti vėlesnėmis savaitėmis, kai sumažėja ISR rizika (žr. 6.6 skyrių). Rekomenduojama pirmąją dozę paruošti prieš pat vartojimą ir taip padidinti galimybę užbaigti infuziją, jei pasireikštų ISR.

5 lentelė. Rybrevant infuzijos greičiai

1 050 mg dozė			
Savaitė	Dozė (250 ml maišeliui)	Pradinės infuzijos greitis	Vėlesnės infuzijos greitis[‡]
1-oji savaitė (padalintos dozės infuzija)			
1-osios savaitės <i>1-oji diena</i>	350 mg	50 ml/val.	75 ml/val.
1-osios savaitės <i>2-oji diena</i>	700 mg	50 ml/val.	75 ml/val.
2-oji savaitė	1 050 mg	85 ml/val.	
Vėlesnės savaitės*	1 050 mg	125 ml/val.	
1 400 mg dozė			
Savaitė	Dozė (250 ml maišeliui)	Pradinės infuzijos greitis	Vėlesnės infuzijos greitis[‡]
1-oji savaitė (padalintos dozės infuzija)			
1-osios savaitės <i>1-oji diena</i>	350 mg	50 ml/val.	75 ml/val.
1-osios savaitės <i>2-oji diena</i>	1 050 mg	35 ml/val.	50 ml/val.
2-oji savaitė	1 400 mg	65 ml/val.	
3-oji savaitė	1 400 mg	85 ml/val.	
Vėlesnės savaitės*	1 400 mg	125 ml/val.	

* Po 5-osios savaitės vaistinio preparato dozė pacientams skiriama kas 2 savaites.

‡ Nesant ISR, po 2 val. pradinės infuzijos greitį padidinti iki kito infuzijos greičio.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos dažnai pasireiškė pacientams, gydytiems amivantamabu (žr. 4.8 skyrių).

Siekiant sumažinti ISR riziką, prieš pirmąją infuziją (1-oji savaitė) reikia skirti antihistamininių vaistinių preparatų, antipiretikų ir gliukokortikoidų. Prieš vartojant kitas dozes, reikia vartoti antihistamininių vaistinių preparatų ir antipiretikų. Pradinę infuziją reikia suvartoti padalytą į dozes 1-osios savaitės 1-ąją ir 2-ąją dienomis.

Pacientus reikia gydyti įstaigoje, kurioje yra tinkamos medicininės pagalbos priemonės ISR gydyti. Pasireiškus pirmam bet kokio sunkumo ISR požymiui, infuzijas reikia nutraukti ir, jei kliniškai reikia, būtina skirti vaistinių preparatų po infuzijos. Išnykus simptomams, infuziją tęsti 50 % mažesniu, nei anksčiau taikytas, greičiu. Pasikartojant 3-ojo ar 4-ojo laipsnio ISR, reikia visam laikui nutraukti Rybrevant vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Buvo pranešimų, kad amivantamabu gydytiems pacientams pasireiškė intersticinė plaučių liga (IPL) ar į IPL panašios nepageidaujamos reakcijos (pvz., pneumonitas) (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia IPL arba pneumonitą rodančių simptomų (pvz., dusulys, kosulys, karščiavimas). Jeigu simptomai pasireiškia, gydymą Rybrevant reikia nutraukti, kol jie bus iširti. Jeigu būtina, reikia įvertinti įtariamą IPL ar į IPL panašių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą ir pradėti taikyti tinkamą gydymą. Jeigu pacientams patvirtinama IPL ar į IPL panašios nepageidaujamos reakcijos, gydymą Rybrevant reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Odos ir nagų reakcijos

Pacientams, gydytiems amivantamabu, pasireiškė išbėrimas (įskaitant aknės formos dermatitą), niežulys ir sausa oda (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia informuoti, kad gydymo Rybrevant metu ir 2 mėnesius pabaigus gydymą reikia riboti buvimą saulėje. Patariama dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti plataus spektro UVA ir UVB apsauginį kremą nuo saulės. Sausas vietas rekomenduojama tepti minkštinamuoju kremu, kurio sudėtyje nėra alkoholio. Jeigu pasireiškia odos reakcijos, reikia naudoti vietinio poveikio kortikosteroidus bei vietinio poveikio ir (arba) per burną vartojamus antibiotikus. Pasireiškus 3-ojo laipsnio ar blogai toleruojamiems 2-ojo laipsnio reiškiniams taip pat reikia vartoti sisteminius antibiotikus ir per burną vartojamus steroidus. Pacientus, kuriems pasireiškia netipiskai atrodantis ar neįprastose vietose pasireiškiantis sunkus išbėrimas, ar išbėrimas nesumažėja per 2 savaites, reikia nedelsiant nukreipti pas dermatologą. Atsižvelgiant į reakcijų sunkumą, Rybrevant dozę reikia sumažinti, laikinai ar visam laikui nutraukti jo vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Buvo pranešimų apie toksinę epidermio nekrolizę (TEN). Jeigu yra patvirtinama TEN, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Akių sutrikimai

Pacientams, gydytiems amivantamabu, pasireiškė akių sutrikimai, įskaitant keratitą (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems pablogėja akių simptomai, reikia nedelsiant nukreipti pas oftalmologą ir kol bus įvertinti simptomai, pacientai turi nenešioti kontaktinių lęšių. Dozės koregavimą, pasireiškus 3 ar 4 laipsnio akių sutrikimams, žr. 4.2 skyriuje.

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės. Šis vaistinis preparatas gali būti skiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste (žr. 6.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nėra atlikta vaistinių preparatų sąveikos tyrimų. Kadangi amivantamabas yra IgG1 monokloninis antikūnas, nesitikima, kad pagrindiniai nepakitusio amivantamabo eliminacijos keliai būtų išskyrimas per inkstus ir kepenų fermentų atliekamas metabolizmas. Dėl to nesitikima, kad vaistinio preparato metabolizmo fermentų pokyčiai galėtų paveikti amivantamabo eliminaciją. Dėl didelio afiniteto unikaliam epitopui ant EAFR ir MEP nesitikima, kad amivantamabas sukels vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų pokyčius.

Vakcinos

Nėra klinikinių duomenų apie skiepijimo veiksmingumą ir saugumą pacientams, vartojantiems amivantamabo. Reikia vengti vartoti gyvas ar gyvas susilpnintas vakcinas pacientams, vartojantiems amivantamabo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys gydymo amivantamabo metu ir 3 mėnesius po gydymo nutraukimo turi vartoti (naudoti) veiksmingą kontracepciją.

Nėštumas

Nėra duomenų su žmonėmis, kuriais remiantis būtų galima įvertinti amivantamabo vartojimo nėštumo metu riziką. Reprodukcijos tyrimų su gyvūnais, skirtų suteikti informacijos apie su vaistiniu preparatu susijusią riziką, neatlikta. EAFR ir MEP inhibitorių molekulių skyrimas vaikingoms gyvūnų patelėms sukėlė embriono-vaisiaus vystymosi sutrikimų, embriono žūtis ir abortų dažnio padidėjimą. Todėl, remiantis šiuo veikimo mechanizmu ir duomenimis, gautais tiriant gyvūnų modelius, amivantamabo vartojimas nėštumo metu gali būti žalingas vaisiui. Amivantamabo negalima skirti nėštumo metu, nebent manoma, kad gydymo nauda moteriai yra didesnė už galimą riziką vaisiui. Jeigu pacientė pastoja šio vaistinio preparato vartojimo metu, ją reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar amivantamabas išsiskiria į moters pieną. Žmonių IgG išsiskiria į moterų pieną per pirmąsias dienas po gimdymo ir koncentracija greitai sumažėja iki mažos. Šiuo trumpu periodu po gimdymo rizikos žindomam vaikui atmesti negalima, nors tikėtina, kad IgG yra suskaidomi žindomo vaiko virškinimo trakte ir neabsorbuojami. Sprendimą nutraukti žindymą ar nutraukti (susilaikyti) nuo gydymo amivantamabu reikia priimti, atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir gydymo naudą moteriai.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie amivantamabo poveikį žmonių vaisingumui. Tyrimų su gyvūnais metu nebuvo įvertintas poveikis vyrų ir moterų vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rybrevant gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Žr. 4.8 skyrių (pvz., galvos svaigimas, nuovargis, regėjimo sutrikimas). Jeigu pacientams pasireiškė su gydymu susiję simptomai, įskaitant su regėjimu susijusias nepageidaujamas reakcijas, paveikiančias jų gebėjimą susikoncentruoti ir reaguoti, rekomenduojama nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, kol nesumažės vaistinio preparato poveikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios visų laipsnių nepageidaujamos reakcijos buvo išbėrimas (76 %), su infuzija susijusios reakcijos (67 %), toksinis poveikis nagams (47 %), hipoalbuminemija (31 %), edema (26 %), nuovargis (26 %), stomatitas (24 %), pykinimas (23 %) ir vidurių užkietėjimas (23 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos apėmė IPL (1,3 %), ISR (1,1 %) ir išbėrimą (1,1 %). Dėl nepageidajamų reakcijų gydymą Rybrevant nutraukė trys procentai pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, buvo ISR (1,1 %), IPL (0,5 %) ir toksinis poveikis nagams (0,5 %).

Nepageidajamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidajamos reakcijos į vaistinį preparatą, pasireiškusios pacientams, vartojantiems amivantamabo, pateikiamos 6 lentelėje.

Pateikiami duomenys apima 380 amivantamabu gydytų pacientų, sirgusių lokaliai išplitusiu ar metastaziniu nesmulkiąstelinu plaučių vėžiu po nesėkmingos chemoterapijos platinos pagrindu. Pacientai vartojo 1 050 mg amivantamabo (< 80 kg sveriantys pacientai) arba 1 400 mg amivantamabo (≥ 80 kg sveriantys pacientai). Amivantamabo ekspozicijos mediana buvo 4,1 mėnesio (intervalas: nuo 0,0 iki 39,7 mėnesio).

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu, išvardytos toliau pagal dažnio kategoriją. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusių pacientams, vartojantiems amivantamabą

Organų sistemų klasės Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija	Bet kokio laipsnio (%)	3-4 laipsnio (%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Hipoalbuminemija ^a (žr. 5.1 skyrių)	Labai dažnas	31	2*
Sumažėjęs apetitas		16	0,5*
Hipokalcemija		10	0,3*
Hipokalemija	Dažnas	9	2
Hipomagnezemija		8	0
Nervų sistemos sutrikimai			
Galvos svaigimas ^b	Labai dažnas	13	0,3*
Akių sutrikimai			
Sutrikęs regėjimas ^c	Dažnas	3	0
Blakstienų augimas ^d		1	0
Kiti akių sutrikimai ^e		6	0
Keratitas	Nedažnas	0,5	0
Uveitas		0,3	0
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Intersticinė plaučių liga ^f	Dažnas	3	0,5*
Virškinimo trakto sutrikimai			
Viduriavimas	Labai dažnas	11	2*
Stomatitas ^g		24	0,5*
Pykinimas		23	0,5*
Vidurių užkietėjimas		23	0
Vėmimas		12	0,5*
Pilvo skausmas ^h	Dažnas	9	0,8*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas	Labai dažnas	15	2
Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas		13	1
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje		12	0,5*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Išbėrimas ⁱ	Labai dažnas	76	3*
Toksinis poveikis nagams ^j		47	2*
Sausa oda ^k		19	0
Niežulys		18	0
Toksinė epidermio nekrolizė	Nedažnas	0,3	0,3*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Mialgija	Labai dažnas	11	0,3*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Edema ^l	Labai dažnas	26	0,8*
Nuovargis ^m		26	0,8*
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			
Su infuzija susijusi reakcija	Labai dažnas	67	2

-
- * Tik 3-ojo laipsnio reiškiniai.
 - ^a Hipoalbuminemia: sumažėjęs albumino kiekis kraujyje, hipoalbuminemia
 - ^b Galvos svaigimas: galvos svaigimas, krūvio sukeltas svaigimas, svaigulys
 - ^c Regėjimo sutrikimas: neryškus regėjimas, sumažėjęs regėjimo aštrumas, regėjimo sutrikimas
 - ^d Blakstienų augimas: blakstienų augimas, trichomegalija
 - ^e Kiti akių sutrikimai: blefaritas, junginės hiperemija, ragenos sudirgimas, sausa akis, episkleritas, akies sutrikimas, akies niežulys, neinfekcinis konjunktyvitas, akių hiperemija
 - ^f Intersticinė plaučių liga: intersticinė plaučių liga, pneumonitas
 - ^g Stomatitas: aftinė opa, cheilitas, glositas, lūpos išopėjimas, burnos išopėjimas, gleivinės uždegimas, stomatitas
 - ^h Pilvo skausmas: diskomfortas pilve, pilvo skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, diskomfortas epigastriume, virškinimo trakto skausmas
 - ⁱ Išbėrimas: aknė, dermatitas, aknės formos dermatitas, eritema, daugiaformė eritema, folikulitas, pūlinėlinė, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, tarpvietės išbėrimas, odos apie burną uždegimas, pustulės, išbėrimas, eriteminis išbėrimas, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, niežtintis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, vezikulinis bėrimas, odos eksfoliacija, odos pažeidimas
 - ^j Toksinis poveikis nagams: įaugęs nagas, nago guolio infekcija, nagų odelių įtrūkimai, nagų sutrikimai, nelygūs nagai, onichoklazija, onicholizė, paronichija
 - ^k Sausa oda: sausa oda, egzema, sausos odos dermatitas, odos įtrūkimai, kseroderma
 - ^l Edema: akių edema, akių vokų edema, veido edema, generalizuota edema, vietinė edema, edema, periferinė edema, periorbitalinė edema, periorbitalinis patinimas, periferinis patinimas, veido patinimas
 - ^m Nuovargis: astenija, nuovargis

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 67 % pacientų, gydytų amivantamabu. Devyniasdešimt aštuoni procentai ISR atvejų buvo 1-2 laipsnio. Devyniasdešimt devyni procentai ISR atvejų pasireiškė pirmosios infuzijos metu, vidutinis laikas iki pasireiškimo pradžios buvo 60 min., ir dauguma reakcijų pasireiškė per 2 val. nuo infuzijos pradžios. Dažniausiai pasireiškę požymiai ir simptomai apėmė šaltkrėtį, dusulį, pykinimą, paraudimą, krūtinės diskomfortą ir vėmimą (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Buvo pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ar į IPL panašių reakcijų pasireiškimą, vartojant amivantamabą ir kitus EAFR inhibitorius. Buvo pranešimų apie intersticinės plaučių ligos arba pneumonito pasireiškimą 2,6 % pacientams. Pacientų, kuriems yra buvusi IPL, vaistinių preparatų sukelta IPL, radiacinis pneumonitas, kurį reikėjo gydyti steroidais, arba buvo bet kokių kitų kliniškai aktyvios IPL požymių, į klinikinį tyrimą įtraukti nebuvo (žr. 4.4 skyrių).

Odos ir nagų reakcijos

76 % pacientų, gydytų amivantamabu, pasireiškė išbėrimas (įskaitant aknės formos dermatitą), niežulys ir sausa oda. Daugeliu atveju reakcijos buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnio, 3-iojo laipsnio išbėrimai pasireiškė 3 % pacientų. Išbėrimas, dėl kurio reikėjo nutraukti gydymą amivantamabu, pasireiškė 0,3 % pacientų. Išbėrimas dažniausiai pasireiškė per pirmąsias 4 gydymo savaites, laiko iki pasireiškimo mediana buvo 14 dienų. Pacientams, gydytiems amivantamabu, pasireiškė toksinis poveikis nagams. Dauguma reakcijų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio, 3-iojo laipsnio toksinis poveikis nagams pasireiškė 1,8 % pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Akių sutrikimai

Akių sutrikimai, įskaitant keratitą (0,5 %), pasireiškė 9 % amivantamabu gydytų pacientų. Kitos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, apėmė blakstienų augimą, regėjimo sutrikimą ir kitus akių sutrikimus. Visi reiškiniai buvo 1–2 laipsnio (žr. 4.4 skyrių).

Kitos ypatingos populiacijos

Senyviems žmonėms

Yra nedaug klinikinių duomenų apie amivantamabo vartojimą 75 metų ir vyresniems pacientams (žr. 5.1 skyrių). Nėra pastebėta bendrų saugumo skirtumų tarp 65 metų ar vyresnių pacientų ir jaunesnių nei 65 metų pacientų.

Imunogeniškas

Kaip ir su visais gydymui naudojamais baltymais, egzistuoja imunogeniško galimybė. Klinikinio tyrimo metu 3 (0,9 %) iš 347 vertintų amivantamabu gydytų pacientų, sergančių vietiškai išplitusiu ar metastaziniu NSLPV, buvo rasta antikūnų prieš amivantamabą. Nebuvo jokių įrodymų, kad dėl antikūnų prieš amivantamabą pasikeistų farmakokinetika, veiksmingumas ar saugumo duomenys.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinio tyrimo, kuriame pacientams į veną buvo leidžiama iki 1 750 mg dozė, metu nebuvo nustatyta didžiausios toleruojamos dozės. Nėra žinomo specifinio priešnuodžio, perdozavus amivantamabo. Perdozavimo atveju reikia nutraukti gydymą Rybrevant, stebėti pacientą, ar jam nepasireiškia kokių nors nepageidaujamų reiškinių požymių ar simptomų ir nedelsiant pradėti taikyti atitinkamas bendrąsias palaikomąsias priemones, kol klinikinis toksiškumas sumažės ar išnyks.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – monokloniniai antikūnai ir antikūno-vaisto konjugatas, ATC kodas – L01FX18.

Veikimo mechanizmas

Amivantamabas yra mažai fukozės turintis, visiškai žmogaus IgG1 pagrindu pagamintas EAFR–MEP bispecifinis antikūnas, kuriam būdingas imunines ląsteles reguliuojantis poveikis taikantis į navikus, turinčius aktyvinančių EAFR 20 egzono intarpo mutacijų. Amivantamabas prisijungia prie ląstelės paviršiuje esančių EAFR ir MEP domenų.

Amivantamabas sutrikdo EAFR ir MEP signalų perdavimo funkcijas, neleidamas prisijungti ligandams bei skatindamas EAFR ir MEP suirimą, taip užkirsdamas kelią naviko augimui ir progresavimui. Be to, EAFR ir MEP buvimas naviko ląstelių paviršiuje leidžia šias ląsteles atakuoti ir sunaikinti imuninėms efektorinėms ląstelėms, tokioms kaip natūralios žudikės ląstelės ir makrofagai, atitinkamai per nuo antikūnų priklausomą citotoksiinį poveikį (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC*) ir trogocitozę.

Farmakodinaminis poveikis

Albuminas

Amivantamabas mažina albumino koncentraciją serume – tai yra MEP slopinimo farmakodinaminis poveikis, kuris paprastai pasireiškia per pirmąsias 8 savaites (žr. 4.8 skyrių). Likusiu gydymo amivantamabu laikotarpiu albumino koncentracija stabilizavosi.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

CHRYSALIS – tai keliuose centruose atviru būdu atliktas kelių kohortų tyrimas, kuriuo siekta įvertinti gydymo Rybrevant saugumą ir veiksmingumą pacientams, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs ar metastazinis NSLPV. Veiksmingumas buvo įvertintas 114 tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas vietiškai išplitęs ar metastazinis NSLPV ir kuriems buvo EAFR 20 egzono intarpo mutacijų, kurių liga progresavo chemoterapijos platinos pagrindu metu arba po chemoterapijos platinos pagrindu ir kurių stebėjimo laiko mediana buvo 12,5 mėnesio. Siekiant nustatyti visų pacientų EAFR 20 egzono intarpo mutacijos būklę naviko audinio (93 %) ir (arba) plazmos (10 %) mėginiuose, jie buvo iširti vietoje,

naudojant naujos kartos sekoskaitą (angl. *next generation sequencing, NGS*) 46 % pacientų ir (arba) naudojant polimerazės grandininę reakciją (PGR) 41 % pacientų, o 4 % pacientų bandymo tyrimo metodai nebuvo nurodyti. Į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo negydomos metastazės smegenyse arba pacientai, kuriems per paskutiniuosius 2-jus metus IPL reikėjo gydyti pailginto poveikio steroidais ar kitais imunosupresiniais vaistiniais preparatais. Rybrevant buvo leidžiamas į veną: 1 050 mg pacientams, kurių kūno masė buvo mažesnė kaip 80 kg, arba 1 400 mg pacientams, kurių kūno masė buvo 80 kg ar didesnė, vieną kartą per savaitę 4 savaites, vėliau, pradėdant nuo 5-osios savaitės, kas 2 savaites iki tol, kol neliko klinikinės naudos arba pasireiškė nepriimtinas toksiškumas. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas bendrasis atsako dažnis (BAD), kuris buvo apibrėžtas kaip patvirtintas visiškasis atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA), remiantis *RECIST* v1.1. Be to, buvo atlikta pagrindinės vertinamosios baigties koduota nepriklausoma centrinė peržiūra (angl. *the blinded independent central review, BICR*). Antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo atsako trukmė (AT).

Amžiaus mediana – 62 metai (kitimo sritis: 36–84), 41 % tiriamųjų buvo 65 metų ar vyresni, 61 % buvo moteriškos giminės, 52 % tiriamųjų buvo azijiečiai ir 37 % baltųjų rasės. Pirmiau skirtų gydymo būdų skaičiaus mediana – 2 (kitimo sritis: nuo 1 iki 7 gydymo būdų). Pradedant gydymą, 29 % tiriamųjų veiklumo būklė pagal Jungtinės Rytų onkologijos grupės (angl. *the Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) skalę buvo įvertinta 0, o 70 % tiriamųjų *ECOG* veiklumo būklė buvo įvertinta 1 balu. 57 % tiriamųjų niekada nerūkė. 100 % tiriamųjų buvo diagnozuotas IV stadijos vėžys. 25 % tiriamųjų pirmiau buvo skirtas gydymas dėl metastazių galvos smegenyse. 20 egzono tarpas buvo stebėtas 8 skirtinguose radikaluose. Dažniausiai paveikti buvo A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) ir N771 (11 %).

Veiksmingumo duomenų suvestinė pateikiama 7 lentelėje.

7 lentelė. Tyrimo CHRYSALIS veiksmingumo duomenys

	Tyrėjo vertinimas (N=114)
Bendrojo atsako dažnis ^{a,b} (95 % PI)	37 % (28 %, 46 %)
Visiškas atsakas	0 %
Dalinis atsakas	37 %
Atsako trukmė	
Mediana ^c (95 % PI), mėnesiai	12,5 (6,5, 16,1)
Pacientai, kuriems AT buvo 6 mėnesiai ar ilgesnė	64 %

PI = pasitikėjimo intervalas

^a Patvirtintas atsakas

^b BAD ir AT rezultatai tyrėjo vertinimu atitiko *BICR* vertinimus; BAD *BICR* vertinimu buvo 43 % (34 %, 53 %), kai VA dažnis buvo 3 % ir DA dažnis buvo 40 %, BAD mediana *BICR* vertinimu buvo 10,8 mėnesio (95 % PI: 6,9, 15,0), ir pacientų, kurių BAD ≥ 6 mėnesiai, *BICR* vertinimu buvo 55 %.

^c Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiu.

Priešnavikinis aktyvumas buvo pastebėtas tiriant mutacijų potipius.

Senyviems žmonėms

Nėra pastebėta bendrų veiksmingumo skirtumų tarp 65 metų ar vyresnių pacientų ir jaunesnių nei 65 metų pacientų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti nesmulkiaštelinio plaučių vėžio (NSLPV) gydymo Rybrevant tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Amivantamabo plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kitimo kreive ($AUC_{1\text{ sav.}}$) vartojant dozes, kurių kitimo sritis yra nuo 350 iki 1 750 mg didėja proporcingai.

Po Rybrevant rekomenduojamos dozės pavartojimo pagal rekomenduojamą gydymo planą, dozuojant kas savaitę, vidutinis $AUC_{1\text{ sav.}}$ serume po penktosios dozės buvo maždaug 2,9 karto didesnis, palyginti su pirmąja doze.

Amivantamabo pusiausvyros apykaita buvo pasiekta per maždaug 2 mėnesius kiekvienu dozavimo kas 2 savaites laikotarpiu (per devintąją infuziją) vartojant 1 050 mg dozę, o vidutinis $AUC_{1\text{ sav.}}$ kraujo serume, nusistovėjęs pusiausvyros koncentracijai, buvo maždaug 2,4 karto didesnis, palyginti su pirmąja doze.

Pasiskirstymas

Vidutinis geometrinis bendras (CV%) amivantamabo pasiskirstymo tūris po rekomenduojamos Rybrevant dozės suvartojimo, remiantis farmakokinetikos populiacijoje rodmenų įvertinimu, buvo 5,37 (21 %) l.

Eliminacija

Amivantamabo klirensas yra didesnis, vartojant mažas dozes (< 350 mg), bet linijinis, kai dozė yra klinikinės dozės ribose. Nustatyta, kad vidutinis geometrinis (CV%) linijinis klirensas, remiantis farmakokinetikos populiacijoje modeliavimu, yra 225 (25 %) ml per parą. Vidutinis geometrinis (CV%) galutinis pusinės eliminacijos periodas, susijęs su linijiniu klirensu, nustatytas remiantis farmakokinetikos populiacijoje rodmenimis, buvo 15,7 (26 %) paros po Rybrevant rekomenduojamos dozės vartojant kaip monoterapiją.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Kliniškai reikšmingų amivantamabo farmakokinetikos skirtumų dėl amžiaus (32–87 metų) nepastebėta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kliniškai reikšmingo poveikio amivantamabo farmakokinetikai pacientų, kuriems yra nesunkus (kreatinino klirensas [KrKl] yra 60 ml/min. ar didesnis, bet mažesnis kaip 90 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (KrKl yra 29 ml/min. ar didesnis, bet mažesnis kaip 60 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, organizme nepastebėta. Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo (KrKl yra 15 ml/min. ar didesnis, bet mažesnis kaip 29 ml/min.) poveikis amivantamabo farmakokinetikai nežinomas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos pokyčiai greičiausiai neturės jokio poveikio amivantamabo eliminacijai, nes molekulės, kurių pagrindą sudaro IgG1 (pvz., amivantamabas), nemetabolizuojamos kepenyse.

Kliniškai reikšmingo poveikio amivantamabo farmakokinetikai pacientų, kuriems pasireiškė nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas [(bendrojo bilirubino koncentracija yra ties VNR ar mažesnė, o AST aktyvumas didesnis už VNR) arba (bendrojo bilirubino koncentracija yra didesnė už VNR, bet VNR viršija ne daugiau kaip 1,5 karto)], nepastebėta. Vidutinio sunkumo (bendrojo bilirubino koncentracija yra 1,5–3 kartus didesnė už VNR) ir sunkaus (bendrojo bilirubino koncentracija yra daugiau kaip 3 kartus didesnė už VNR) kepenų funkcijos sutrikimo poveikis amivantamabo farmakokinetikai nežinomas.

Vaikų populiacija

Rybrevant farmakokinetika vaikų populiacijos pacientų organizme netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kartotinių dozių toksiskumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Tyrimų su gyvūnais, siekiant nustatyti kancerogeninį amivantamabo poveikį, neatlikta. Įprasti genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimai su biologiniais vaistiniais preparatais paprastai neatliekami, nes dideli baltymai negali pasklisti į ląsteles ir negali sąveikauti su DNR ar chromosomų medžiaga.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Tyrimų su gyvūnais, siekiant nustatyti poveikį reprodukcijai ir vaisiaus vystymuisi, neatlikta. Vis dėlto, atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, amivantamabas gali pakenkti vaisiui ar sukelti raidos anomalijų. Kaip aprašoma literatūroje, sumažėjus, nevykstant arba sutrikus embriono, vaisiaus ar motinos EAFR signalo perdavimui, gali nevykti implantacija, embrionas ar vaisius gali žūti įvairiu nėštumo laikotarpiu (dėl poveikio placentos vystymuisi), gali atsirasti daugelio organų vystymosi anomalijų ar išlikusius vaisius ištikti ankstyva mirtis. Panašiai, MEP ar jo ligando hepatocitų augimo faktoriaus (angl. *hepatocyte growth factor*, *HGF*) pašalinimas buvo mirtinas embrionui dėl sunkių placentos vystymosi defektų ir buvo pastebėti daugelio vaisiaus organų raumenų vystymosi defektai. Žinoma, kad žmogaus IgG1 prasiskverbia per placentą. Todėl amivantamabas iš motinos organizmo gali pereiti į besivystančio vaisiaus organizmą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Etilendiamintetraacto rūgšties (EDTA) dinatrio druskos dihidratas
L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
L-metioninas
Polisorbatas 80 (E433)
Sacharozė
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Praskiedus

Įrodyta, kad laikant 15 °C – 25 °C temperatūroje kambario šviesoje, vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės nepakinta 10 valandų. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, nebent skiedimo metodas užkerta kelią mikrobinio užteršimo rizikai. Jeigu nėra suvartojamas nedelsiant, už paruošto vartoti vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

7 ml koncentrato yra 1 tipo stikliniame flakone su elastomeriniu uždoriu ir aliuminio sandarikliu su nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 350 mg amivantamabo. Pakuotėje yra 1 flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Paruoškite tirpalą infuzijai į veną, laikydamiesi aseptinės technikos reikalavimų, kaip nurodyta toliau:

Paruošimas

- Atsižvelgiant į paciento svorį, nustatykite reikiamą Rybrevant dozę (arba 1 050 mg pacientams, sveriantiems mažiau kaip 80 kg, arba 1 400 mg pacientams, sveriantiems daugiau kaip 80 kg) ir flakonų skaičių (žr. 4.2 skyrių). Kiekviename flakone yra 350 mg amivantamabo.
- Patikrinkite, ar Rybrevant tirpalas yra bespalvis arba šviesiai geltonas. Nevartokite, jeigu pakitusi spalva ar yra matomų dalelių.
- Iš 5 % gliukozės tirpalo ar 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo 250 ml infuzijos maišelio ištraukite tirpalo tūrį, lygų pridedamo Rybrevant tirpalo tūriui, ir jį išpilkite (kiekvienam flakonui išpilkite 7 ml skiediklio iš infuzijos maišelio). Infuzinis maišelis turi būti pagamintas iš polivinilchlorido (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) arba poliolefino mišinio (PP+PE).
- Iš kiekvieno flakono ištraukite 7 ml Rybrevant ir suleiskite į infuzijos maišelį. Kiekviename flakone yra 0,5 ml daugiau tirpalo, siekiant užtikrinti, jog būtų galima ištraukti pakankamą kiekį tirpalo. Galutinis infuzijos maišelio tūris turi būti 250 ml. Flakone likusį tirpalą reikia išmesti.
- Švelniai apverskite maišelį, kad tirpalas susimaišytų. Negalima purtyti.
- Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra kietų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu pakitusi spalva ar yra matomų dalelių, tirpalo vartoti negalima.

Vartojimas

- Praskiestą tirpalą vartoti intraveninės infuzijos būdu, naudojant infuzijos rinkinį su srovės reguliatorium ir įmontuotu steriliu nepirogeniniu mažai baltymus surišančiu polietersulfono (PES) filtru (porų dydis 0,22 ar 0,2 µm). Infuzijos rinkiniai turi būti pagaminti iš poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP ar PE.
- Negalima Rybrevant infuzuoti į veną kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią sistemą.
- Praskiestą tirpalą reikia suvartoti per 10 val. (įskaitant infuzijos laiką), kai jis laikomas kambario temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C) ir kambario šviesoje.
- Dėl po pirmosios dozės pasireiškiančio ISR dažnio, amivantamabą 1-ąją ir 2-ąją savaitėmis reikia infuzuoti į periferinę veną; infuziją į centrinę veną galima leisti vėlesnėmis savaitėmis, kai sumažėja ISR rizika. Infuzijos greičius žr. 4.2 skyriuje.

Atliekų tvarkymas

Šis vaistinis preparatas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui ir bet kokį nesuvartotą vaistinį preparatą, kuris yra nesuvartojamas per 10 val., reikia tvarkyti, laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1594/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. gruodžio 9 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. rugsėjo 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Airija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant toliau patvirtinti amivantamabo veiksmingumą ir saugumą, gydant suaugusius pacientus, kuriems yra išplitęs NSLPV su epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR) aktyvinančiomis 20 egzono intarpo mutacijomis, registruotojas turi pateikti atsitiktinių imčių atvirojo 3-ios fazės tyrimo 61186372NSC3001 rezultatus, kuriuose amivantamabo vartojimas kartu su gydymu karboplatinos-pemetreksedo deriniu lyginamas su gydymu karboplatina-pemetreksedu, gydant išplitusį ar metastazinį NSLPV pacientams, kuriems yra EAFR aktyvinančių 20 egzono intarpo mutacijų, skiriant kaip pirmos eilės gydymą.	2024 m. kovo 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rybrevant 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui
amivantamabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 7 ml flakone yra 350 mg amivantamabo (50 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: etilendiamintetraacto rūgštis (EDTA), L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-metioninas, polisorbatas 80, sacharozė ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas

5. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nekratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1594/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Rybrevant 350 mg sterilus koncentratas
amivantamabum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

7 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Rybrewant 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui amivantamabas (*amivantamabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rybrewant ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rybrewant
3. Kaip vartoti Rybrewant
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rybrewant
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rybrewant ir kam jis vartojamas

Kas yra Rybrewant

Rybrewant yra vaistas nuo vėžio. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos amivantamabo, kuris yra antikūnas (baltymų rūšis), sukurtas atpažinti ir prisijungti prie specifinių taikinių organizme.

Kam Rybrewant vartojamas

Rybrewant yra skiriamas suaugusiesiems, sergantiems plaučių vėžiu, vadinamu nesmulkiaūstelinio plaučių vėžiu. Jis vartojamas, kai vėžys pradeda plisti į kitas organizmo vietas ir yra įvykę tam tikrų geno, vadinamo EAFR, pokyčių (20 egzono intarpo mutacijų).

Kaip Rybrewant veikia

Veikloji Rybrewant medžiaga, amivantamabas, taikosi į du baltymus, esančius ant vėžio ląstelių:

- epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR) ir
- mezenchiminio-epitelinio pokyčio faktorių (MEP).

Šis vaistas veikia, prisijungdamas prie šių baltymų, o tai gali padėti sulėtinti arba sustabdyti plaučių vėžio augimą ir taip pat gali padėti sumažinti auglio dydį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rybrewant

Rybrewant vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija amivantamabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Negalima vartoti šio vaisto, jeigu Jums tinka aukščiau aprašyta informacija. Jeigu nesate tikri, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rybrewant, jei:

- sirgote plaučių uždegimu (būkle, vadinama intersticine plaučių liga arba pneumonitu).

Nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu šio vaisto vartojimo metu Jums pasireiškė bet kuris toliau išvardytas šalutinis poveikis (daugiau informacijos žr. 4 skyriuje):

- Bet koks šalutinis poveikis, pasireiškęs šio vaisto infuzijos į veną (lašinimo į veną) metu.
- Staiga pasireiškęs sunkumas kvėpuoti, kosulys arba karščiavimas, galintis rodyti plaučių uždegimą.
- Odos sutrikimai. Siekiant sumažinti odos sutrikimus, vartojant šį vaistą venkite būti saulėje, dėvėkite apsauginius drabužius, tepkitės apsauginiu kremu nuo saulės ir reguliariai drėkinkite odą bei nagus. Visų šių priemonių taip pat reikės laikytis 2 mėnesius po gydymo nutraukimo.
- Akių sutrikimai. Jeigu Jums yra regėjimo problemų arba akių skausmas, nedelsiant pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju. Jeigu nešiojate kontaktinius lęšius ir atsirado naujų akių simptomų, kontaktinių lęšių nebenešiokite ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima skirti vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes nėra žinoma, ar šis vaistas yra saugus ir veiksmingas, jį vartojant šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Rybrevant

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Kontracepcija

- Jeigu galite pastoti, turite vartoti (naudoti) veiksmingą kontracepciją gydymo Rybrevant metu ir 3 mėnesius po gydymo nutraukimo.

Nėštumas

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Yra tikimybė, kad šis vaistas gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Jeigu pastojote gydymo šiuo vaistu metu, nedelsiant pasakykite gydytojui ar slaugytojui. Jūs ir Jūsų gydytojas nuspręsite, ar šio vaisto nauda yra didesnė už riziką Jūsų negimusiam kūdikiui.

Žindymas

Nėra žinoma, ar Rybrevant patenka į moters pieną. Prieš pradėdamos vartoti šį vaistą paklauskite gydytojo. Jūs ir Jūsų gydytojas nuspręsite, ar žindymo nauda yra didesnė už riziką Jūsų kūdikiui. Jeigu

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu po Rybrevant vartojimo jaučiate nuovargį, galvos svaigimą, akių sudirgimą ar regėjimo sutrikimą, nevairuokite ar nevaldykite mechanizmų.

Rybrevant sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės. Tačiau prieš vartojimą Rybrevant gali būti sumaišytas su tirpalu, kuriame yra natrio. Pasitarkite su gydytoju, jei laikotės mažai druskos turinčios dietos.

3. Kaip vartoti Rybrevant

Kiek vaisto skiriama

Jūsų gydytojas nustatys Jums tinkamą Rybrevant dozę. Šio vaisto dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio gydymo pradžioje.

Rekomenduojama Rybrevant dozė yra:

- 1 050 mg, jeigu sveriate mažiau kaip 80 kg.
- 1 400 mg, jeigu sveriate 80 kg arba daugiau.

Kaip vartoti vaistą

Šį vaistą lašinimo į veną (infuzijos į veną) būdu Jums suleis gydytojas arba slaugytojas per keletą valandų.

Rybrevant yra vartojamas, kaip nurodyta toliau:

- pirmąsias 4 savaites kartą per savaitę
- tuomet vartoti kartą per 2 savaites, pradedant 5-ąją savaitę, tiek laiko, kiek pasireiškia teigiamas gydymo poveikis.

Pirmąją savaitę gydytojas Rybrevant dozę padalins į dvi dalis, kurias reikės suvartoti per dvi dienas.

Vaistai, vartojami gydymo Rybrevant metu

Prieš kiekvieną Rybrevant infuziją Jums bus skiriami vaistai, kurie padės sumažinti su infuzijomis susijusių reakcijų pasireiškimo galimybę. Šie vaistai gali apimti:

- vaistus nuo alerginės reakcijos (antihistamininius vaistus)
- vaistus nuo uždegimo (kortikosteroidus)
- vaistus nuo karščiavimo (pvz., paracetamolį).

Atsižvelgiant į bet kokius galinčius Jums pasireikšti simptomus, Jums taip pat gali būti skiriami papildomi vaistai.

Ką daryti pavartojus per didelę Rybrevant dozę?

Šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytojas. Jei, mažai tikėtina atveju, Jums bus suleista per daug vaisto (perdozuota), gydytojas patikrins, ar Jums nepasireiškia šalutinio poveikio reiškiniai.

Jeigu pamiršote atvykti susileisti Rybrevant

Labai svarbu atvykti į visus sutartus vizitus. Jeigu praleidote vizitą, kuo greičiau atvykite į kitą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėjote toliau nurodytą šalutinį poveikį:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- **Reakcijos į infuziją požymiai** – pvz., šaltkrėtis, dusulys, šleikštulys (pykinimas), paraudimas, diskomfortas krūtinėje ir vėmimas vaisto leidimo metu. Šie simptomai ypač gali pasireikšti po pirmosios dozės. Gydytojas gali Jums skirti kitų vaistų arba gali reikėti sulėtinti infuzijos greitį arba ją nutraukti.
- **Odos sutrikimai** – tokie, kaip išbėrimas (įskaitant aknę), odos apie nagus infekcija, sausa oda, niežulys ir paraudimas. Pasakykite gydytojui, jeigu odos ar nagų sutrikimai pasunkėjo.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- **Akių sutrikimai** – tokie, kaip akies sausumas, akių vokų patinimas, akių niežėjimas, regėjimo sutrikimai, blakstienų augimas.
- **Plaučių uždegimo požymiai** – tokie, kaip staigus dusulys, kosulys ar karščiavimas, galintys sukelti nuolatinį pažeidimus (intersticinę plaučių ligą). Pasireiškus šiam šalutiniam poveikiui, gydytojas gali norėti nutraukti Rybrevant vartojimą.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- ragenos (priekinės akies dalies) uždegimas;
- uždegimas akies viduje, galintis paveikti regėjimą;

- gyvybei pavojingas išbėrimas su pūslėmis ir odos lupimusi, apimantis didesnę kūno dalį (toksinė epidermio nekrolizė).

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė bet koks toliau išvardytas šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- mažas baltymo albumino kiekis kraujyje;
- patinimas, kurį sukelia skysčių kaupimasis organizme;
- stipraus nuovargio pojūtis;
- opos burnoje;
- vidurių užkietėjimas ar viduriavimas;
- sumažėjęs apetitas;
- padidėjęs kepenų fermento alaninaminotransferazės aktyvumas kraujyje, galimas kepenų sutrikimo požymis;
- padidėjęs kepenų fermento aspartataminotransferazės aktyvumas kraujyje, galimas kepenų sutrikimo požymis;
- galvos svaigimas;
- padidėjęs fermento šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje;
- raumenų skausmai;
- mažas kalcio kiekis kraujyje.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- skrandžio skausmas;
- mažas kalio kiekis kraujyje;
- mažas magnio kiekis kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rybrevant

Rybrevant bus laikomas ligoninėje arba klinikoje.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Įrodyta, kad laikant 15 °C – 25 °C temperatūroje kambario šviesoje, vaisto cheminės ir fizinės savybės nepakinta 10 valandų. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistą reikia suvartoti nedelsiant, nebent skiedimo metodas užkerta kelią mikrobinio užteršimo rizikai. Jeigu nėra suvartojamas nedelsiant, už paruošto vartoti vaisto laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite savo sveikatos priežiūros specialisto. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rybrevant sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra amivantamabas. Viename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 50 amivantamabo. Viename 7 ml flakone yra 350 mg amivantamabo koncentrato.
- Pagalbinės medžiagos yra etilendiamintetraacto rūgštis (EDTA), L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-metioninas, polisorbatas 80, sacharozė ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių).

Rybrevant išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rybrevant yra bespalvis ar šviesiai geltonas koncentratas infuziniam tirpalui. Šis vaistas tiekiamas kartono dėžutėje, kurioje yra 1 stiklinis flakonas su 7 ml koncentrato.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 Ατδ
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus žemiau paminėtus.

Paruoškite tirpalą infuzijai į veną, laikydamiesi aseptinės technikos reikalavimų, kaip nurodyta toliau:

Paruošimas

- Atsižvelgiant į paciento svorį, nustatykite reikiamą Rybrevant dozę (arba 1 050 mg, arba 1 400 mg) ir flakonų skaičių. Kiekviename Rybrevant flakone yra 350 mg amivantamabo.
- Patikrinkite, ar Rybrevant tirpalas yra bespalvis arba šviesiai geltonas. Nevartokite, jeigu pakitusi spalva ar yra matomų dalelių.
- Iš 5 % gliukozės tirpalo ar 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo 250 ml infuzijos maišelio ištraukite tirpalo tūrį, lygų pridedamo Rybrevant tirpalo tūriui, ir jį išpilkite (kiekvienam flakonui išpilkite 7 ml skiediklio iš infuzijos maišelio). Infuzinis maišelis turi būti pagamintas iš polivinilchlorido (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) arba poliolefino mišinio (PP+PE).
- Iš kiekvieno flakono ištraukite 7 ml Rybrevant ir suleiskite į infuzijos maišelį. Kiekviename flakone yra 0,5 ml daugiau tirpalo, siekiant užtikrinti, jog būtų galima ištraukti pakankamą kiekį tirpalo. Galutinis infuzijos maišelio tūris turi būti 250 ml. Flakone likusį tirpalą reikia išmesti.
- Švelniai apverskite maišelį, kad tirpalas susimaišytų. Negalima purtyti.
- Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra kietų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu pakitusi spalva ar yra matomų dalelių, tirpalo vartoti negalima.

Vartojimas

- Praskiestą tirpalą vartoti intraveninės infuzijos būdu, naudojant infuzijos rinkinį su srovės reguliatorium ir įmontuotu steriliu nepirogeniniu mažai baltymus surišančiu polietersulfono (PES) filtru (porų dydis 0,22 ar 0,2 µm). Infuzijos rinkiniai turi būti pagaminti iš poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP ar PE.
- Negalima Rybrevant infuzuoti į veną kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią sistemą.
- Praskiestą tirpalą reikia suvartoti per 10 val. (įskaitant infuzijos laiką), kai jis laikomas kambario temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C) ir kambario šviesoje.
- Dėl po pirmosios dozės pasireiškiančio ISR dažnio, amivantamabą 1-ąją ir 2-ąją savaitėmis reikia infuzuoti į periferinę veną; infuziją į centrinę veną galima leisti vėlesnėmis savaitėmis, kai sumažėja ISR rizika.

Atliekų tvarkymas

Šis vaistinis preparatas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui ir bet kokį nesuvartotą vaistinį preparatą, kuris yra nesuvartojamas per 10 val., reikia tvarkyti, laikantis vietinių reikalavimų.